

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.379-008.64: 616.839: 616.12 (043.2)

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

321.02-Endocrinologie

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Lorina Vudu

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

Consultant științific:

Valeriu Revenco

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Autor:

Cristina Rizov

CHIȘINAU 2017

© Rizov Cristina, 2017

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă și engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	9
1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE NEUROPATIA AUTONOMĂ CARDIACĂ	
1.1. Date epidemiologice și factorii de risc ai neuropatiei autonome cardiace	16
1.2. Aspecte etiopatogenice ale neuropatiei autonome cardiace	19
1.3. Manifestări clinice în neuropatia autonomă cardiacă	25
1.4. Aspecte de diagnostic ale neuropatiei autonome cardiace	29
1.5. Consecințele și complicațiile neuropatiei autonome cardiace	33
1.6. Concluzii la capitolul 1	37
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	
2.1. Caracteristicile generale ale cercetării	39
2.2. Metode generale și speciale de examinare ale pacienților investigați	42
2.3. Metodele de evaluare statistică utilizate	52
2.4. Concluzii la capitolul 2	53
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE NEUROPATIEI AUTONOME CARDIACE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1	
3.1. Factorii de risc ai neuropatiei autonome cardiace	55
3.2. Particularitățile tabloului manifest al neuropatiei autonome cardiace	67
3.3. Diagnosticul neuropatiei autonome cardiace	73
3.4. Determinarea legăturii dintre complicațiile cronice microvasculare ale diabetului zaharat și neuropatia autonomă cardiacă	74
3.5. Concluzii la capitolul 3	79
4. PARTICULARITĂȚILE PARACLINICE ALE NEUROPATIEI AUTONOME CARDIACE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1	
4.1. Evaluarea metabolismului glucidic și lipidic în neuropatia autonomă cardiacă	81
4.2. Aprecierea corelației dintre stresul oxidativ și neuropatia autonomă cardiacă	86
4.3. Evaluarea funcției glandei tiroide la pacienții cu neuropatie autonomă cardiacă	89
4.4. Determinarea modificărilor monitorizării Holter-ECG 24 de ore în neuropatia autonomă cardiacă	91

4.5. Evaluarea funcției ventriculului stâng la pacienții cu neuropatia autonomă cardiacă	96
4.6. Concluzii la capitolul 4	99
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	101
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	108
BIBLIOGRAFIE	111
ANEXE	
Anexa 1. Chestionarul de colectare a datelor (Ancheta pacientului)	125
Anexa 2. Brevete de invenție de scurtă durată	129
Anexa 3. Acte de implementare	131
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	136
CURRICULUM VITAE	137

ADNOTARE

La teza de doctor în științe medicale a Cristinei Rizov, cu denumirea
„Caracteristicile clinice și paraclinice ale neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1”, Chișinău, 2017.

Lucrarea este expusă pe 139 de pagini de text electronic și include: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii și 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 publicații științifice, 2 brevete de invenție. **Cuvinte-cheie:** neuropatia autonomă cardiacă, diabet zaharat tip 1, factori de risc, stresul oxidativ. **Domeniul de studiu:** endocrinologie. **Scopul:** estimarea factorilor de risc și evaluarea particularităților clinice și paraclinice ale neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1. **Obiective:** evaluarea particularităților clinice ale NAC; identificarea factorilor de risc și predictorilor clinico-evolutivi ai neuropatiei autonome cardiace; estimarea impactului NAC asupra parametrilor variabilității ritmului cardiac; elucidarea relației dintre parametrii metabolici și markerul stresului oxidativ în NAC; examinarea modificărilor funcționale ale ventriculului stâng în NAC. **Noutatea și originalitatea științifică:** În premieră în RM s-au efectuat cercetări științifice orientate spre aprecierea particularităților clinico-paraclinice ale neuropatiei autonome cardiace prin evaluarea modificărilor metabolice, stresului oxidativ, metodelor sale de diagnostic și asocierea cu celelalte complicații microvasculare cronice ale diabetului zaharat tip 1. **Problema științifică soluționată în teză** constă în elucidarea aspectelor clinico-paraclinice, estimarea factorilor de risc și predictorilor clinici în funcție de severitatea NAC și evaluarea eficacității metodelor de diagnostic al neuropatiei autonome cardiace, fapt ce va contribui la diagnosticarea precoce al NAC în scopul îmbunătățirii calității vieții persoanelor cu DZ tip 1 și NAC. **Semnificația teoretică.** Rezultatele studiului științific au o valoare practică semnificativă, servind ca bază în screening-ul și diagnosticul precoce al NAC și au argumentat necesitatea ameliorării controlului glicemic, optimizării stilului de viață și intervenției asupra factorilor de risc cardiovascular. **Valoarea aplicativă a lucrării.** Rezultatele obținute au argumentat necesitatea implementării screening-ului precoce, permit prognosticarea apariției, aprecierea severității și evidențierea factorilor clinico-evolutivi ai neuropatiei autonome cardiace și elaborarea măsurilor profilactice la diferite etape de asistență medicală. **Implementarea rezultatelor.** 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.

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 139 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

ACCORD	–	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ARI	–	Inhibitori ai aldozreductazei
CA	–	Circumferință abdominală
CT	–	Colesterol total
CV	–	Cardiovascular
DCCT	–	Diabetes Control and Complications Trial
DVS	–	Disfuncția ventriculului stâng
DZ	–	Diabet zaharat
ECG	–	Electrocardiogramă
EURODIAB	–	European Diabetes
FC	–	Frecvența cardiacă
GAJ	–	Glicemie a jeun
GPP	–	Glicemie postprandială
HbA1c	–	Hemoglobină glicată
HDL	–	Lipoproteine cu densitate înaltă
IDDM	–	Insulin-dependent diabetes mellitus
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
NO	–	Oxid nitric
RD	–	Retinopatie diabetică
RR	–	Riscul relativ
PCV	–	Patologie cardiovasculară
VRC	–	Variabilitatea ritmului cardiac

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei. Numărul pacienților cu diabet zaharat (DZ) este în continuă creștere, afectând 415 milioane de oameni din întreaga lume și reprezentând a cincea cauză de deces la nivel mondial [2]. La fiecare șase secunde o persoană decedează de DZ. În 2015 mortalitatea în Republica Moldova a constituit 3659 de persoane [3]. Diabetul zaharat este asociat cu un număr mare de complicații cronice al căror rezultat final este reducerea duratei, calității vieții și mortalitatea prematură [164]. O complicație foarte frecventă a DZ ce afectează peste 50% dintre pacienți este neuropatia diabetică. Una dintre cele mai importante forme ale neuropatiei diabetice, din cauza evoluției diferite și a impactului său asupra calității vieții, este neuropatia autonomă cardiacă (NAC), o complicație cronică a diabetului zaharat, adesea trecută cu vederea, dar care are un impact major asupra patologiei cardiovasculare, morbidității și mortalității pacienților cu DZ [83]. Prevalența NAC poate crește până la 90% la pacienții cu DZ tip 1 și până la 73% la pacienții cu DZ tip 2 [159]. Conform studiilor longitudinale disponibile, NAC este diagnosticată la aproximativ 7% dintre pacienții cu diabet zaharat la momentul diagnosticului primar și riscul de a dezvolta NAC crește anual cu 6% în DZ tip 2 și cu 2% în DZ tip 1 [19, 20].

Patogenia exactă a NAC rămâne neelucidată datorită complexității și mării variabilități a mecanismelor patogenice implicate. Majoritatea mecanismelor patogenice propuse se bazează pe modelul somatic, și nu pe cel al neuropatiei autonome [119]. NAC poate afecta activitățile de zi cu zi ale persoanelor cu DZ, calitatea vieții lor și pune în pericol viața pacientului. Simptomele clinice ale disfuncției autonome pot să nu apară încă mult timp de la debutul DZ. Cu toate acestea, stadiul NAC subclinic, manifestat prin modificările variabilității ritmului cardiac, poate fi depistat după 2 ani de la diagnosticarea DZ tip 1 [11].

Infarctele miocardice nedureroase, ischemia miocardică silențioasă (IMS), moartea subită și creșterea mortalității sunt considerate consecințe ale NAC. Aritmiile sunt complicația cea mai frecventă a neuropatiei autonome cardiace [6]. Reducerea aprecierii durerii ischemice poate împiedica diagnosticarea la timp a ischemiei miocardului sau infarctului miocardic [7]. S-a demonstrat asocierea NAC cu un risc de mortalitate crescut la pacienții cu infarct miocardic (IM), sugerând necesitatea screeningului pentru NAC la pacienții diabetici care au suportat un IM [80]. De asemenea, NAC se asociază cu un risc mai mare de moarte subită, având o rată de 30-50%, iar cauza fiind stopul cardiac și aritmiile cauzate de dezechilibrul dintre funcția autonomă simpatică și parasimpatică și denervarea cardiacă simpatică [104]. A fost demonstrată o rată a mortalității după 5 ani de la depistarea NAC egală cu 53% la pacienții cu neuropatie autonomă diabetică și variația frecvenței cardiace (apreciată cu ajutorul testelor funcției

vegetative cardiace), comparativ cu 15% la pacienții diabetici fără disfuncție autonomă [80]. Mecanismul prin care NAC conduce la creșterea mortalității nu este elucidat, dar este evident că alterarea echilibrului autonom joacă un rol esențial. Actualmente sunt cunoscute date controversate despre factorii de risc și, 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 cunoștințelor despre patogenia și 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 științifică complexă a neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

Astfel, **scopul propus al cercetării** este estimarea factorilor de risc și evaluarea particularităților clinice și 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 și predictorilor clinico-evolutivi ai neuropatiei autonome cardiace.
3. Estimarea impactului neuropatiei autonome cardiace asupra parametrilor variabilității ritmului cardiac.
4. Elucidarea relației dintre parametrii metabolici și markerul stresului oxidativ (15-Isoprostan F_{2t}) în neuropatia autonomă cardiacă.
5. Examinarea modificărilor funcționale ale ventriculului stâng în neuropatia autonomă cardiacă.

Metodologia cercetării științifice. În studiu au fost analizate rezultatele cercetării prin prismă teoretico-științifică, în conformitate cu scopul și 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 și cercetări speciale (imagistice, teste ale funcției vegetative cardiace) dar și metode de investigare specială 15-Isoprostan F_{2t} , NT-proBNP (ELISA). Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile și modulele programelor Microsoft Excel și SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 19, prin diferite metode de apreciere a veridicității.

Noutatea și originalitatea științifică. În premieră s-au efectuat cercetări științifice orientate spre determinarea particularităților clinice în funcție de severitatea neuropatiei

autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1. Studiul dat a efectuat o analiză amplă și a apreciat factorii de risc și 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 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. A fost apreciată cea mai sensibilă metodă monitorizarea Holter-ECG 24 de ore, care permite diagnosticarea NAC în stadiile subclinice. La pacienții cu neuropatie autonomă cardiacă evaluarea NT-proBNP permite depistarea precoce a grupelor de

risc pentru insuficiența cardiacă. 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.

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 prognoșticare 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, București 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.

În compartimentul **Introducere (Reperle conceptuale ale cercetării)** se argumentează actualitatea și importanța problemei cercetate, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, este relevată noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, este raportată aprobarea rezultatelor studiului.

Materialul relatat în **Capitolul 1** reflectă principiile pe care s-au fundamentat reperle conceptuale ale cercetării recente asupra neuropatiei autonome cardiace. Au fost analizate publicațiile care au apreciat manifestările clinice și principalii factori de risc în apariția neuropatiei autonome cardiace. Un compartiment aparte al revistei publicațiilor de specialitate s-a focalizat asupra etiopatogeniei NAC. Au fost analizate rezultatele cercetărilor din literatură ale consecințelor și complicațiilor neuropatiei autonome cardiace. S-au accentuat metodele de diagnosticare ale NAC.

În **Capitolul 2** sunt descrise detaliat metodologia, materialele și metodele de studiu utilizate în cadrul cercetării. Sunt redată atât formula de calcul a eșantionului, cât și designul studiului. Tot aici au fost formulate principiile și criteriile de selectare a loturilor de cercetare, precum și blocul de tehnici de explorare utilizate pe parcursul studiului (investigații clinice, paraclinice, cercetări imagistice și statistice). Datele au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Procesarea statistică a rezultatelor a fost realizată prin tehnici electronice utilizând programele Microsoft Excel și SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 19.

Capitolul 3 este un compartiment de cercetări proprii care include date despre particularitățile clinice ale neuropatiei autonome cardiace. Este descrisă atât caracteristica generală a loturilor de studiu, cât și analiza factorilor de risc și predictorilor clinici în funcție de severitatea neuropatiei autonome cardiace. Au fost analizate manifestările clinice în funcție de severitatea neuropatiei autonome cardiace, de sexul pacienților, durata diabetului zaharat tip 1 și mediul de reședință al pacienților. A fost determinată sensibilitatea testelor funcției vegetative cardiace, utilizate în diagnosticarea prezenței și severității neuropatiei autonome cardiace. Tot în acest capitol au fost analizate corelațiile dintre prezența și severitatea neuropatiei autonome cardiace cu complicațiile cronice microvasculare ale DZ tip 1.

În **Capitolul 4** sunt analizate rezultatele investigațiilor paraclinice ale pacienților cu NAC. Au fost evaluați parametrii metabolismului glucidic și lipidic în loturile de cercetare, cu aprecierea corelațiilor. Sunt prezentate rezultatele evaluării markerului stresului oxidativ în funcție de prezența și severitatea neuropatiei autonome cardiace, cât și în celelalte complicații microvasculare cronice la diabetul zaharat tip 1. Sunt redate modificările parametrilor variabilității ritmului cardiac, apreciate cu ajutorul înregistrării Holter-ECG 24 de ore în funcție de severitatea neuropatiei autonome cardiace, sexul pacienților și ritmul circadian. De asemenea, a fost analizat intervalul QTc și datele privind disfuncția ventriculului stâng la pacienții cu NAC și DZ tip 1.

Sinteza rezultatelor obținute este un compartiment de analiză asupra rezultatelor obținute în studiu confruntate cu evidențele și opiniile expuse în literatura de specialitate.

1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE NEUROPATIA AUTONOMĂ CARDIACĂ

Diabetul zaharat (DZ) este un sindrom heterogen, din punct de vedere etiologic, patogenic, clinic și terapeutic, caracterizat de hiperglicemie cronică, determinată de scăderea secreției de insulină și/sau de reducerea sensibilității la insulină a diverselor țesuturi, în special a celui muscular, adipos și hepatic [160]. Aceste alterări decurg dintr-un defect insulinosecretor asociat cu o insulinoresistență periferică variabilă [1]. Modificările biochimice pe care aceste două tulburări le antrenează conduc la modificări celulare funcționale urmate de leziuni anatomice ireversibile în numeroase țesuturi și organe [1]. DZ este o stare patologică extrem de importantă, având în vedere prevalența sa, impactul negativ pe care îl are asupra duratei de viață, calității acesteia, precum și costurile extrem de ridicate pe care la implică [160].

DZ este o epidemie globală care afectează circa 8,8% din populația globală și 415 milioane de oameni din întreaga lume cu o proporție semnificativă (50%) rămânând nediagnosticați [2, 3]. La fiecare șase secunde o persoană decedează de diabet, în 2015 mortalitatea a constituit 5,0 milioane de oameni în întreaga lume, ceea ce a constituit 14,5% din toate cauzele de mortalitate mondială [3]. În Republica Moldova prevalența diabetului zaharat este de 7,7%, iar mortalitatea în 2015 a constituit 3659 de persoane [3]. Predicțiile pentru anul 2025 sunt alarmante și, conform aprecierilor IDF/OMS, prevalența DZ va atinge 9%, iar în 2040 numărul pacienților cu diabet va atinge 642 de milioane [3].

DZ este asociat cu un număr mare de complicații cronice, al căror rezultat final constă în reducerea duratei și calității vieții și în mortalitatea prematură, reprezentând a cincea cauză de deces la nivel mondial [4, 160]. Este estimat că aproximativ o persoană din șase are riscul de a dezvolta complicațiile diabetului zaharat [5]. DZ este un factor de risc independent pentru patologia cardiovasculară (PCV), cu impact major asupra morbidității și mortalității cardiovasculare (CV) [6,7,160]. Aproximativ 75-80% dintre pacienții cu DZ decedează prin evenimente CV [160]. Complicațiile CV ale DZ pot fi clasificate în trei grupe: boala aterosclerotică a arterelor coronare, cardiomiopatia diabetică și NAC [163].

În studiul EURODIAB, care a inclus mai mult de 3200 de persoane cu DZ tip 1 din 16 țări Europene, prevalența PCV a constituit 9% la bărbați și 10% la femei [8]. În funcție de creșterea duratei DZ și vârstei, a fost observată o majorare de la 6% în grupul de 15-29 de ani până la 25% în grupul de 45-59 de ani. În DZ tip 1, comparativ cu DZ tip2, legătura dintre hiperglicemie și microangiopatie, precum și macroangiopatie, pare a fi semnificativă [9, 10]. Potrivit rezultatelor unei baze de date Finlandeze, mortalitatea CV la pacienții cu DZ tip 1 și

vârsta cuprinsă între 45-64 de ani crește cu 50%, cu fiecare creștere de 1% a hemoglobinei glicate (HbA1c) [9].

Neuropatia diabetică reprezintă un ansamblu de tulburări neurologice – anatomice și clinice – apărute în DZ și cauzate de acesta [161]. Este o complicație foarte frecventă a DZ, ce afectează peste 50% dintre pacienți [161]. Neuropatia autonomă cardiacă (NAC) este o complicație cronică a DZ, adesea trecută cu vederea, care are un impact major asupra PCV, morbidității și mortalității pacienților cu DZ [11, 12, 83]. Din cauza evoluției diferite și a impactului său asupra calității vieții, NAC, clinic, este una dintre cele mai importante forme ale neuropatiei autonome diabetice [13]. Aprofundarea cunoștințelor despre patogenia și rolul NAC în PCV ne oferă posibilitatea unor noi ținte în tratamentul care va reduce riscul CV la pacienții diabetici.

1.1. Date epidemiologice și factorii de risc ai neuropatiei autonome cardiace

Bazându-ne pe definiția oferită de Subcommittee of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy, NAC este o disfuncție a controlului vegetativ cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat după excluderea altor cauze [14].

Termenul de „sistem nervos autonom” a fost propus de Langley, în 1898. Eichorst, în 1892, a sugerat că tahicardia persistentă la pacienții diabetici este datorată afectării nervului vag [15]. Cu toate acestea, timp de mai mulți ani disfuncția nervoasă autonomă a fost considerată o complicație atrăgătoare, dar rară.

Prevalența NAC variază între 1%-90% la pacienții cu DZ tip 1 și între 20%-73% la pacienții cu DZ tip 2 [80, 159]. În studiile clinice, incluzând pacienți cu DZ tip 1 și tip 2, prevalența NAC confirmată (bazată pe cel puțin două rezultate pozitive ale testelor funcției vegetative cardiovasculare) varia de la 16,6 la 20% [59]. Cu toate acestea, prevalența crește cu vârsta (mai mult de 38% în DZ tip 1 și 44% în DZ tip 2 pacienți cu vârsta între 40-70 de ani) și durata diabetului zaharat (mai mult de 35% în DZ tip 1 și 65% în DZ tip 2 pacienți cu diabet zaharat de lungă durată) [14]. Această variație în prevalența NAC este determinată de diversele criterii de diagnostic, de valorile normative dependente de vârstă, de particularitățile studiilor populaționale și legătura cu factorii de risc ai NAC [14].

NAC a fost apreciată în timpul stabilirii diagnosticului diabetului atât la pacienții cu DZ tip 2, cât și la cei cu DZ tip 1 indiferent de vârstă, sugerând că prezența NAC nu este limitată de vârstă sau de tipul diabetului și poate apărea înainte ca diabetul să fie clinic manifest [16, 17]. Totodată, durata diabetului zaharat este un factor de risc independent pentru dezvoltarea NAC,

indiferent de tipul diabetului zaharat [14, 18]. Conform studiilor longitudinale disponibile, NAC este diagnosticată la aproximativ 7% dintre pacienții cu DZ tip 1 și DZ tip 2 la momentul diagnosticului primar și riscul de a dezvolta NAC crește anual cu 6% în DZ tip 2 și cu 2% în DZ tip 1 [19, 20]. Studiul clinic DIACAN Multicentre Study Group a raportat o prevalență de 16,8% între 647 de pacienți cu DZ tip 1 și de 22,1% între pacienții cu DZ tip 2. La 130 de pacienți cu DZ tip 1 primar depistat prevalența NAC, raportată de Ziegler și col., a fost de 9,2% [21]. Conform acestui studiu, NAC nu constituie obligatoriu o complicație tardivă a DZ [21].

Deși standardizarea metodelor aplicate de diferite studii rămâne o problemă, a fost dovedit că factorul de risc major este durata diabetului și controlul glicemic precar [22]. Studiile DCCT și UKPDS au demonstrat că controlul glicemic strict reprezintă o prioritate în prevenția primară și secundară a neuropatiei [162]. Datele din aceste studii au arătat, că tratamentul intensiv al diabetului, cu menținerea hemoglobinei glicozilate aproximativ 7%, a prevenit apariția și a încetinit progresia neuropatiei, iar în studiul DCCT s-au observat aceleași rezultate, inclusiv asupra componentei autonome a neuropatiei [162]. Astfel, studiul Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) a demonstrat că un control glicemic strict a scăzut incidența NAC cu 50% după 6,5 ani ai perioadei de urmărire [20]. Acest efect protectiv a persistat încă 14 ani după finalizarea studiului [24].

În EURODIAB IDDM Complications Study prevalența neuropatiei autonome era de 36% și au fost observate corelații importante între prezența neuropatiei autonome și vârstă, durata DZ, HbA1c, prezența retinopatiei, microalbuminuriei, hipoglicemiilor severe, cetoacidozei, tabagismului, scăderea HDL-colesterolului, raportul colesterol total/HDL-colesterol, tensiunea arterială (TA) diastolică și trigliceride [25]. Unii dintre acești factori de risc erau considerați „modificabili” [26, 27]. Astfel, HbA1c este cea mai mare determinantă a NAC, riscul crescând cu 20% cu fiecare procent crescut al HbA1c, iar creșterea de zeci de ori a microalbuminuriei este asociată cu creșterea riscului de a face NAC de 55% [27].

În ceea ce privește tabagismul, rezultatele studiilor sunt contradictorii, există studii care nu confirmă corelația dintre tabagism și NAC [28]. Studiul EURODIAB a arătat că tabagismul nu este factor de risc pentru dezvoltarea NAC [27]. Însă, într-un studiu s-a demonstrat că pacienții cu DZ tip 1 și NAC fumau mai des și mai intens decât cei fără NAC [29]. În plus, acești pacienți aveau mai des hipertensiune, retinopatie, neuropatie periferică, nefropatie și NAC era mai des întâlnită la cei cu debutul DZ în timpul pubertății. De obicei, debutul DZ în pubertate și la adulți este asociat cu păstrarea funcției beta-celulei și cu un nivel mai ridicat al peptidului C, comparativ cu pacienții la care debutul DZ apare în copilărie (Karjalainen, Salmela, Ilonen, Surcel, & Knip, 1989) [30]. Studiile experimentale au sugerat că insuficiența insulinei și a

peptidului C pot conduce la dezvoltarea neuropatiei diabetice periferice, din cauza efectelor neurotrofice ale acestora. Totodată, mai multe studii au arătat un risc crescut de neuropatie periferică și NAC, atunci când debutul NAC are loc în timpul pubertății (Barkai&Kempler, 2000; Sosenko, Boulton, Kubrusly, Weintraub &Skyler, 1985) [31, 32]. Această legătură poate fi atribuită modificărilor hormonale în timpul pubertății și perioadelor prelungite de control metabolic scăzut.

La pacienții cu DZ tip 1 nu s-au observat corelații importante ale NAC cu IMC, cu toate acestea, unele studii au arătat că valorile crescute ale circumferinței abdominale se asociază cu un nivel mai mare de NAC [33].

Corelația dintre NAC și complicațiile microvasculare ale diabetului a fost demonstrată în mai multe studii. Există o legătură semnificativă între NAC și retinopatie, în particular, între retinopatia proliferativă și excreția crescută de albumină urinară [34]. Studiul The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC) a raportat macroalbuminuria un predictor mai mare pentru NAC decât TA [28].

Variații circadiene ale TA impun o presiune de umplere constantă care conduce la efecte nefavorabile prin creșterea severității afectării organelor-țintă, incluzând creșterea masei ventriculului stâng (VS), perturbarea funcției diastolice a VS, semne de afectare renală și modificări ale retinei [35]. Sunt studii [36, 37] care raportează lipsa corelației, dar sunt și studii [31] care susțin că există o asocieră a prezenței NAC cu hipertrofia VS la pacienții normotensivi. Această perturbare a variațiilor tensionale este un bun predictor pentru nefropatie și retinopatie. Încă din 1994, V. Spallone și colab., evaluând relația dintre NAC, nefropatie și monitorizarea HolterTA 24 de ore la pacienții cu DZ tip1, au concluzionat că NAC este asociată cu reducerea scăderii nocturne a TA și cu creșterea excreției urinare de albumină. Ei au sugerat rolul patologic al NAC în dezvoltarea nefropatiei prin modificarea funcției glomerulare nocturne, astfel conducând la creșterea vulnerabilității renale la variațiile hemodinamice [38]. Mai mulți autori au subliniat corelația dintre pierderea ritmului circadian al TA și microalbuminurie la pacienții diabetici normotensivi, microalbuminuria fiind considerată un factor de risc cardiovascular independent [39, 41].

Conform datelor studiului EURODIAB neuropatia diabetică periferică este un factor de risc pentru NAC, independent de durata DZ și HbA1c [27, 42]. Studiul [43] a arătat prezența NAC la 72,9% dintre pacienții cu neuropatie periferică și la 20,6% dintre persoanele fără neuropatie periferică. Astfel, prevalența NAC crește la pacienții cu neuropatie periferică, durata DZ și controlul metabolismului glucidic slab [43].

1.2. Aspecte etiopatogenice ale neuropatiei autonome cardiace

Patogenia exactă a NAC rămâne neclară datorită complexității și marii variabilități a mecanismelor patogenice implicate. Majoritatea mecanismelor patogenice propuse se bazează pe modelul somatic și nu pe cel al neuropatiei autonome [18]. NAC este rezultatul unei interacțiuni complexe dintre gradul controlului glicemic, durata diabetului, afectarea neuronală, presiunea sistolică și diastolică [27, 28]. Diferiți autori prezintă un număr diferit de ipoteze ale principalelor mecanisme patologice (Tabelul 1.1), dar oricare n-ar fi numărul lor, cert este că la baza NAC stă hiperglicemia.

Tabelul 1.1. Mecanisme patologice posibile ale neuropatiei autonome diabetice

Mecanisme patologice posibile ale neuropatiei autonome diabetice
1. dereglarea metabolismului căii piol: acumulare ↑ sorbitol → deficit intracelular de mioinositol; ↓activității proteinkinazei C și Na/K-ATP-azei 2. dereglarea metabolismului acizilor grași: acumularea acidului linoleic și eliminarea acidului linolenic → schimbări ale proprietății membranare și ↓sintezei substanțelor vasoactive → hipoperfuzia nervului 3. acumularea proteinelor glicate: glicozilarea nonenzimatică a proteinelor → formarea produselor de glicare → schimbarea structurii, funcției și imunogenității proteinei 4. ischemia/hipoxia endoneurală: ↓circulației endoneurale → ischemie locală 5. stresul oxidativ: ↑formării radicalilor liberi de oxigen și distrucția mecanismelor antioxidante → afectare tisulară 6. distrugerea factorilor de creștere a nervului și transport axonal: ↓ factorilor de creștere a nervului și receptorilor lor → distrugerea sintezei proteinei neurale 7. teorie imunologică: reacție autoimună, proces inflamator
Adaptat după Luft ⁴⁴

Atât fibrele nervoase mielinizate, cât și cele fără mielină degenerază și regenerează la pacienții diabetici cu neuropatie [45]. Progresia și severitatea pierderii fibrelor cu mielină conduc la atrofia axonală și la disjunții axo-gliale, rezultând o reducere a densității fibrelor mielinizate direct proporțional cu scăderea conducerii nervoase, diminuarea cantitativă senzorială și disfuncțiile autonome [45]. Studiile au demonstrat rolul mecanismelor metabolice gluco-toxice în inițierea defectelor neurochimice, neurotrofice și/sau neurovasculare care culminează cu neuropatia periferică, senzorio-motorie și neuropatia autonomă. Hiperglicemia (expunerea cronică la nivele înalte ale glicemiei) este sugerată și acceptată ca responsabilă de complicații

incluzând „triopatia”: microangiopatia, macroangiopatia și neuropatia [45]. Consecințele patologice și clinice asupra țesuturilor expuse la hiperglicemie pot fi:

- acute – insulin-reversibile;
- cronice – ireversibile.

Printre anomalii reversibile sunt creșterea activității căii polioli și a proteinkinazei C în celulele țesuturilor-țintă și a presiunii hidrostatice în microcirculație [46].

O recenzie a principalelor curente ale mecanismelor implicate în geneza neuropatiei a fost făcută de Thomas [45]. Acestea includ următoarele ipoteze:

- Metabolică
- Vasculară
- Neurotrofică
- Imunologică.

➤ Ipoteza metabolică

Hiperglicemia cronică este cheia complicațiilor microvasculare și neuropatice ale diabetului zaharat și reprezintă cel mai important factor de inițiere a NAC [46]. Modificările metabolice secundare hiperglicemiei sunt determinate de:

- Activarea căii polioli
- Formarea de produși finali de glicare
- Tulburări ale fluxului sangvin neural
- Generarea de radicali liberi de oxigen.

În condiții de hiperglicemie de durată activitatea hexokinazei/glucokinazei este insuficientă pentru a contrabalansa efectele fluxului crescut de glucoză, iar ruta fiziologică a glicolizei este înlocuită de calea alternativă polioli [46]. Hexokinaza și glucokinaza au o afinitate de legare de glucoză mai mare decât aldozreductaza, aceasta fiind activată numai după ce capacitatea de legare a celor două enzime este pe deplin saturată. În multe țesuturi sorbitolul rezultat din glucoză este oxidat în continuare până la fructoză, sub acțiunea sorbitol-dehidrogenazei, utilizând NAD ca și cofactor. Sorbitolul difuzează greu prin membranele celulare și se acumulează intracelular, determinând deteriorarea osmotică și balonizarea celulelor [46].

Fluxul crescut pe traseul căii polioli are consecințe dăunătoare pentru celulele nervoase ale sistemului nervos periferic, și anume determină o stare redox modificată a piridinnucleotidelor, respectiv o creștere a raportului NADH/NAD^+ intracelular, ca rezultat al oxidării sorbitolului de către NAD^+ [46]. Unii autori susțin că activitatea crescută a căii polioli conduce la depleția și scăderea mioinozitolului intracelular [47].

Mioinozitolul este asemănător structural cu glucoza și provine din alimente, fiind transportat în interiorul celulelor printr-un mecanism activ, iar o parte rezultă în urma sintezei din glucozo-6- fosfat [46]. Concentrațiile intracelulare ale mioinozitolului sunt mai mari decât cele extracelulare, mioinozitolul deținând un rol foarte important în metabolismul nervului [56]. După Greene conținutul de mioinozitol al nervilor somatici și autonomi este de aproximativ 30 de ori mai mare decât cel plasmatic, iar în nervii diabetici nivelul poate scădea până la aproximativ 8% din valorile normale [46]. Sinteza mioinozitolului se desfășoară la nivelul celulei Schwann [55]. Au fost propuse diverse ipoteze, care încearcă să explice depleția de mioinozitol intracelular în diabetul zaharat, una dintre ele fiind cea care susține existența unei competiții de transport intracelular între mioinozitol și glucoză, transportul de mioinozitol fiind compromis de hiperglicemie [46]. Excesul intracelular de sorbitol reduce nivelul de mioinozitol [46]. Depleția de mioinozitol are ca efect o scădere a activității $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azei membranare, care împiedică eliminarea Na^+ în spațiul extracelular, cu acumularea de Na^+ intracelular, ceea ce determină o inhibare a depolarizării membranei și scăderea NCV [57]. Greene și colab. susțin că aceste disfuncționalități la nivelul nervilor diabetici devin reversibile în următoarele condiții [46]:

- normalizarea glicemiei
- suplimentarea dietetică cu mioinozitol
- blocarea aldozreductazei.

Un rol important în patogenia ND joacă scăderea nivelului mioinozitolului în condiție de hiperglicemie [46]. Mioinozitolul este un precursor al fosfoinozitidelor, care reglează activitatea acestui ferment, și activează $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -aza din membranele neuronale direct sau prin intermediul unor mesageri secundari, cum sunt polifosfații inozitolici și diacilglicerolul [46]. Acești mesageri secundari activează proteinkinaza C, un activator dependent de Ca^{++} al $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azei [46]. Polifosfații inozitolici mobilizează Ca^{++} , ceea ce permite modularea activității $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azei [46]. Se presupune că activitatea diminuată a $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azei împiedică eliminarea Na^+ din celulele nervilor diabetici, rezultând niveluri intracelulare mărite pentru Na^+ , care blochează depolarizarea nodală, rezultând în final o diminuare a vitezei de conducere din nerv [46]. Excesul intracelular de sodiu determină o balonare anoxală paranodală cu disjunctie axo-glială, scăderea utilizării energiei de către celulă și inhibarea proceselor anabolice [137].

O altă modificare metabolică reversibilă acută determinată de hiperglicemie este sinteza de novo a diacilglicerolului (fosfolipid), care acționează asupra proteinkinazei C, determinând activarea acesteia [46]. Proteinkinaza C este o enzimă care normalizează scăderea ratei respiratorii celulare, asociate cu scăderea activității $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azei în „nervii diabetici” [46].

Activitatea proteinkinazei C este redusă la nivelul nervilor periferici în cursul DZ [46]. Scăderea activității proteinkinazei C rezultă prin activarea căii alternative polioli ca urmare a excesului de sorbitol și depleției de mioinozitol. Consecutiv cu scăderea activității proteinkinazei C scade activitatea $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azei membranare, ceea ce conduce la o epuizare energetică a nervilor diabetici [46].

Șuntul pentozo-fosfat crește în condiții de DZ. Aportul excesiv de substrat induce o supraproducție de triozofosfați glucozoînruși [46]. Experimente recente efectuate pe culturi de țesuturi au constatat că aceste modificări conduc la sinteza unui glucozaminoglican nesulfat, heparamul [46]. Heparumul inhibă sinteza proteoglicanilor sulfatați prin mecanisme necunoscute, determinând alterarea funcțională a celulelor mezangiale și este considerat factor patogen al microangiopatiei diabetice [52].

O modificare metabolică importantă, care afectează proteinele neuronale și ale tecii mielinice, reprezintă glicozilarea proteinelor, care este proporțională cu severitatea hiperglicemiei [46]. Prima etapă a acestui proces este reversibilă și conduce la formarea bazelor Schiff [46]. Apariția formațiunilor Amadori ca produși primari de glicare indică alterări ireversibile și după o stare staționară de câteva săptămâni, în prezența oxigenului, acestea se transformă în produși finali de glicozilare avansată (AGE) [46]. Formațiunile Amadori sunt catalizatori pentru reacții, care determină formarea de radicali liberi și astfel determină daune tisulare prin peroxidarea lipidelor [46]. Glicozilarea diverselor proteine din structura nervului poate altera funcția acestuia în mai multe moduri [46]:

- prin glicozilarea tubulinei se formează în nerv microtubuli, care alterează transportul axonal;
- prin absorbția NO afectează reactivitatea microvasculară și reduce irigarea sangvină a nervului.

Anomalii ale metabolismului lipidic:

Mielina constituie aproximativ 75% din greutatea uscată a nervului periferic. Anomalii ale componentelor mielinei s-au descris la diabetici în asociere cu scăderea vitezei de conducere [53]. O reducere cu 70% în activitatea acetilthiokinazei, care este implicată în procesele de sinteză a acizilor grași din acetat, reversibilă sub tratamentul antidiabetic, poate fi responsabilă pentru aceste modificări. Alte modificări mielinice includ reducerea nivelului colesterolului, fosfolipidelor și cerebrozidelor de asemenea, descrise în cursul diabetului zaharat [46].

Acidul γ -linolenic și acidul arahidonic sunt componenți importanți ai membranei nervoase fosfolipidice și servesc ca precursori ai prostaglandinelor [46]. Suplimentarea pe cale dietetică cu acid γ -linoleic îmbunătățește viteza de conducere, transportul axonal și rezistența la blocul de

conducere ischemic în diabetul experimental, fără să crească în nerv conținutul de mioinositol sau activitatea Na^+/K^+ -ATP-azei [46].

Radicalii liberi și stresul oxidativ:

În ultimii ani, stresului oxidativ i se atribuie un rol important în apariția complicațiilor DZ [137]. Creșterea activității radicalilor liberi, în special a radicalilor liberi de oxigen, cum este superoxidul, pot cauza leziuni tisulare în DZ. Radicalii liberi sunt generați normal în diverse procese metabolice și sunt neutralizați de antioxidanți, inclusiv de glutatation, vitaminele C și E [54]. În țesutul diabetic generarea de radicali liberi este potențată de procesele nonenzimatic de glicozilare și de activitatea crescută a căii polioliol, iar abilitatea de a neutraliza radicalii liberi este redusă, pentru că NADPH este consumat prin creșterea activității aldozreductazei [46]. Radicalii liberi de oxigen pot leza nervii periferici prin efecte toxice directe și/sau, probabil, prin inhibarea NO din endoteliu, care este foarte sensibil la radicali liberi, și vor determina scăderea irigației sanguine a nervului, studii recente confirmând această ipoteză [46, 70].

Anomalii ale transportului axonal:

Transportul axonal contribuie la menținerea integrității morfofuncționale a neuronului [46]. La nivelul pericarionului se desfășoară majoritatea proceselor de biosinteză a factorilor necesari metabolismului neuronal [46]. Transportul axonal anterograd asigură deplasarea macromoleculelor și organitelor sintetizate de la pericarion spre zonele periferice ale neuronului [46]. Transportul axonal anterograd rapid asigură transportul de vezicule de-a lungul microtubulilor, cu o viteză de 200-400 mm/24 de ore, în timp ce transportul anterograd lent transportă materiale cu o viteză de 1-5 mm/24 de ore. Diminuarea transportului axonal anterograd este unul dintre factorii care contribuie la instalarea axonopatiei distale în cursul neuropatiilor periferice, inclusiv în neuropatia diabetică [46].

Transportul axonal la compresiunea nervilor:

Studii experimentale au demonstrat o rezistență scăzută a nervilor diabetici la compresiune [46]. În cursul diabetului zaharat, nervii periferici prezintă o susceptibilitate mărită la exercitarea unei presiuni externe moderate, care determină frecvent instalarea neuropatiilor de canal:

- sindrom de tunel carpian;
- sindrom de tunel cubital;
- paralizii la presiune ale nervului peronier comun (SPE).

Se constată un exces al căii polioliol în cursul acestui fenomen, de asemenea, există și o relație cu tulburările vasculare locale ischemice prezente în nervii diabetici [46].

Transportul axonal este menținut în limite acceptabile numai printr-un control strâns al glicemiei, după administrarea insulinei. Inhibitorii aldozreductazei au influențe benefice asupra nervilor

diabetici, prin prevenirea sau ameliorarea efectelor căii poliol, inclusiv prin îmbunătățirea nivelului de mioinozitol și ameliorarea tulburărilor osmotice intracelulare [46].

➤ Ipoteza vasculară

Bazată pe studii, sugerează că ischemia absolută sau relativă poate fi prezentă în nerv din cauza alterării funcției endoneurale sau epineurale ale vaselor sangvine. Investigațiile efectuate pe materiale bioptice la pacienții cu neuropatie au demonstrat modificări structurale gradate în microcirculația nervului, incluzând subțierea membranei bazale, degenerarea pericitelor și hiperplazia celulelor endoteliale [58]. Oxidul nitric (NO) a fost sugerat a fi un pod de legătură dintre teoria vasculară și cea metabolică. Excesul producerii ON poate rezulta din producerea peroxinitritului și lezarea endoteliului și neuronului printr-un proces menționat stresului nitrosativ [59].

Implicarea vasa nervorum în patogeneza neuropatiilor diabetice este unul dintre mecanismele intens dezbătute la ora actuală [46]. Nervii periferici beneficiază de o aprovizionare sangvină generoasă prin vasa nervorum, care formează două rețele diferite, una dispusă la suprafața nervilor, ale cărei ramuri penetrează nervul la anumite intervale, și alta longitudinală situată în interiorul nervului [46]. Există numeroase anastomoze care conectează cele două sisteme, însă centrul nervului depinde în mod critic de circulația prin arteriolele endoneurale, fiind potențial vulnerabil la ocluzie, datorită fibrinei și agregării plachetare [46].

➤ Ipoteza neurotrofică

Toate proteinele celulelor nervoase se sintetizează în corpul celulei și sunt apoi transportate prin axon. La persoanele diabetice încorporarea aminoacizilor în proteine este redusă în rădăcina ganglionilor dorsali. La nivelul nervului se înregistrează o alterare a fluxului nutritiv atât antero-, cât și retrograd. Denutriția proteică intervine în patogenia neuropatiei diabetice [46].

➤ Ipoteza imunologică

Implicarea mecanismelor imune în patogenia ND trezește interes sporit în ultimii ani [137]. R. D. Lawrence a observat că primele semne de neuropatie sunt date de degenerarea fibrelor non-medulare (mici fibre nervoase nemielinizate). Acestea conduc la scăderea senzațiilor termice și la scăderea controlului autonom (simpatic) în vasele periferice, conducând la creșterea debitului vascular până la consecințe severe ca: hipotensiune ortostatică, diaree, vărsături și pareză vezicală. Rolul autoimunității a fost, de asemenea, explorat în particular la persoanele cu DZ tip 1. Prezența anticorpilor-antiganglioni simpatici și anti-nerv vag a fost identificată la o serie de subiecți cu diabet zaharat tip 1 [61]. Rabinowe și colab., citat de [60], au descris o asociere a prezenței autoanticorpilor neurali cu hipotensiunea posturală, în care autoanticorpii

antiganglioni simpatici erau asociați cu un răspuns defectuos în ortostatism și autoanticorpii anti-nerv vag erau asociați cu variația ritmului cardiac [62].

➤ Funcția reziduală a β -celulei

Câteva studii au demonstrat un efect protectiv al funcției reziduale β -celulelor (după nivelul peptidului C) în dezvoltarea și incidența complicațiilor microvasculare (inclusiv NAC) la pacienții cu DZ tip 1 [46, 63]. Mecanismul exact nu este cunoscut, dar se presupune că peptidul C activează canalele Na/K, micșorează inflamația și îmbunătățește biodisponibilitatea ON și funcția endotelială [64].

➤ Factorul genetic

Datele recente sugerează o predispoziție genetică pentru NAC. Într-un studiu efectuat pe 154 de pacienți cu DZ tip 2 a fost găsită gena TCF7L2 având o strânsă asociere cu prezența NAC [118]. Un alt studiu pe persoane sănătoase din Japonia a demonstrat că polimorfismul genei T393C care codifică α -subunitatea proteinei Gs (GNAS1) este asociat cu disfuncția autonomă cardiovasculară [104]. Cu toate acestea, studiile gemene au eșuat în demonstrarea asocierii NAC cu factorul genetic [104].

➤ Apneea obstructivă de somn (AOS)

Pare a fi un alt posibil factor de risc în dezvoltarea NAC. Este foarte comună la pacienții diabetici și a fost asociată cu creșterea tonusului simpatic la pacienții fără DZ [120, 121]. Sunt necesare studii suplimentare pentru aprecierea relației dintre NAC și AOS. Hipoxia intermitentă cauzată de AOS poate conduce la creșterea stresului oxidativ, stresului nitrozativ și la complicații microvasculare care ar putea conduce la apariția NAC [122], pe de altă parte, NAC ar putea conduce la schimbări ale tonusului căilor respiratorii superioare, ceea ce ar predispuce pacientul pentru AOS. Într-un studiu recent, prezentat la Diabetic Neuropathy Study Group al Asociației Europene de Diabet 2012, s-a arătat că prevalența NAC la pacienții cu DZ tip 2, cu și fără AOS, a fost egală, însă severitatea NAC a fost mai mare în grupul cu AOS (Tahrani și al. [122], date nepublicate).

Astfel, patogenia NAC este una foarte complexă și multifactorială.

1.3. Manifestări clinice în neuropatia autonomă cardiacă

NAC este una dintre complicațiile neuropatiei vegetative diabetice. După descrierile anterioare, NAC se constată la un sfert dintre pacienții cu DZ tip 1 și la o treime dintre pacienții cu DZ tip 2. NAC ar putea avea chiar putere predictivă mai mare decât factorii de risc tradiționali pentru evenimente cardiovasculare. Ea a fost legată de tahicardia de repaus, hipotensiunea ortostatică, intoleranța la efort, instabilitatea perioperatorie, incidența crescută de

ischemie silențioasă, IM și rata de supraviețuire scăzută după IM. NAC poate afecta activitățile de zi cu zi ale persoanelor cu DZ, ar putea afecta calitatea vieții lor și ar putea pune în pericol viața pacientului [42].

DZ afectează sistemul nervos autonom, într-un mod ascendent, de jos în sus. Nervul vag, fiind anatomic cel mai lung nerv autonom, fiziologic mediază 75% din activitatea parasimpatică generală, tinde a fi implicat de la debut în dezvoltarea NAC [2]. Stadiile inițiale ale NAC implică reducerea activității parasimpatice, conducând la predominarea simpaticului. Această creștere a tonusului simpatic continuă până la stadiile tardive ale NAC, mai târziu apare denervarea simpatică, care se răspândește treptat de la apex la baza inimii [65, 66].

NAC este divizată în stadiu subclinic și clinic (Figura 1.1).

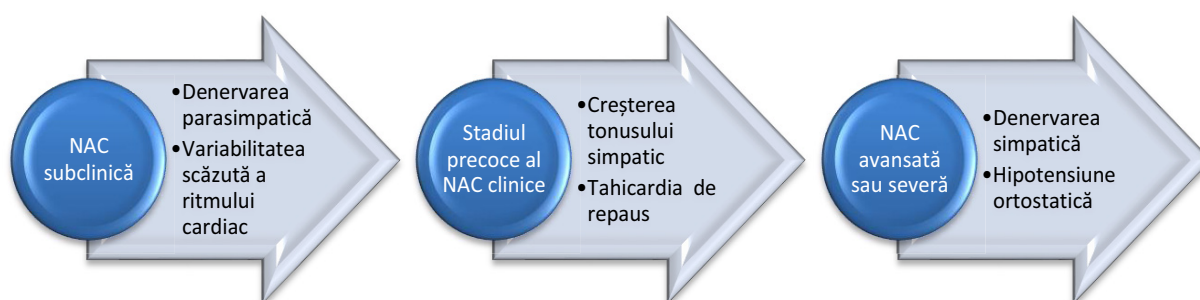


Fig. 1.1. Progresarea NAC și corelația cu semnele clinice.

Simptomele clinice ale disfuncției autonome pot să nu apară încă mult timp de la debutul DZ. Cu toate acestea, stadiul NAC subclinic, manifestat prin modificările variabilității ritmului cardiac, poate fi depistat după 1 an de la diagnosticarea DZ tip 2 și după 2 ani de la diagnosticarea DZ tip 1 [67]. NAC progresează și denervarea parasimpatică este înlocuită cu creșterea tonusului simpaticului și apariția NAC simptomatice cu manifestările clinice. Ulterior, cu trecere în stadiul denervării simpatice, unde disfuncția autonomă corelează cu hipotensiunea ortostatică [68]. Perioada de timp necesară pentru trecerea de la un stadiu la altul nu este cunoscută.

Manifestările clinice ale NAC sunt:

Tahicardia „fixă”, de repaus și neinfluențată de activitățile cotidiene cu frecvența cardiacă în repaus 90-100 b/min. este unul dintre semnele precoce, relativ ușor de constatat la un examen clinic obișnuit [69, 79]. Tahicardia exprimă neuropatia parasimpatică cardiacă. Vreme îndelungată este recunoscut faptul că tahicardia de repaus este un simptom caracteristic

pacienților diabetici cu NAC avansată. Mecanismul patogenic al tahicardiei a fost elucidat de Ewing și colab. la începutul anului 1980, când ei au admis că la început apare afectarea sistemului parasimpatic și este mai severă decât afectarea celui simpatic. Unii autori consideră că ambele lezări, atât simpatică cât și parasimpatică, apar de la debut, dar cu diferit grad de afectare [70].

Tahicardia de repaus nu este un fenomen benign. A fost demonstrat că ea contribuie la progresarea aterosclerozei prin diminuarea elasticității și extensibilității peretelui vascular al arterelor elastice. Studiile pe animale au raportat schimbări degenerative vasculare, cum ar fi creșterea calcificării coronariene, induse de tahicardie în patul arterial, expus la stresul de forfecare [71]. Se pare că tahicardia de repaus merge într-un pas cu alți factori de risc cardiovascular, în special cei care au în comun sindromul de insulinorezistență, cum ar fi hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia și reducerea nivelului HDL-colesterol. Rezultatele Studiului Framingham, de asemenea, au demonstrat o corelație dintre tahicardia de repaus și mortalitatea cardiovasculară [72]. În consecință, tahicardia trebuie considerată un factor de risc cardiovascular important.

Hipotensiunea ortostatică este recunoscută a fi semnul distinctiv clinic al NAC la pacienții diabetici. Legătura dintre hipotensiunea ortostatică și disfuncția autonomă pentru prima dată au fost sugerate de Rundles în 1945 [73]. Ea este consecința dezechilibrelor hemodinamice produse de denervarea circulației splanhice și de reducerea reacției vasoconstrictoare periferice la trecerea în ortostatism. Acest dezechilibru se poate accentua postprandial de către unele medicamente, cum ar fi cele hipotensoare, și chiar de efectul vasodilatator al insulinei. În evoluția sa, pacienții cu diabet au o mare variabilitate a severității hipotensiunii ortostatice, cauza acestor fluctuații fiind necunoscută [77]. Cu toate acestea sunt multe discuții în ceea ce privește criteriul de diagnostic. În general, este recunoscut faptul că hipotensiunea ortostatică la pacienții diabetici este definită prin scăderea TA sistolice >30 mmHg și TA diastolice >10 mmHg. Hipotensiunea ortostatică este frecvent simptomatică manifestată prin: vertijuri, senzații de „cap gol”, stări presincopale și uneori poate fi chiar invalidizantă pentru pacient.

Patofiziologia hipotensiunii ortostatice este complexă. Răspunsul plasmatic al norepinefrinei la trecere în ortostatism este variabil. Astfel, majoritatea pacienților au un răspuns stabil, care a fost descris ca hipotensiune ortostatică hipoadrenergică, ce constă în evaluarea insuficientă a rezistenței vasculare periferice și în modificări limitate ale minut-volumului cardiac, volumul sistolic având o importanță secundară. De asemenea, sunt persoane care, invers, pot avea un răspuns adrenergic normal sau chiar crescut la trecerea în ortostatism, denumit hipotensiune posturală hiperadrenergică [74]. Această particularitate nu este atribuită neuropatiei simpatice,

dar reducerii volumului intravascular, asociat cu scăderea substanțială a masei totale a eritrocitelor. Acest fapt deseori este determinat de nefropatia diabetică și de secreția scăzută de eritropoietină ca o manifestare a denervării renale autonome [75]. Sistemul renină pare a fi implicat în patogenia hipotensiunii ortostatice. Mai multe studii au demonstrat atenuarea importantă a creșterii activității reninei plasmatice la pacienții cu NAC. Totodată, cauza acestor modificări nu a fost încă elucidată.

Este important de subliniat că simptomele hipotensiunii ortostatice pot fi ușor confundate cu hipoglicemia și diferențierea unei hipotensiuni ortostatice severe de sincopă determinată de hipoglicemia severă indusă de insulină poate fi dificilă [77].

Hipotensiunea ortostatică poate fi influențată de mai mulți factori. Spre exemplu, retenția de lichide poate ușura scăderea TA ortostatice. Astfel, ameliorarea acestui simptom poate reflecta afectarea funcției renale sau progresarea DVS. Pe de altă parte, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de medicamente cum ar fi vasodilatatoarele, diureticele, antidepresantele triciclice și, în particular, de insulină. Variațiile diurne ale TA depind de timpul de administrare a insulinei. Sunt două căi prin care insulina produce hipotensiune: creșterea permeabilității capilarelor și direct stimularea secreției endoteliale de ON [76].

Studiul [140] a demonstrat asocierea hipotensiunii ortostatice cu IM (OR=10,67) în DZ tip 1, de asemenea, o prevalență crescută a ND, RD și PND la pacienții cu DZ tip 1 și hipotensiune ortostatică.

Scăderea toleranței la efort este consecința alterării mecanismelor de creștere a debitului cardiac datorită incapacității de adaptare a frecvenței cardiace și a DVS induse de denervarea cardiacă progresivă simpatică și parasimpatică. Suplimentar la aceasta, scăderea toleranței și TA la efort apare la pacienții cu hipotensiune ortostatică. Trebuie să notăm că scăderea fracției de ejeție, disfuncția sistolică și umplerea diastolică perturbată limitează toleranța la efort. Pacienții cu neuropatie autonomă pot avea și dificultăți de termoreglare, din care cauză ei trebuie preveniți să evite exerciții fizice la temperaturi extreme și să atragă atenția la o hidratare adecvată [77].

Denervarea hipersenzitivă: pacienții diabetici cu NAC pot prezenta o sensibilitate vasculară crescută la infuzia de agoniști alfa-adrenergici și beta-adrenergici, rezultat al denervării hipersenzitive, cauzate de degenerarea nervilor simpatici. Drept consecință, infuzia de agoniști alfa-adrenergici la pacienții cu NAC conduce la creșterea TA, chiar și după o micșorare semnificativă a dozelor, comparativ cu persoanele sănătoase [77].

Perturbarea ritmului circadian al TA: este cunoscut faptul că TA nu este un parametru biologic constant. Timp de 24 de ore, TA urmează un model fiziologic cu prăbușiri nocturne atât ale TA sistolice, cât și ale celei diastolice comparativ cu nivelele diurne. O reducere de 10-15% a

TA diurne este considerată normală [77]. În NAC valorile TA sistolice și diastolice scad atât în timpul zilei, cât și în timpul nopții cu mai puțin de 10%. Această scădere pare a fi cauzată de scăderea acțiunii sistemului simpatic în timpul zilei și parasimpatic în timpul nopții, cu micșorarea raportului variabilității diurne dintre simpatic/parasimpatic. În consecință, pacienții diabetici cu neuropatie autonomă au o dominare nocturnă a activității simpatice, care este responsabilă pentru pierderea prăbușirii TA nocturne. Edmonds și colab. au raportat prezența unei corelații dintre hipotensiunea ortostatică și pierderea variabilității diurne a TA [78].

1.4. Aspecte de diagnostic ale neuropatiei autonome cardiace

Echilibrul autonom implică interacțiuni complexe cu mai multe mecanisme fiziologice pentru a menține ritmul cardiac și TA în limite normale. Studiile recente au sugerat că disfuncția vegetativă (de exemplu, activitatea sporită a sistemului nervos simpatic și suprimată a sistemului nervos parasimpatic) afectează capacitatea sistemului nervos autonom de a regla sistemul cardiovascular. Astfel, dezechilibrul autonom ar putea fi o componentă-cheie implicată atât în etiologia, cât și în evoluția clinică a PCV.

Conform ghidului privind NAC din 2011, nu sunt criterii unanime de diagnostic ale NAC. După recomandările ghidului pe NAC, este suficient un test funcțional pozitiv din două sau trei teste funcționale bazate pe variația frecvenței cardiace pentru a stabili diagnosticul preventiv de NAC [14].

Manifestările clinice care reflectă neuropatia autonomă nu trebuie considerate markeri ai prezenței sale. Simptomele sunt importante, cu toate acestea, greu de evaluat și cantitativ sunt deseori nespecifice [79, 115]. Înțelegerea mai bună a importanței clinice și prognostice a NAC este strâns legată de utilizarea pe scară largă a unei baterii de teste propuse de Ewing și Clark [79, 81]:

- Testele reflexe cardiovasculare sunt standardul de aur pentru testarea autonomă clinică: răspunsul FC la respirația profundă, la trecerea în ortostatism, manevra Valsalva și modificarea TA la trecerea în ortostatism (clasa II).
- Aceste teste sunt sensibile, specifice, reproductibile, ușor de a efectua, sigure și standardizate (clasele II și III).
 - Manevra Valsalva nu este recomandată în prezența retinopatiei proliferative și atunci Primele două teste reflectă defecte în activitatea sistemului nervos parasimpatic, în timp ce ultimele două descriu schimbări în activitatea sistemului nervos simpatic. Modificările autonome care au loc în timpul manevrei Valsalva sunt complexe și implică atât sistemul nervos simpatic, cât și cel parasimpatic, deși raportul Valsalva este mai reprezentativ

pentru activitatea parasimpatică. când există un risc crescut pentru hemoragia retiniană (clasa IV).

- Testele sunt influențate de o serie de factori de confuzie sau de interferență (Tabelul 1.2) (clasa III).

Tabelul 1.2. Factorii care influențează testele reflexe cardiovasculare

Factori fiziologici	Sfat	Recomandare
Standardizarea	Urmați procedurile standarde în efectuarea testelor și minimizați influența factorilor de confuzie	Standardizarea procedurii de testare și controlul factorilor de confuzie sunt esențiali
Compliance pacientului	Promovați informații detaliate pacientului	Instruirea pacienților și familiarizarea lor cu testele permit o standardizare mai bună
Vârsta	Utilizați valorile normale în funcție de vârstă	Aceste valori sunt necesare pentru interpretarea corectă a rezultatelor (nivel B)
Funcția respiratorie	Controlul frecvenței respiratorii	Instruirea în ceea ce privește respirația profundă, de exclus respirațiile neregulate după manevra Valsalva (nivel C)
Poziția pacientului	Permiteți un repaus suficient în poziția culcată înainte de a efectua testul ortostatic	Repausul suficient în poziția culcată înainte de trecerea la ortostatism este necesar pentru a crește reproductibilitatea (reproducibility) și siguranța testului
Frecvența cardiacă și tensiunea arterială	Atenție în interpretarea rezultatelor testelor pe FC cu FC de repaus >100 b/min. și testul cu hipotensiunea ortostatică cu TA sistolică în poziția culcată >160 mmHg sau <120 mmHg	Nu sunt necesare corijări pentru FC de repaus (nivel C), posibilul efect (confounding) al TA sistolice în poziția culcată trebuie luat în considerare când se evaluează testul hipotensiunii ortostatice (nivel B)
Exercițiu fizic	Evitarea efortului fizic intens cu 24h înainte testării	Pacientul trebuie rugat să evite efortul fizic intens cu 24 ore înainte testării
Cafea, alcool, tabagism	Evitarea consumului de cafea, alcool sau fumat înainte testării	Pacientul trebuie rugat să evite consumul de cafea, alcool sau fumat înainte testării cu cel puțin 2 ore
Mesele	Evitarea testării după mesele principale	Este recomandat de a efectua testarea cel puțin 2 ore după o masă ușoară
Patologii intercurrente	Evitarea testării în prezența patologiilor intercurrente asociate cu febră, infecție sau deshidratare	Se recomandă de a evita testarea în timpul patologiilor în acutizare, febră, stres, infecție, deshidratare
Hipo-hiperglicemia	Evitarea testării în timpul hipoglicemiei sau hiperglicemiei marcate	Testele trebuie evitate în timpul hipoglicemiei sau hiperglicemiei marcate (nivel C)
Insulina	Evitarea testării după injecția insulinei cu acțiune scurtă	Testele trebuie efectuate după 2 ore de la administrarea insulinei cu acțiune scurtă
Patologie respiratorie sau cardiovasculară	Control pentru patologie asociată	Testele trebuie efectuate cu atenție în prezența patologiei respiratorii sau cardiovasculare, în particular insuficienței cardiace (nivel C)
Medicamente	Control pentru medicamente	Administrarea diureticilor, simpatolitice și psihotropelor trebuie întreruptă, în caz că nu este posibil, rezultatele trebuie examinate cu atenție

- Vârsta este cel mai relevant factor care afectează testele reflexe cardiovasculare (clasa I).
- Diagnosticul definitiv de NAC și severitatea NAC necesită mai mult decât un test bazat pe modificarea FC și testul cu hipotensiune ortostatică (clasa III) [42].

1. Teste ale funcției autonome cardiovasculare (teste reflexe cardiovasculare):

Ewing și al. la începutul anilor '70 ai secolului trecut au propus cinci teste simple, neinvazive pentru aprecierea funcției autonome cardiace, bazate pe răspunsul frecvenței cardiace (FC) și TA la anumite manevre fiziologice [14]. Ei au propus o clasificare bazată pe „afectarea precoce” (un test pozitiv sau două de limită pe frecvența cardiacă), „afectarea definitivă” (două sau mai multe teste pozitive) și „afectarea severă” (prezența hipotensiunii ortostatice) [21].

Toate cele cinci teste sunt validate, sigure și reproductibile, corelate între ele cu valoare de prognostic [82]. Aceste teste sunt prezentate în Tabelul 1.3.

Tabelul 1.3. Testele cele mai des folosite pentru screening-ul și diagnosticul NAC

Testul (recomandări de procedură)	Valori anormale
Frecvența cardiacă de repaus	>100/min.
Variabilitatea frecvenței cardiace cu respirația - În clinostatism - Frecvența respirațiilor de 6/min. - Nu se efectuează după hipoglicemii sau consum de cafea	Diferența <de 10/min. sau raportul duratei R-R expir/inspir >1,7
Modificarea frecvenței cardiace la trecerea la ortostatism - Se va măsura intervalul R-R la a 15-a și la a 30-a contracție - Normal tahicardia inițială este urmată de bradicardie reflexă	Raportul duratei R-R 30/15 >1,03
Frecvența cardiacă în timpul manevrei Valsalva - Pacientul expiră forțat într-un manometru la presiunea de 40 mm/Hg timp de 15 sec.	Raportul dintre cel mai lung și cel mai scurt interval R-R <1,2
Măsurarea TA la trecerea în ortostatism - Măsurarea se face în clinostatism și la 2 min. după trecerea în ortostatism	Scăderea >30 mmHg (scăderea de 10-29 mm se consideră de graniță)
Măsurarea TA diastolice la efort izometric - Se stabilește capacitatea maximă de strângere a pacientului și apoi se face măsurarea la un efort de 30% din cel maximal	Creșterea <16 mmHg la brațul contra-lateral
Electrocardiograma	Interval QTc>440 msec.

În timp ce testele reflexe cardiovasculare descrise mai sus au fost utilizate pe scară largă de la introducerea lor, nu există dovezi cu privire la superioritatea unui test asupra altuia, atunci când vine vorba de evaluarea NAC [104]. Cu toate acestea, răspunsul FC la respirația profundă este cel mai des utilizat, datorită reproductibilității și specificității ridicate și ușurinței de utilizare [116]. Toate aceste teste sunt considerate a fi markeri valizi ai disfuncției autonome, când sunt luați în calcul factorii ce i-ar putea influența [104].

2. Aprecierea variabilității ritmului cardiac timp de 24 de ore.

Scăderea variabilității ritmului cardiac (VRC) este asociată cu stadiile incipiente ale NAC [2]. VRC este un mecanism al organismului de adaptare la diferite influențe de mediu [84]. Fluctuațiile sunt generate de interacțiunea mecanismelor de reglare CV de durată scurtă și lungă [85]. Astfel, variabilitatea crescută este un semn al abilității de adaptare la o persoană sănătoasă, iar reducerea VRC este un semn de afectare sau distrugere a acestui mecanism de control [86]. În practica medicală, VRC este apreciată cu ajutorul unui Holter-ECG timp de 24 de ore. Analiza spectrală a frecvenței cardiace în timpul înregistrării ECG arată 3 parametri:

- VLF (very low frequency) - parametru spectral cu frecvență foarte joasă (0,003-0,04 Hz).
- LF (low frequency) - parametru spectral cu frecvență joasă (0,04-0,15 Hz), care denotă nivelul maximal al activității sistemului nervos simpatic.
- HF (high frequency) - parametru spectral cu frecvență înaltă (0,15-0,4 Hz), care indică influența sistemului nervos parasimpatic.

Raportul dintre LF/FH este un indicator al funcției autonome. Luând în considerare analiza spectrală a ritmului cardiac, s-a demonstrat o disfuncție simultană a sistemului nervos simpatic și parasimpatic, dar de diferită intensitate în stadiile incipiente ale NAC [95].

Scăderea VRC este un predictor pentru moarte subită și aritmii fatale [87, 93]. Studiile au arătat o corelație dintre creșterea activității sistemului nervos simpatic și riscul crescut de evenimente CV, cum ar fi IM și moartea subită [94, 116]. Într-un studiu prospectiv pe 808 pacienți postinfarct a fost demonstrată legătura dintre scăderea VRC și un prognostic nefavorabil [89]. Legătura patofiziologică dintre reducerea VRC și riscul crescut de mortalitate nu este cunoscută [84]. Se poate spune că perturbarea echilibrului acțiunii sistemului nervos autonom joacă un rol important.

3. Măsurarea sensibilității baroreflexe.

Baroreflexul arterial menține stabilitatea TA. Modificările TA conduc la stimularea baroreceptorilor, ce activează simpaticul și parasimpaticul. Sensibilitatea baroreflexului se măsoară prin răspunsul FC la modificările TA, care, în caz de NAC, este alterată [23].

4. Alte teste: scintigrafia inervației cardiace a inimii, analiză de ultraspecialitate [123].

1.5. Consecințele și complicațiile neuropatiei autonome cardiace

Consecințele neuropatiei autonome cardiace sunt redată în Tabelul 1.4.

Tabelul 1.4. Consecințele neuropatiei autonome cardiace

➤ Scăderea toleranței la efort datorită tahicardiei persistente
➤ Creșterea riscului anestezic
➤ Scăderea debitului circulator în ortostatism: ○ Hipotensiune ○ Accident ischemic cerebral ○ Accident ischemic coronarian
➤ Tulburări trofice ale membrilor inferioare, prin modificări vasomotorii
➤ Absența percepției hipoglicemiei

Complicațiile neuropatiei autonome cardiace:

Aritmiile sunt complicația cea mai frecventă a neuropatiei autonome cardiace, un semn inconstant al acesteia poate fi alungirea intervalului QTc, care mult mai des depășește 400 ms la diabetici. Lungimea intervalului QT este influențată de acțiunea sistemului nervos autonom, alungirea intervalului QT fiind cauzată de dezechilibrul dintre acțiunea sistemului nervos simpatic și parasimpatic asupra activității cardiace, cu o corelație pozitivă cu severitatea NAC [96].

Alungirea intervalului QTc la ECG s-a dovedit a fi o metodă specifică, rapidă și obiectivă în identificarea NAC [163]. De asemenea, intervalul QT prelungit poate fi util în aprecierea riscului de moarte subită cardiacă la pacienții cu DZ [163].

Instabilitatea perioperatorie și creșterea riscului anestezic pot fi o consecință a NAC. Instabilitatea perioperatorie este legată de răspunsul anormal al TA și FC la anestezia generală, produs printr-o compensare incompletă dintre efectul vasodilatator al anestezicului și răspunsul atenuat autonom de vasoconstricție și tahicardie [13]. Morbiditatea și mortalitatea perioperatorie la pacienții cu DZ este crescută de 2-3 ori [97]. La inducerea anesteziei TA și FC la acești pacienți pot scădea semnificativ. Totodată, unele persoane pot prezenta importante salturi hipertensive în timpul inducerii anesteziei. Dezechilibrul dintre vasodilatarea și răspunsul autonom anormal în timpul inducerii anesteziei poate favoriza dezvoltarea unei hipotermii intraoperatorie severe. Pacienții cu NAC pot avea un grad mai sever de hipotermie intraoperatorie

decât diabeticii fără NAC, ceea ce modifică metabolismul medicamentelor și întârzie vindecarea plăgilor. Toate datele expuse mai sus sugerează necesitatea unui screening preoperativ la pacienții diabetici pentru NAC [13].

Infarctele miocardice nedureroase, ischemia miocardică silențioasă (IMS), moartea subită și creșterea mortalității sunt considerate consecințe ale NAC. Reducerea aprecierii durerii ischemice poate împiedica diagnosticarea la timp a ischemiei miocardului sau infarctului miocardic [97].

Într-o meta-analiză a 12 studii s-a constatat un risc relativ de prezență a ischemiei miocardice silențioase (diagnosticată prin test ECG la efort) la pacienții cu NAC de 1,96 (cu un interval de confidențialitate de 1,53-2,51), comparativ cu cei fără NAC [159]. De asemenea, o meta-analiză a 15 studii (cu 2900 de pacienți) a demonstrat un risc relativ de creștere a mortalității la pacienții cu NAC de 2,41 (1,83-2,51) [159]. Frecvența mortalității la pacienții cu NAC ar putea fi consecința prevalenței mai mari a ischemiei miocardice silențioase și alungirea intervalului QT [98]. Prognosticul rezervat al neuropatiei autonome este parțial atribuit ischemiei și infarctului miocardic silențios. Incidența IMS este de aproximativ 2-4% în populația generală asimptomatică și de 30-50% la pacienții cu insuficiență coronariană [99].

Anterior s-a examinat relația posibilă dintre NAC și IMS, însă datele din literatură sunt contradictorii [100]. Riscul legat de NAC pare a fi mai mult independent de IMS și mai mare când NAC este asociată cu IMS, majoritatea studiilor arată că la pacienții diabetici asimptomatici NAC este un predictor mai bun pentru evenimente cardiovasculare majore decât IMS [159]. La pacienții diabetici IMS poate fi consecința NAC, din disfuncția autonomă atribuită bolii coronariene ischemice sau din ambele. Riscul legat de NAC pare mai mult a fi independent de IMS și mai mare când NAC este asociată cu IMS, majoritatea studiilor arată că la pacienții diabetici asimptomatici NAC este un predictor mai bun pentru evenimente cardiovasculare majore decât IMS. La pacienții diabetici IMS poate rezulta din NAC, din disfuncție autonomă atribuită bolii coronariene ischemice sau din ambele. În studiul Framingham rata IM nediagnosticate a fost 39% la pacienții diabetici și 22% la non-diabetici, diferența nu este mare [101]. Într-un studiu al National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRMİ-2) pe 434877 de pacienți cu IM, 33% nu aveau durere toracică, dintre care 32% fără durere toracică aveau DZ vs 25,4% din grupul cu durere toracică [102].

Simptomele IM la pacienții cu NAC sunt:

- calm, liniște, tuse, greață și vomă, dispnee, oboseală, modificările ECG.

De asemenea, trebuie luate în considerare alterarea circadiană a tonusului autonom, sindromul coronarian acut la pacienții diabetici caracterizat prin prezența unei atenuări marcate a peak-ului matinal „clasic” [103].

Luând în calcul cele expuse mai sus, durerea toracică de orice localizare la pacientul diabetic trebuie considerată a avea origine cardiacă, până ce rezultatele o vor confirma sau infirma. Chiar și o greață, diaree, aritmie, cetoacidoză de origine necunoscută sau o hiperglicemie neașteptată ar trebui să ne sugereze un IM silențios.

În ceea ce privește impactul NAC asupra bolilor cerebrovasculare sunt puține date. Într-un studiu condus de Töyry și al., care a inclus 133 de pacienți cu DZ tip 2, s-a depistat că NAC este un factor de risc independent pentru a face ictus după 10 ani de urmărire [104]. Într-o subanaliză a Appropriate Blood Pressure Control în populația diabetică, care a inclus 950 de pacienți cu DZ tip 2 pe o perioadă de 5 ani, NAC a avut o corelație semnificativă cu incidența ictusului, independent de ceilalți factori de risc [105].

NAC și mortalitatea: încă în 1976, Ewing și al., au demonstrat influența NAC și prognosticul asupra diabetului. Ei au arătat o rată a mortalității după 5 ani de la depistarea NAC egală cu 53% la pacienții cu neuropatie autonomă diabetică și variația frecvenței cardiace (apreciată cu ajutorul testelor funcției vegetative cardiace), comparativ cu 15% la pacienții diabetici fără disfuncție autonomă [104].

Asocierea strânsă dintre NAC și rata mortalității a fost verificată și în alte studii mari, cum ar fi ACCORD, DCCT, EURODIAB. În studiul HOORN, pacienții cu DZ tip 2 și neuropatie autonomă aveau un risc de mortalitate dublu. Rezultatele testelor corelau cu rata mortalității generale și cardiovasculare [16, 80]. Navarro și al., în 1996, au demonstrat o rată a mortalității mai mare de cinci ori (28% vs 5%) pe o perioadă de 1-1,5 ani [17]. O meta-analiză a 15 studii prospective publicate (1966-2000), care a inclus aproximativ 2900 de pacienți urmăriți de la 1 la 16 ani, a arătat că rata mortalității era mai mare la pacienții cu NAC (30%) decât la cei fără NAC (13%) și a subliniat riscul mortalității mai mare de 3,45 ori [7, 9]. Astfel, rata mortalității la pacienții cu NAC este mai mare decât la pacienții fără NAC. Wayne (2000) a arătat că pacienții cu diabet zaharat și NAC decedază primii 5-7 ani [9].

S-a demonstrat asocierea dintre NAC și un risc de mortalitate crescut la pacienții cu IM [104], sugerând necesitatea screening-ului pentru NAC la pacienții diabetici care au suportat un IM, pentru stratificarea riscului [104].

De asemenea, NAC se asociază cu un risc mai mare de moarte subită [104]. Moartea subită are o rată de 30-50%, cauza fiind stopul cardiac și aritmiile cauzate de dezechilibrul dintre funcția autonomă simpatică și parasimpatică și denervarea cardiacă simpatică [9]. Studiile au

demonstrat creșterea riscului NAC de 2-3 ori la pacienții cu intervalul QT prelungit, care ar putea fi un mecanism patogenic alternativ, ce face pacienții cu NAC mai predispuși pentru aritmii și Torsada Vârfurilor [9, 97].

Mecanismul prin care NAC conduce la creșterea mortalității nu este elucidat, dar este evident că alterarea echilibrului autonom joacă un rol esențial. După cum arată studiul Rochester Diabetic Neuropathy, cazurile de moarte subită sunt mai degrabă legate de boala coronariană și disfuncția VS decât de NAC. Cu toate acestea, NAC pare să contribuie la mortalitate cardiovasculară, chiar și la cei cu boală coronariană stabilă. Într-un alt studiu pe pacienți cu DZ tip 2 s-a observat că afectarea VRC și prelungirea intervalului QT combinate au fost cel mai puternic predictor al mortalității independent de factorii de risc convenționali.

Mai multe mecanisme sunt implicate în explicarea relației dintre NAC și mortalitatea pacienților cu DZ. Neuropatia autonomă poate conduce la un răspuns atenuat la hipoxie, la reducerea simțirii hipoglicemiei și la episoade hipoglicemice prelungite [104]. Alți autori consideră cauza fiind efectele directe ale neuropatiei autonome și complicațiile microvasculare asupra riscului cardiovascular nefavorabil, cât și asocierile indirecte cu afectarea organelor-țintă, cum ar fi nefropatia, hipertrofia și disfuncția diastolică VS [104].

Problema de cercetare constă în existența la ora actuală a datelor controversate în privința factorilor clinico-evolutivi în neuropatia autonomă cardiacă. De asemenea, nu este pe deplin elucidată importanța stresului oxidativ în patogenia neuropatiei autonome cardiace. O altă problemă este lipsa manifestărilor clinice specifice la debut a neuropatiei autonome cardiace și lipsa unor criterii unanime de diagnostic și screening ale neuropatiei autonome cardiace, ceea ce face dificilă diagnosticarea ei precoce. Continuă să existe discrepanțe între aspectele clinice ale cardiomiopatiei diabetice, de la asimptomatică până la insuficiență cardiacă, și modificările polimorfe ecocardiografice, sub forma hipertrofiei ventriculare stângi izolate, sau ca disfuncție sistolică longitudinală izolată, disfuncție diastolică sau disfuncție sistolică și diastolică severă.

Toate cele expuse mai sus, ne-au determinat să realizăm un studiu care să fundamenteze aspectele clinico-paraclinice ale neuropatiei autonome cardiace, prin elucidarea factorilor clinico-evolutivi, pentru a întârzia apariția și evoluția nefavorabilă a neuropatiei autonome cardiace. Evidențierea manifestărilor clinice și metode de diagnostic ale neuropatiei autonome cardiace permit diagnosticarea precoce a neuropatiei autonome cardiace, aplicarea măsurilor profilactice și terapeutice pentru îmbunătățirea calității vieții pacientului.

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

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

- Evaluarea particularităților clinice ale neuropatiei autonome cardiace.
- Identificarea factorilor de risc și predictorilor clinico-evolutivi ai neuropatiei autonome cardiace.
- Estimarea impactului neuropatiei autonome cardiace asupra parametrilor variabilității ritmului cardiac.
- Elucidarea relației dintre parametrii metabolici și markerul stresului oxidativ în neuropatia autonomă cardiacă.
- Examinarea modificărilor funcționale ale ventriculului stâng în neuropatia autonomă cardiacă.

1.6. Concluzii la capitolul 1

1. Neuropatia autonomă cardiacă este o complicație a diabetului zaharat, adesea trecută cu vederea, asociată cu morbiditatea și mortalitatea crescută, care joacă un rol important în apariția cardiomiopatiei diabetice, aritmiilor, ischemiei miocardice silențioase și a infarctelor miocardice nedureroase.
2. În literatura de specialitate sunt date controversate cu privire la incidența și prevalența neuropatiei autonome cardiace. O problemă invocată ar fi depistarea precoce, care e dificilă din cauza lipsei manifestărilor clinice specifice la debut, în stadiul asimptomatic al bolii, și din cauza lipsei unor criterii unanime de diagnostic ale neuropatiei autonome cardiace, deși există teste simple pentru diagnosticarea neuropatiei autonome cardiace utilizând variabilitatea ritmului cardiac.
3. Patogenia neuropatiei autonome cardiace este complexă, divergentă și neelucidată definitiv, la bază fiind hiperglicemia. Ultimii ani tot mai mult crește atenția față de stresul oxidativ ca un mecanism potențial în dezvoltarea și progresarea complicațiilor diabetice microvasculare, inclusiv a neuropatiei autonome cardiace. Însă rolul stresului oxidativ nu este întru totul precizat.
4. Echilibrul autonom implică interacțiuni complexe cu mai multe mecanisme fiziologice pentru a menține ritmul cardiac și tensiunea arterială în limite normale. Studiile recente au sugerat că disfuncția vegetativă afectează capacitatea sistemului nervos autonom de a regla sistemul cardiovascular. Astfel, sistemul autonom ar putea fi o componentă-cheie implicată atât în etiologia, cât și în evoluția clinică a patologiei cardiovasculare.

5. Neuropatia autonomă cardiacă ar putea avea putere predictivă mai mare decât factorii de risc tradiționali pentru evenimente cardiovasculare. Ea a fost legată de apariția tahicardiei de repaus, hipotensiunii ortostatice, intoleranței la efort, instabilității perioperatorii, incidenței crescute de ischemie silențioasă, infarct miocardic și ratei de supraviețuire scăzută după infarctul miocardic. Iar aprecierea intervalului QTc prelungit ar putea ajuta la identificarea pacienților diabetici cu risc sporit de moarte subită din cauza patologiei cardiovasculare.

6. Neuropatia autonomă cardiacă netratată poate afecta activitățile cotidiene ale persoanelor cu diabet zaharat, calitatea vieții lor și ar putea pune în pericol viața pacientului. Restabilirea echilibrului autonom este posibilă și a fost demonstrată prin modificarea stilului de viață, creșterea activității fizice, echilibrarea metabolismului glucidic și lipidic. Iar cunoscând factorii clinico-evolutivi, este posibilă preîntâmpinarea progresării neuropatiei autonome cardiace.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristicile generale ale cercetării

Pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse am evaluat un lot de 160 de pacienți, cu diagnosticul de DZ tip 1 stabilit pe baza criteriilor ADA 2013 [1]. Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican, mun. Chișinău (USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de endocrinologie, Clinica de endocrinologie) în perioada anilor 2013–2016. Având drept scop evidențierea particularităților clinice și diagnostice ale NAC la pacienții cu DZ tip 1, pacienții selectați și incluși în loturile de studiu au fost evaluați conform unui program de examinare clinică complexă. Datele obținute au fost introduse în tabele de codificare, conform unui protocol elaborat și aprobat, ce presupune date personale despre starea generală a pacientului, investigațiile clinice și paraclinice. Am avut grijă să respectăm opiniile ce țin de etica și deontologia medicală prin enunțarea criteriilor de includere și de excludere pentru acest studiu. Pacienții au semnat benevol acordul de înrolare în cercetare. Pentru a îndeplini scopul și obiectivele cercetării a fost proiectat studiul de cohortă.

Volumul eșantionului a fost apreciat prin aplicarea formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 = proporția pacienților cu DZ tip 1 complicat cu NAC; conform datelor bibliografice această valoare constituie în medie 43,0% ($P_0=0,43$).

P_1 = proporția pacienților cu DZ tip 1 complicat cu NAC în lotul de cercetare; presupunem, că rata acestora va constitui 70,0% ($P_1=0,70$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,565$$

Z_{α} – valoarea tabelară; când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$.

Z_{β} – valoarea tabelară; când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 10,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1,28$.

f = proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite,

$$q = 1/(1-f), f=10,0\% (0,1).$$

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1 - 0,1)} \times \frac{2(1,96 + 1,28)^2 0,565 \times 0,435}{(0,43 - 0,70)^2} = 79$$

În cercetarea actuală au fost create două loturi: lotul de cercetare L_1 a inclus 80 de pacienți cu DZ tip 1 complicat cu NAC și lotul de control L_0 a inclus 80 de pacienți cu DZ tip 1 fără NAC.

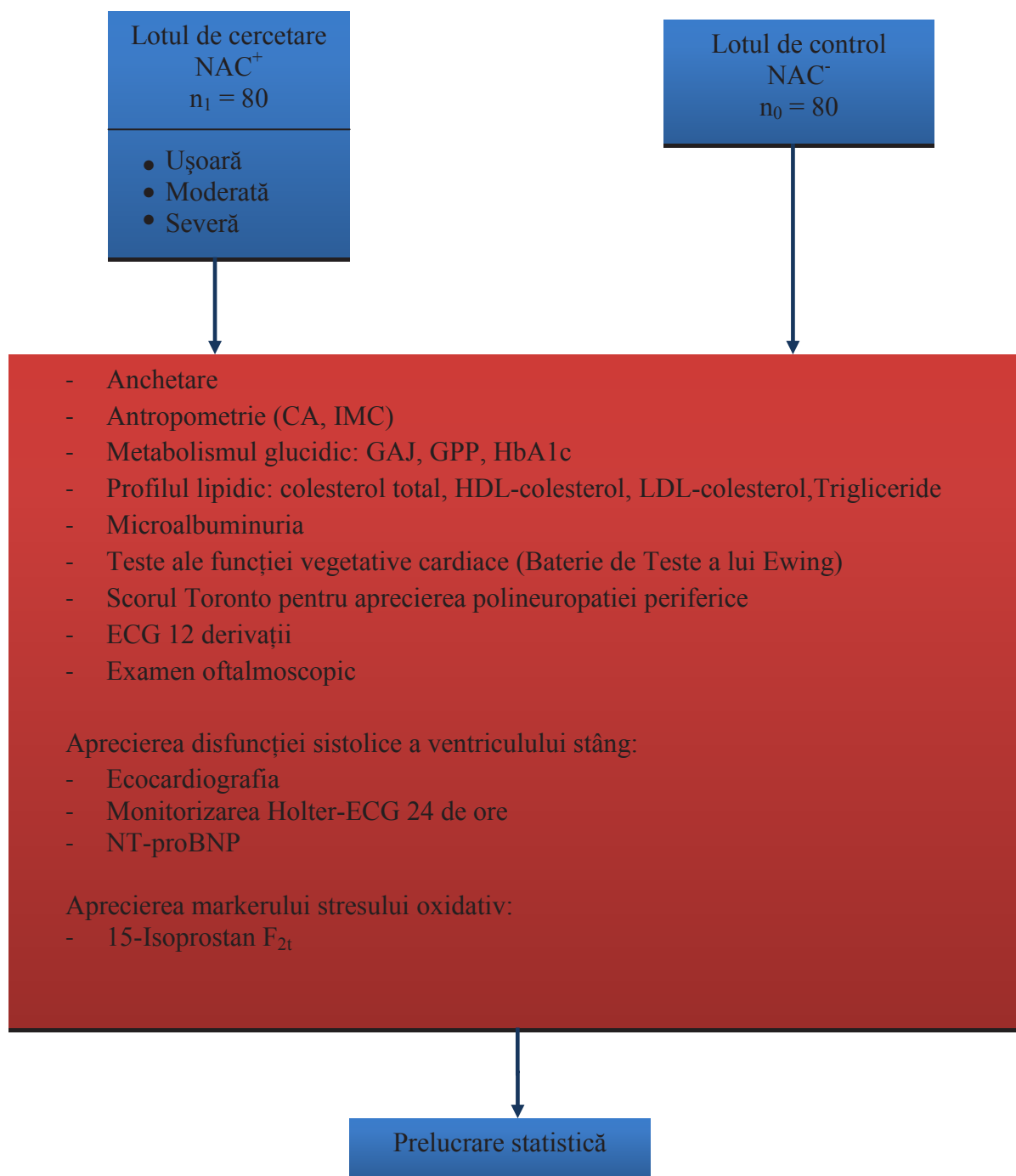


Fig. 2.1. Designul studiului.

Pentru uniformizarea lotului de cercetare am elaborat:

Criteriile de includere în studiu:

1. Pacienții cu DZ tip 1 confirmat, cu durată >1 an
2. Vârsta >18 ani.

Criteriile de excludere din studiu:

1. Anemie severă
2. Insuficiență poliorganică (hepatică, renală, cardiacă) severă
3. Alte patologii endocrine (feocromocitom, hipopituitarism, boala Addison)
4. Patologie cardiacă congenitală
5. Sarcina, lactația
6. Dezacordul pacienților.

Ne-am propus să redăm panoramic caracteristica generală a pacienților din lotul de studiu, rezultatele cercetării fiind prezentate în Tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Caracteristica generală a pacienților din lotul de studiu (n =)

Parametrii evaluați	Abs., %
Sex	
• femei	106 (66,3)
• bărbați	54 (33,7)
Mediul de reședință	
• urban	73 (45,7)
• rural	87 (54,3)
Vârsta la momentul cercetării, $M \pm m$ ani	$30,7 \pm 1,2$
Vârsta de debut a DZ, $M \pm m$ ani	$18,5 \pm 0,9$
Durata DZ, de la momentul stabilirii diagnosticului, $M \pm m$ ani	$11,9 \pm 0,9$

Din tabel rezultă: conform sexului, în lotul de studiu au avut preponderență femeile, cu raportul 2:1. Datele prezentate relevă pacienți cu vârsta între 18 și 66 de ani. Este necesar de a menționa că 21 de pacienți (13,1%) au avut până la 20 de ani, 126 de pacienți (79%) au avut între 20 și 50 de ani și 13 pacienți (7,9%) > 50 de ani. De notat că vârsta medie a pacienților la momentul examinării a fost de $30,7 \pm 1,2$ (18-66 de ani), cu intervale variaționale mari. Am ținut să analizăm mediul de reședință și am constatat că 54,3% dintre pacienți au fost din mediul rural.

În ceea ce privește durata DZ, ea a constituit $11,9 \pm 0,9$ ani (intervale variaționale 1-45 de ani), iar vârsta de debut a DZ a fost $18,5 \pm 0,9$ ani (intervale variaționale 1-40 de ani).

Ulterior, în baza testelor funcției vegetative cardiace lotul a fost divizat în două grupuri a câte 80 de pacienți: grupul I cu NAC și al II-lea grup de control (Tabelul 2.2).

Tabelul 2.2. Caracteristica generală a grupurilor studiate

	Lotul de cercetare (NAC prezentă)	Lotul de control (NAC absentă)
Numărul pacienților	80	80
Sex B/F	23/57	31/49
Mediul de reședință U/R	30/50	43/37
Vârsta la momentul cercetării, $M \pm m$ ani	$33,9 \pm 1,7^{**}$	$25,9 \pm 1,0$
Vârsta de debut a DZ, $M \pm m$ ani	$17,8 \pm 1,2$	$20,1 \pm 1,3$
Durata DZ, de la momentul stabilirii diagnosticului, $M \pm m$ ani	$15,9 \pm 1,2^{***}$	$5,9 \pm 0,9$

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

Grupul I (NAC prezentă) a inclus 23 (28,7%) de pacienți de sex masculin și 57 (71,3%) de pacienți de sex feminin, cu vârsta medie de $33,9 \pm 1,7$ ani, vârsta de debut a DZ – $17,8 \pm 1,2$ ani și durata DZ – $15,9 \pm 1,2$ ani. În grupul II (NAC absentă) au fost 31 (38,7%) de pacienți de sex masculin și 49 (61,3%) de pacienți de sex feminin, cu vârsta medie de $25,9 \pm 1,0$ ani, vârsta de debut a DZ – $20,1 \pm 1,3$ ani și durata DZ – $5,9 \pm 0,9$ ani.

2.2. Metode generale și speciale de examinare ale pacienților investigați

Lotul selectat a fost evaluat conform designului (Figura 2.1) prin metode generale și speciale:

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, 15-Isoprostan F_{2t} , NT-proBNP, TSH, Anti-TPO.
3. Metode instrumentale: ECG 12 derivații; ecocardiografia, teste ale funcției vegetative cardiace, monitorizarea Holter-ECG 24 de ore.

4. Screening-ul complicațiilor cronice: scorul Toronto pentru aprecierea polineuropatiei periferice, examen oftalmoscopic, consultația medicului nefrolog.

Inițial s-a efectuat anchetarea conform chestionarului elaborat de noi, care a vizat fixarea datelor despre vârsta și sexul pacienților la momentul vizitei, durata DZ, precum și a polineuropatiei diabetice, predispoziția ereditară pentru DZ. Au fost interceptați factorii care ar fi putut favoriza apariția/evoluția NAC, gradul de compensare glicemică anterioară (hipoglicemii și cetoacidoze diabetice severe), factorii nocivi, prezența factorilor de risc, patologiilor asociate, complicațiilor cronice ale DZ, manifestările clinice și cele despre starea generală a pacientului. De asemenea, am fost tentați să apreciem existența legăturii dintre alte patologii endocrine autoimune și anume patologia tiroidiană și NAC (Anexa1).

Examenul clinic s-a efectuat la momentul vizitei și a inclus evaluarea-standard a pacienților, a organelor și a sistemelor, mai detaliat au fost evaluate particularitățile sistemului nervos și cardiovascular. Antropometria a presupus aprecierea taliei (m), masei corporale (kg), circumferința abdominală (CA).

Ulterior a fost apreciat indicele Quetelet (indicele masei corporale) – $IMC = m \text{ (kg)} / h^2 \text{ (m)}^2$, unde m – indicii cantitativi ai masei corporale și h – pătratul înălțimii subiectului. În conformitate cu datele OMS (2006): o persoană este considerată subponderală atunci, când valoarea IMC este $<18,5 \text{ kg/m}^2$; normoponderală, când valoarea IMC este între 18,5 și 24,9 kg/m^2 , și supraponderală, când valoarea IMC constituie 25 – 29,9 kg/m^2 . Aprecierea CA – pentru evaluarea obezității abdominale (femei – valori egale sau ce depășesc 88 cm; bărbați – valori egale sau ce depășesc 102 cm).

Evaluarea valorilor TA și FCC a fost efectuată conform metodei standard (în corespundere cu prima și a cincea fază a tonurilor Korotkoff) cu ajutorul sfigmomanometrului în poziția clinostatică a pacientului, după o perioadă de 10 min. repaus. Hipertensiunea arterială a fost definită dacă $TAS \geq 140 \text{ mmHg}$ și/sau $TAD \geq 90 \text{ mmHg}$. Gradația HTA s-a efectuat conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie (2013).

Pentru determinarea nivelului funcțional al sistemului nervos vegetativ s-a determinat indicele Kerdo după formula: $IK = 100 \times (1 - TAd/FCC)$, unde: TAd – tensiunea arterială diastolică (mmHg), FCC – frecvența contracțiilor cardiace (contracții/ minut). Evaluarea rezultatelor s-a făcut în felul următor: dacă $IK > 0$, atestă o predominare a sistemului nervos vegetativ simpatic; dacă $IK < 0$ – o predominare parasimpatică, iar $IK = 0$ – un echilibru funcțional [106].

După anchetare și examen obiectiv, pacienții au fost supuși investigațiilor de laborator pentru evaluarea metabolismului glucidic, lipidic, stresului oxidativ, disfuncției ventriculului

stâng, funcției renale și glandei tiroide. Indicii glicemiei, HbA_{1c}, spectrul lipidic (colesterol, trigliceride, HDL și LDL), microalbuminuria, TSH și Anti-TPO au fost determinate în Laboratorul Clinic al IMSP Spitalul Clinic Republican. 15-Isoprostan F_{2t} și NT-proBNP au fost determinate în Laboratorul clinic al IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală.

Starea metabolismului glucidic a fost apreciată cu ajutorul GAJ, GPP și HbA_{1c}. Glucoza sângelui ocupă rolul important în diagnosticul și monitorizarea tratamentului DZ și a fost determinată prin metoda enzimatică specifică cu glucozo-oxidază. Glicemia a jeun (GAJ) a fost recoltată după minimum 12 ore de post alimentar, iar cea postprandială (GPP) la 2 ore după micul dejun.

Hemoglobina glicozilată a fost apreciată prin metoda imunoturbidimetrică. Glucoza se atașează nonenzimatic, lent, de hemoglobină (Hb), pe parcursul vieții eritrocitelor, ceea ce permite ca gradul de glicozilare a Hb să poată fi utilizat ca un indicator al glicemiei medii pentru săptămânile sau lunile precedente și pentru posibilitatea obținerii unei informații importante privind controlul pe termen lung al diabetului [165]. Întrucât vârsta eritrocitelor este variabilă, informația obținută prin această determinare se referă la o perioadă de 4–6 săptămâni („memoria diabetică de lungă durată”). Conform recomandărilor ADA 2016, obiectivele controlului glicemic sunt: glicemia preprandială 4,4-7,2 mmol/l; glicemia postprandială <10 mmol/l și HbA_{1c} <7,0% [164]. Nivelul controlului glicemic este determinat conform nivelului parametrilor expuși în Tabelul 2.3 [165].

Tabelul 2.3. Indicatorii controlului glicemic (ISPAD Guidelines, 006-2007)

Gradul controlului	Ideal (nediabetic)	Optim	Suboptim (acțiune indicată)	Risc înalt (acțiune necesară)
GAJ/ preprandială (mmol/l)	3,6-5,6	5-8	>8	>9
GPP (mmol/l)	4,5-7	5-10	10-14	>14
HbA _{1c} (%), standardizată DCCT	<6,05	<7,5	7,5-9	>9

Pentru a evidenția prezența/absența dislipidemiei s-a determinat lipidograma completă. Astfel, spectrul lipidic a fost determinat pe o probă de sânge colectată dimineața după 12 ore de post alimentar. Colesterolul și lipoproteinele de densitate înaltă (HDL-colesterolul) au fost apreciate prin metoda enzimatică fotometrică. Nivelul sangvin al trigliceridelor a fost determinat folosind metoda de colorimetrie enzimatică prin aplicarea glicerol 3-fosfatoxidazei.

LDL-colesterolul a fost calculat după formula Friedwal: $\text{LDL-colesterolul} = \text{colesterolul total} - [(\text{TG}/5 \times 2,29) + \text{HDL-colesterolul}]$. Rezultatele au fost interpretate conform Protocolului clinic național Dislipidemiile (2014) și recomandările ADA (2016). Dislipidemia s-a apreciat la pacienții cu valori ale colesterolului total (CT) $> 4,5$ mmol/l, HDL-colesterolului $< 1,0$ mmol/l pentru bărbați și $< 1,3$ mmol/l pentru femei, trigliceridelor $> 1,7$ mmol/l, LDL-colesterolului $> 2,5$ mmol/l [107, 164].

De asemenea, a fost determinat raportul CT/HDL pentru aprecierea riscului cardiovascular, iar rezultatele au fost apreciate în felul următor [109]:

- risc scăzut: 3,3-4,4;
- risc mediu: 4,4-7,1;
- risc moderat: 7,1-11;
- risc crescut: > 11 .

Ulterior a fost dozată microalbuminuria, care reprezintă excreția persistentă de albumină în urină cuprinsă între 30-300 mg/24 de ore. În mod normal albumina este reținută în sânge de rinichi și lipsește în urină sau poate fi excretată sub 20 mg/24 de ore, un nivel > 300 mg/24 de ore reprezintă macroalbuminurie sau proteinurie. Cu ajutorul microalbuminuriei pot fi apreciate stadiile incipiente ale nefropatiei diabetice (ND).

Pentru aprecierea funcției glandei tiroide s-a efectuat testarea statutului hormonal în Laboratorul de medicină nucleară al IMSP Spitalul Clinic Republican. Sângele a fost recoltat dimineața între orele 8.00–10.00 a jeun. Nivelul hormonilor tiroidieni în ser a fost determinat prin metoda radioimună, utilizându-se următoarele seturi de reactivi: Reagent pentru TSH la analizatorul automat Cobas e 601, Roche Diagnostics, Germania și Reagent pentru Anti-TPO la analizatorul automat Cobas e 601, Roche Diagnostics, Germania. Determinarea autoanticorpilor împotriva tireoperoxidazei (Anti-TPO) este utilizată pentru diagnosticul maladiilor autoimune tiroidiene (gușa Hashimoto, Boala Graves).

În ceea ce privește importanța stresului oxidativ, a fost determinată cu ajutorul 15-Isoprostan F_{2t} kit ELISA Oxford Biomedical Research, care reprezintă un marker al stresului oxidativ. Isoprostanii sunt produși prostaglandin-like, generați de radicalii liberi în urma peroxidării lipoproteinelor. Astfel, aprecierea 15-Isoprostan F_{2t} în studiu va permite evaluarea implicării stresului oxidativ în patogenia NAC.

Disfuncția ventriculului stâng a fost apreciată cu ajutorul NT-proBNP (Human N-terminal pro-brain natriuretic peptide) kit ELISA MyBioSource. Peptidul natriuretic de tip B (BNP) este un hormon biologic activ, sintetizat în miocitele și fibroblaștii cardiaci ca un prohormon, format din 32 de aminoacizi și separat de regiunea N-terminală a prohormonului

NT-proBNP. ProBNP este secretat preponderent în ventricule, cu formare de BNP biologic activ și NT-proBNP hormonal inactiv. NT-proBNP reflectă funcția cardiacă în ansamblu, corelează cu severitatea disfuncției ventriculului stâng. De asemenea, este un marker de prognostic al insuficienței cardiace și poate fi utilizat în monitorizarea eficacității tratamentului aplicat.

Următoarea etapă din studiu a fost aprecierea prezenței și severității NAC, evaluarea funcției cardiace și variabilității ritmului cardiac.

Diagnosticul NAC s-a stabilit în baza studiului modificărilor frecvenței cardiace (Δ HR) și a presiunii arteriale (Δ TA), din timpul efectuării testelor funcției vegetative cardiace, bateria lui Ewing (Tabelul 2.4) [7, 22, 79]:

Tabelul 2.4. Interpretarea rezultatelor testelor funcției vegetative cardiace [79]

Teste/Rezultate	Negativ	Limită	Pozitiv
Testele care reflectă funcția sistemului nervos simpatic			
Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva	$\geq 1,21$	1,11-1,20	$\leq 1,10$
Variația frecvenței cardiace (Interval R-R)	≥ 15 contrații/min.	11-14 contrații/min.	$\leq 1,00$ contrații/min.
Variația frecvenței cardiace la hiperpnee	$\geq 1,04$	1,01-1,03	$\leq 1,00$
Testele care reflectă funcția sistemului nervos parasimpatic			
Răspunsul TA la trecerea la ortostatism	≤ 10 mmHg	11-29 mmHg	≥ 30 mmHg
Răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii	≥ 16 mmHg	11-15 mmHg	< 10 mmHg

1. Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva (VR)

Manevra Valsalva determină modificările simpatice și parasimpatice ale frecvenței cardiace și presiunii arteriale (Tabelul 2.4).

Tehnica efectuării: pacientul suflă într-un tub conectat la manometru la presiunea de 40 mmHg timp de 15 sec., sub înregistrarea ECG. Ea provoacă inițial o accelerare a FCC urmată apoi de o rărire când proba este terminată. Raportul Valsalva este calculat împărțind cel mai lung interval R-R (în timpul fazei de bradicardie) și cel mai scurt interval R-R (reflectând tahicardia declanșată de efort). Media este calculată după 3 manevre Valsalva consecutive [45].

Rezultate așteptate: valoarea normală $\geq 1,21$; de limită 1,1-1,2; valoarea patologică $\leq 1,10$ (Tabelul 2.4). Dezavantajul acestui test poate fi decolarea de retină la pacienții cu retinopatie proliferativă [45].

2. Variația frecvenței cardiace la hiperpnee (FC-HP)

Aritmia sinusală respiratorie (tahicardie inspiratorie și bradicardie expiratorie) este o variație naturală în rata cardiacă care este dirijată în principal de patternurile respiratorii și de influența regulatorie a nervului vag asupra inimii. Aritmia sinusală respiratorie scade cu vârsta. Amplitudinea maximă a acestor aritmii corespunde cu frecvența respiratorie 6/min. [45]. Pacienții cu NAC au un rezultat mai mic sau nu au aritmie sinusală respiratorie (Tabelul 2.4).

Tehnica efectuării: se înregistrează ECG timp de 1 minut în timp ce pacientul face inspirații și expirații profunde timp de 5 secunde fiecare (în total 12 mișcări respiratorii/min.).

Rezultate așteptate: variabilitatea ritmului (diferența dintre cel mai scurt R-R (în inspir) și cel mai lung R-R (în expir), în normă $\geq 15/\text{min.}$ și patologic $< 10/\text{min.}$) (Tabelul 2.4) [14].

3. Răspunsul frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism

Reacția fiziologică la schimbarea poziției din repaus la pat la trecerea în poziție ortostatică (în picioare) este bifazică, controlată de sistemul nervos simpatic și parasimpatic (prima fază constă în creșterea FC, atingând un nivel maximal la a 5-a contracție cardiacă după trecerea în ortostatism; a doua fază constă în scăderea FC, atingând nivel minimal la a 30-a contracție cardiacă după trecerea în ortostatism (Tabelul 2.4) [45].

Tehnica efectuării: după 15 secunde de înregistrare ECG în clinostatism, pacientul se ridică și traiecul este continuat până la a 40-a bătaie după trecerea în ortostatism. Se măsoară intervalul R-R până la a 15-a și a 30-a bătaie în poziție ortostatică [45].

Rezultate așteptate: persoana sănătoasă prezintă o tahicardie la a 15-a contracție și bradicardie la a 30-a contracție, ceea ce dă un raport R-R 30/15 apropiat de 1,2. Raportul dintre cea mai scurtă și cea mai lungă perioadă dintre două contracții cardiace, numit interval R-R înainte de a 30-a contracție și, respectiv, intervalul R-R înainte de a 15-a contracție (30:15), care în normă $\geq 1,04$, în NAC < 1 (Tabelul 2.4) [45].

4. Răspunsul TA la ortostatism

Tehnica efectuării: pacientul în clinostatism se relaxează timp de 15 minute, se fac 4 determinări de presiune sangvină și se calculează valoarea medie. Apoi subiectul este ridicat în ortostatism și după un minut se fac alte 4 determinări și se calculează valoarea medie. Valorile normale trebuie să nu producă o hipotensiune ortostatică mai mică de 20 pentru presiunea sistolică și 18 pentru cea diastolică (Tabelul 2.4) [45].

5. Răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii

În timpul acestei manevre, rezistența vasculară periferică nu se schimbă, însă TA crește, drept rezultat crește și volumul sângelui circulant. Creșterea FC și TA sunt mai lente în cazul pacienților cu NAC (Tabelul 2.4) [45].

Tehnica efectuării: pacientul face o contracție izometrică a dinamometrului pentru câteva secunde, apoi 30% din forța inițială pentru încă 3-5 min. Presiunea arterială este măsurată la fiecare minut [45].

Rezultate așteptate: creșterea presiunii arteriale diastolice după încetarea contracției cu cel puțin 16 mmHg (Tabelul 2.4).

Pregătirea pacienților pentru testele funcției vegetative cardiace a constat în: evitarea consumului de alcool, cafea și fumat cu 12 ore înaintea efectuării testelor și 2 ore după o masă ușoară. De asemenea, a fost anulată administrarea tratamentului antihipertensiv (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu) cu 48 de ore înaintea testării funcției vegetative cardiovasculare și aplicării Holter-ECG 24 de ore.

Scorul total de severitate a NAC (Scor Ewing) reprezintă suma scorurilor individuale, obținute la testele funcției vegetative cardiovasculare (Ewing, 1994) [7]. Pentru testele Ewing se poate utiliza un scor: anormal (2 puncte), limită (1 punct), normal (0 puncte), un scor mai mare sau egal cu 3 se consideră semnificativ pentru diagnosticul de disautonomie cardiacă.

Clasificarea NAC în funcție de scorul total de severitate:

- 2 – 3 puncte – corespunde NAC ușoare,
- 4 – 6 puncte – corespunde NAC moderate,
- 7 – 10 puncte – corespunde NAC severe.

Electrocardiograma standard în 12 derivații a fost efectuată pe parcursul spitalizării cu electrocardiograf FUKUDA DENSEI Cardi Max FX-7202. Au fost urmărite: ritmul cardiac, prezența sau absența criteriilor de hipertrofie ventriculară stângă, prezența sau absența blocului de ramură stângă, prezența sau absența aritmiilor, tulburărilor de conducere, prelungirea duratei sistolei electrice ventriculare – ale intervalului QT > 360 ms.

Ecocardiografia a fost efectuată cu ajutorul unui ecocardiograf Siemens Acuson S1000, fiind determinate dimensiunile cavităților cardiace, prezența hipertrofiei VS și funcția de contracție a VS: grosimea septului interventricular (SIV, mm), diametrul telediastolic al ventriculului stâng (DTD VS, mm), diametrul telesistolic al ventriculului stâng (DTS VS, mm), grosimea peretelui posterior al VS (PPVS, mm), funcția sistolică a ventriculului stâng (fracția de ejeție (FE, %) și fracția de scurtare (FS)). Funcția sistolică VS s-a determinat folosind metoda

Simpson modificată. Disfuncția sistolică poate fi ușoară ($FE=40-50\%$), moderată ($FE=30-40\%$) sau severă ($FE <30\%$) [110, 111].

Monitorizarea Holter-ECG 24 de ore a fost efectuată cu ajutorul unui Holter Labtech ECG Systems pentru estimarea variabilității ritmului cardiac (VRC). Folosind algoritmi lineari, variabilitatea ritmului cardiac s-a analizat atât în domeniul de timp, cât și de frecvență. Analiza variabilității ritmului cardiac în domeniul de timp este cel mai des utilizată în practica clinică, prin această metodă detectându-se fiecare complex QRS și măsurarea intervalelor dintre două complexe succesive (intervale R-R), calculându-se astfel frecvența cardiacă medie, diferența dintre cel mai scurt și cel mai lung interval NN, diferența dintre frecvența cardiacă diurnă și nocturnă. Acești parametri caracterizează activitatea sistemului nervos parasimpatic. Indicii rezultați în urma calculelor statistice prin utilizarea algoritmilor lineari în domeniul de timp sunt [112]:

- SDNN – deviația standard a tuturor intervalelor NN
- SDANN – deviația standard a mediei intervalelor NN pe durata de 5 min.
- RMSSD – rădăcina pătrată a mediei sumelor pătratelor diferențelor dintre intervalele NN adiacente
- SDDNN – media abaterilor standard ale tuturor intervalelor NN pe durata de 5 min
- pNN50 – procentul dintre numărul NN succesive mai mari de 50 msec. din numărul total al intervalelor NN detectate.

Analiza variabilității ritmului cardiac în domeniul de frecvență (spectrală) oferă informații asupra distribuției puterii în funcție de frecvență, oferind o evaluare cantitativă a influenței modulării vagale, oferind totodată informații vizând activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic. Analiza spectrală folosește algoritmi matematici de calcul (analiza autoregresivă sau formula de transformare rapidă Fourier) pentru a transforma variabilitatea ritmului cardiac (semnalul biologic complex) în componentele sale cauzale, prezentându-le în funcție de frecvență cu care alterează R-R [113, 114]. Rezultatul (amplitudinea spectrală) este reprezentat printr-un grafic constând în amplitudine (axa y) vs frecvență (axa x). Indicii variabilității ritmului cardiac prin analiza în domeniul de frecvență sunt:

- TP – puterea totală, adică variația tuturor intervalelor NN ($\leq 0,4$ Hz)
- LF – bandă de joasă frecvență între 0,04-0,15 Hz, această componentă fiind asociată cu activitatea arcului baroreflex (aflată sub modulare atât simpatică, cât și vagală)

- HF – bandă de înaltă frecvență între 0,15-0,4 Hz, componentă asociată cu modificări R-R în raport cu fazele respirației (sub control vagal) [112, 113, 114]

Raportul LF/HF (unde HF este parametru spectral cu frecvență înaltă) este considerat drept parametrul echilibrului simpato-vagal.

Pacienții au trecut screening-ul complicațiilor microvasculare cronice, cu aprecierea prezenței și severității complicațiilor diabetice microvasculare cronice prin oftalmoscopie, Scorul Toronto, consultația nefrologului.

Retinopatia diabetică cuprinde 5 nivele de severitate, corespunzând modificărilor constatate la oftalmoscopia directă conform Clasificării Internaționale (American Academy of Ophthalmology) (Tabelul 2.5).

Tabelul 2.5. Clasificarea retinopatiei diabetice (RD)

Nivel	DIAGNOSTIC	MODIFICĂRI LA OFTALMOSCOPIA DIRECTĂ
1	Fără RD aparentă	Fără anomalii
2	RD neproliferativă ușoară	Microanevrisme fără alte modificări
3	RD neproliferativă moderată	Microanevrisme și alte modificări, dar care nu corespund la RDN severă
4	RD neproliferativă severă	Fără semne de RD proliferativă, dar cel puțin un criteriu din următoarele: a) mai mult de 20 de hemoragii intraretiniene în fiecare din cele 4 cadrane b) „beading” (perlaj) venos în cel puțin 2 cadrane c) anomalii importante ale microvascularizației în cel puțin 1 cadran
5	RD proliferativă	Cel puțin 1 semn din următoarele: a) neovascularizație b) hemoragie preretiniană sau în vitros

Diagnosticul nefropatiei diabetice (ND) a fost stabilit în baza nivelului microalbuminuriei, valorii estimate a ratei de filtrare glomerulară (eRFG) și a valorilor TA. Stadiile ND au fost apreciate în baza clasificării propuse de către Mogensen și colab. în 1989 (Tabelul 2.6) [161]. Rata de filtrare glomerulară estimată (eRFG) se calculează prin ecuația MDRD (Modification of Diet in Renal Disease): $RFG = 186 \times [\text{creatinina serică}]^{-1.154} \times [\text{vârsta}]^{-0.203} \times [0.742 \text{ în caz de sex feminin}]$ [161].

Tabelul 2.6. Clasificarea nefropatiei diabetice (ND)

Denumirea stadiului	Manifestări clinice/funcționale
Stadiul I (hiperfuncție-hiperfiltrare)	• eRFG >130 ml/minut • Hipertensiune intraglomerulară
Stadiul II (silențios)	• eRFG: 90– 130 ml/minut • TA: în creștere, în limitele „normale” non-dipping
Stadiul III (incipient)	• Microalbuminurie • Scăderea lentă a eRFG (de regulă > 60 ml/minut) • Creștere a TA (HTA ușoară/medie)
Stadiul IV (stadiul proteinuric)	• Proteinurie clinică • HTA • eRFG < 60 ml/minut
Stadiul V (insuficiență renală)	• HTA • eRFG < 15 ml/minut • Insuficiență renală în stadiu terminal

Diagnosticul neuropatiei diabetice periferice (NDP) s-a stabilit conform Scorului Toronto, care cuprinde 6 simptome (scor 0/1 pentru absent/prezent), 5 teste (scor 0/1 pentru normal/anormal) și 2 reflexe (scor 0/1/2 pentru normal/redus/absent) (Tabelul 2.7) [21, 23].

Tabelul 2.7. Scorul Toronto

SIMPTOME	TESTE	REFLEXE
1. Durere	1. Testul cu ac	1. Genunchi
2. Amorțeli	2. Testul pentru temperatură	2. Glezna
3. Furnicăături	3. Atingere ușoară	
4. Slăbiciune	4. Vibrații	
5. Ataxie	5. Simțul poziției	
6. Simptome membre superioare		

Clasificarea NDP în baza Scorului Toronto: 0-5 puncte – NDP absentă; 6-8 puncte – NDP ușoară; 9-11 puncte – NDP moderată și un scor ≥ 12 puncte – NDP severă.

2.3. Metodele de evaluare statistică utilizate

Procesarea statistică a rezultatelor a fost realizată prin tehnici electronice utilizând programele Microsoft Excel, SPSS Statistics 19.

Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Analiza a evidențiat structura și dinamica fenomenelor cercetate, care în studiul nostru au fost efectuate prin utilizarea metodelor statistice analitice cu aprecierea mediilor aritmetice și erorilor lor. Compararea statistică prin determinarea testului de semnificație a permis determinarea diferențelor dintre valorile medii și procentuale. Analiza de corelație dintre variabilele continue s-a efectuat prin determinarea coeficienților de corelație Pearson și/sau Spearman. Gradul de concludență a relațiilor corelative dintre parametrii evaluați s-a estimat după coeficientul de corelație R după E. Venzel și coaut.(1973). La valorile R de 0,3-0,4 sec. se consideră o corelație slabă, valorile situate în intervalul 0,3-0,7 atestă o corelație medie, cele de peste 0,7 – o corelație remarcabilă. Corelațiile statistice dintre parametrii calitativi au fost redactate prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul THP² (χ^2). Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați în diferite loturi s-a determinat folosind criteriul t Student [108].

Pentru determinarea sensibilității și specificității metodelor de diagnostic a fost utilizat „Tabelul de contingență 2x2”. Coeficientul de corelare între clase a fost utilizat pentru compararea rezultatelor obținute pe domenii similare ale instrumentelor clinice utilizate. O altă aplicație importantă a acestui indice a constituit evaluarea consecvenței sau reproductibilitatea de măsurători cantitative realizate de diferite chestionare ale acelorași parametri funcționali. Pentru exprimarea gradului de dependență a variației variabilelor cercetate am utilizat coeficientul de determinare R². Gradul de asociere a variabilelor a fost evaluat prin coeficientul de contingență χ^2 . Pentru determinarea rolului de factori predictivi ai unor variabile a fost utilizată metoda regresiei și analiza discriminantă [108].

Metoda de analiză discriminantă (AD) este una dintre oportunitățile matematice, fiind utilizată pentru a elabora modele de clasificare/predicție a apartenenței unor observări la anumite clase determinate a priori. Analiza discriminatorie prevede elaborarea unui set de funcții liniare F_j ale vectorului X:

$$F_j = \sum A_{ij} \cdot X_i + b_j, \text{ unde:}$$

j – semnifică numărul funcției discriminante (de la 1 la k)

i – numărul componistic al vectorului X (de la 1 la n)

n – cifra componentelor constituante ale vectorului X

A_{ij} – coeficientul ponderal

B_j – constante libere

Observația s-a referit la lotul de pacienți, valoarea funcției pentru care era mai mare. Informativitatea fiecărei componente a vectorului X s-a determinat prin calcularea criteriului statistic F-Fisher [108].

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea a fost efectuată în cadrul unui eșantion reprezentativ, care a inclus câte 80 de pacienți pentru fiecare lot de cercetare în funcție de prezența/absența neuropatiei autonome cardiace. Lotul de cercetare a fost divizat în funcție de severitatea neuropatiei autonome cardiace: cu NAC ușoară ($n=30$), NAC moderată ($n=29$) și NAC severă ($n=21$).
2. În cadrul studiului dat s-au evaluat aspectele clinice și paraclinice ale neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1 conform unui protocol elaborat și aprobat, care presupune date personale despre starea generală a pacientului, investigațiile clinice și paraclinice.
3. Metodologia cercetării utilizată în studiu a inclus investigații de laborator, aplicarea testelor funcției vegetative cardiace pentru aprecierea atât a prezenței/absenței neuropatiei autonome cardiace cât și a severității, electrocardiograma, ecocardiografia și monitorizarea Holter-ECG 24 de ore.
4. Analiza statistică și prelucrarea datelor a permis obținerea unor rezultate concludente în baza cărora au fost formulate concluziile și recomandările.

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

În capitolul ce urmează sunt prezentate rezultatele analizei comparative, obținute în baza unei evaluări clinice și paraclinice complexe a pacienților din lotul de studiu, totodată sunt descrise particularitățile clinice și paraclinice ale NAC la pacienții cu DZ tip 1.

Tabelul 3.1. Repartizarea grupelor lotului de studiu

	Lotul de cercetare (NAC prezentă)			Lotul de control (NAC absentă)
	NAC ușoară	NAC moderată	NAC severă	
Numărul pacienților	30	29	21	80
Sex B/F	10/20	10/19	3/18*	31/49
Mediul de reședință U/R	6/24**	13/16	11/10	21/19
Vârsta la momentul cercetării, M $\pm$ m ani	28,7 $\pm$ 2,2***	32,8 $\pm$ 2,5***	43 $\pm$ 3,7***	25,9 $\pm$ 1,0
Vârsta de debut a DZ, M $\pm$ m ani	16 $\pm$ 2,1	18,4 $\pm$ 2	19,5 $\pm$ 2,4	20,1 $\pm$ 1,3
Durata DZ, de la momentul stabilirii diagnosticului, M $\pm$ m ani	12,2 $\pm$ 1,8***	14,4 $\pm$ 1,6***	23,5 $\pm$ 2,5***	5,9 $\pm$ 0,9

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

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 ușoară; 2) pacienți cu NAC moderată; 3) pacienți cu NAC severă.

Subgrupul cu NAC ușoară a inclus 30 (37,5%) de pacienți dintre care 10 (33,3%) de sex masculin și 20 (66,7%) de sex feminin, predominând persoane din mediu rural 24 (80%) de pacienți (date statistic semnificative p<0,01). Durata DZ, de la momentul stabilirii diagnosticului, a constituit 12,2 $\pm$ 1,8 ani (p<0,001), vârsta medie a acestor pacienți era de 28,7 $\pm$ 2,2 ani (p<0,001) iar vârsta de debut a DZ – 16 $\pm$ 2,1 ani.

În subgrupul cu NAC moderată au fost 29 (36,3%) de pacienți cu vârsta medie – 32,8 $\pm$ 2,5 ani (p<0,001). Acest subgrup l-au format 10 (34,5%) pacienți de sex masculin și 19 (65,5%) de sex feminin, 13 (44,8%) pacienți din mediul urban și 16 (55,2%) pacienți din mediul rural. Durata

DZ, de la momentul stabilirii diagnosticului, a constituit $14,4 \pm 1,6$ ani ($p < 0,001$), iar vârsta de debut a DZ – $18,4 \pm 2$ ani.

În subgrupul cu NAC severă au fost incluși 21 (26,2%) de pacienți având vârsta medie de $43 \pm 3,7$ ani ($p < 0,001$). În acest subgrup au predominat pacienți de sex feminin – 18 (85,7%) paciente, datele fiind statistic semnificative ($p < 0,05$). Mediul de reședință s-a repartizat în felul următor: 11 (52,4%) pacienți din mediul urban și 10 (47,6%) pacienți din mediul rural. Durata DZ, de la momentul stabilirii diagnosticului, a constituit $23,5 \pm 2,5$ ani ($p < 0,001$), iar vârsta de debut a DZ – $19,5 \pm 2,4$ ani.

Grupul de control l-au reprezentat 80 de persoane cu DZ tip 1 fără NAC. Vârsta medie a bolnavilor lotului martor a fost $25,9 \pm 1,0$ ani (Tabelul 3.1).

Așadar, analiza caracteristicii generale a 160 de pacienți cu DZ tip 1, incluși în lotul de studiu, a relevat predominarea femeilor, vârsta medie – 31 de ani. Odată cu creșterea severității NAC crește vârsta pacienților și durata DZ.

3.1. Factorii de risc ai neuropatiei autonome cardiace

Factorii care ar precipita inițierea NAC sunt vizați în multe studii clinice și epidemiologice din domeniu, însă până în prezent nu sunt încă definitiv formulați [2, 25, 149]. Savanții menționează, că mai probabil ar exista un fundal multifactorial. În EURODIAB IDDM Complications Study au fost observate corelații importante între prezența neuropatiei autonome și vârstă, durata DZ, HbA1c, prezența retinopatiei, microalbuminurie, hipoglicemii severe, cetoacidoză, tabagism, TA diastolică, scaderea HDL-colesterolului, raportul colesterolul total/HDL-colesterol și trigliceride [25].

Am fost motivați să urmărim distribuirea pacienților după sex conform factorilor generali. Datele de literatură sunt controversate, în studiul EURODIAB pe 3250 de pacienți cu DZ nu au fost diferențe de prevalență ale NAC între femei și bărbați (37% vs 35%), totuși, studiile ACCORD și Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study au demonstrat o prevalență a NAC mai mare la femei decât la bărbați, de asemenea, studiul ACCORD a arătat și o prevalență mai mare a NAC moderate și severe la femei vs bărbați [2]. În studiul nostru am constatat că după sex, din totalul de 160 de pacienți, NAC a fost prezent la 57 (71%) de femei și 23 (29%) de bărbați, rezultat statistic semnificativ ($p < 0,001$). Am continuat analiza frecvenței NAC la ambele sexe în funcție de gradul de severitate al NAC. Astfel, în NAC ușoară și moderată numărul pacienților de sex feminin nu s-a deosebit mult de numărul celor de sex masculin (26% vs 23,3% și 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 ani; 30-39 de ani; 40-49 de ani; 50-59 de ani și ≥ 60 de ani). 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 și 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 și 50-59 de ani, respectiv, și 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 grupul fără NAC și 39 (49%) de pacienți în grupul cu NAC) (Figura 3.1).

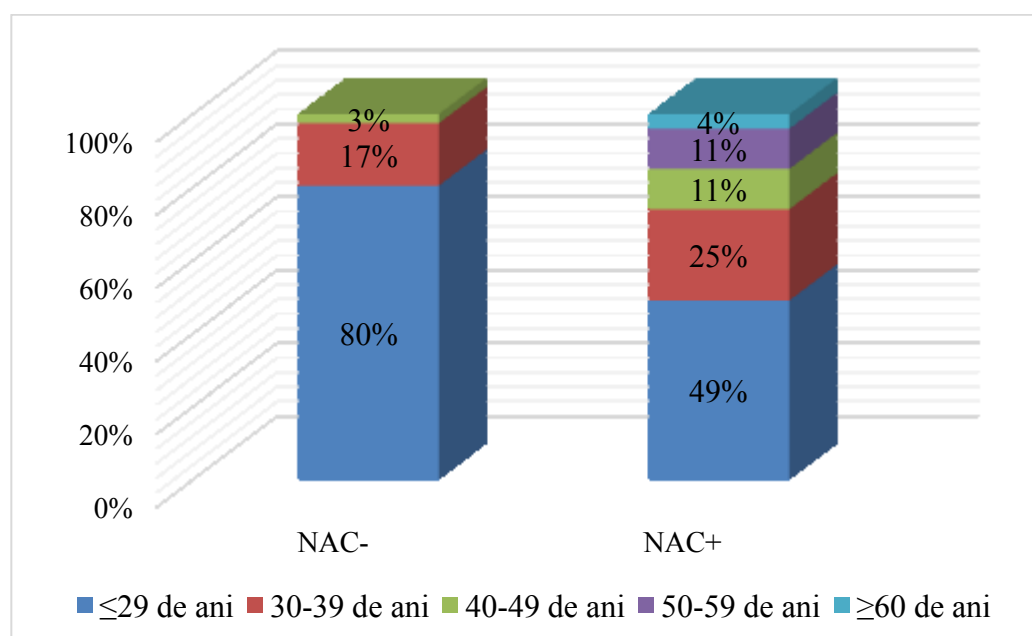


Fig. 3.1. Repartizarea lotului de studiu pe grupe de vârstă (%).

Analizând datele obținute, putem observa diferențe de vârste între grupele cu și fără NAC. În grupul cu NAC, repartizarea a fost pe diferite intervale de vârstă de la 18 ani până la ≥ 60 de ani, pe când în grupul fără NAC au prevalat doar persoanele tinere, cu vârsta până la 49 de ani ($p < 0,05$). Cele mai multe persoane atât cu NAC (49%), cât și fără (80%) au fost cu vârsta ≤ 29 de ani ($p < 0,001$). Astfel, vârsta pacienților a arătat o corelație moderat pozitivă cu prezența NAC ($r = 0,5$ $p < 0,001$). Predominarea persoanelor tinere atât în lotul cu NAC cât și fără poate fi explicată prin specificul afectării DZ tip 1, care apare în copilărie și la adultul tânăr, din care cauză am evaluat vârsta de debut a DZ tip 1 și legătura cu NAC (Tabelul 3.1). Vârsta de debut a

DZ în lotul cu NAC a constituit $17,8 \pm 1,2$ ani vs $20,1 \pm 1,3$ ani în lotul de control, însă date statistic ne semnificative ($p > 0,05$). În ceea ce privește legătura dintre NAC și vârsta de debut a DZ tip 1, s-a apreciat o corelație slabă, invers proporțională, statistic ne semnificativă ($r = -0,1$ $p > 0,05$).

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

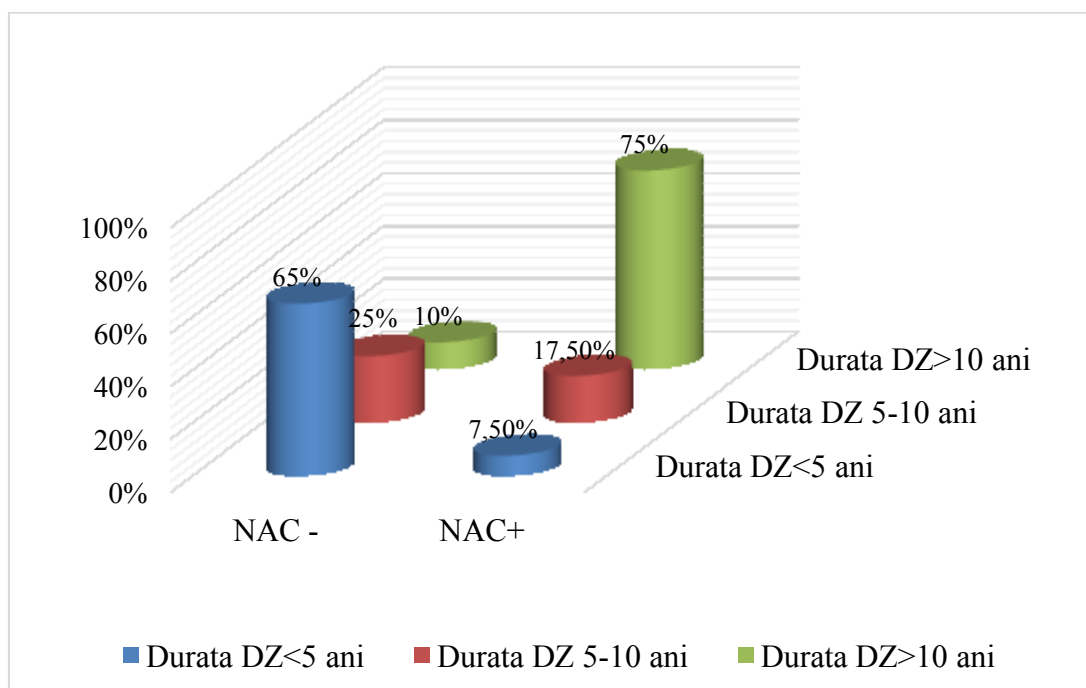


Fig. 3.2. Repartizarea lotului de studiu după durata DZ tip 1.

În baza datelor prezentate în figură, putem sublinia legătura dintre NAC și durata DZ. În lotul pacienților cu NAC durata DZ tip 1 a prevalat în proporție de 75% vs 10%, când durata DZ este mai mare de 10 ani ($p < 0,001$), pe când în lotul pacienților fără NAC, 65% vs 7,5% a constituit durata DZ mai mică de 5 ani, cu diferențe statistic concludente ($p < 0,001$). A fost observată o corelație statistic semnificativă între NAC și durata DZ tip 1 ($r = 0,7$ $p < 0,001$). De asemenea, studiile precedente (Voulgari et al., 2011; Valensi et al., 2003) au arătat că la pacienții cu NAC și DZ tip 1 durata DZ era mai mare vs pacienții fără NAC [29, 34]. Deși 47% dintre pacienții cu NAC aveau durata DZ mai mică de 18 luni, studiul (Valensi et al., 2003) [34] a demonstrat o corelare dintre NAC moderată și severă cu durata DZ tip 1. Astfel, 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 ușoară; 2 (6,9%) pacienți cu NAC moderată și 0 pacienți cu NAC severă. Durata DZ tip 1 mai mare de 10 ani a fost prezentă la: 10 (33,3%) pacienți cu NAC

ușoară; 20 (68,9%) de pacienți cu NAC moderată și 21 (100%) de pacienți cu NAC severă. Severitatea NAC a corelat cu durata DZ tip 1 ($r=0,5$; $p<0,001$).

Este cunoscut faptul că durata DZ și hiperglicemia joacă un rol important în apariția complicațiilor DZ, inclusiv și NAC, dar sunt unii pacienți cu durata scurtă a DZ și cu un control glicemic bun, însă la care complicațiile apar precoce, în schimb alți pacienți le dezvoltă tardiv, chiar dacă au o durată lungă a bolii și un control glicemic scăzut. Aceste constatări clinice sugerează faptul că în patogenia complicațiilor DZ un rol important le revine factorilor genetici. În studiu, din păcate, nu am avut posibilitatea de a aprecia factorii genetici, însă am fost interesați să evoluăm predispoziția genetică a DZ tip 1 la pacienții cu NAC. Cu acest scop am analizat anamneza eredocolaterală în lotul de studiu: prezența/absența DZ tip 1 la rudele de gradul I, II, III. Astfel, 94 (58,8%) dintre pacienți vs 66 (41,2%) de pacienți ($p<0,01$) din lotul de studiu nu au prezentat anamneză familială pentru DZ tip 1. În lotul de cercetare 45 (56,4%) de pacienți nu au prezentat anamneză familială de DZ tip 1 vs 54 (67,5%) de pacienți din lotul de control, însă rezultatul statistic este nesemnificativ ($p>0,05$).

În ceea ce privește tabagismul, rezultatele studiilor sunt contradictorii. În studiul [28] nu a fost confirmată corelația dintre tabagism și NAC, pe când studiul (Voulgari et al., 2011) [29] a arătat o asociere a tabagismului cu NAC atât în DZ tip 1, cât și în DZ tip 2. Prezența NAC la fumători a fost notată și de studiul EURODIAB (Kempner et al., 2002), însă într-o analiză prospectivă efectuată de (Witte et al., (2005) faptul acesta nu a fost confirmat. Oricum, nu există date care ar descrie acțiunea tabagismului asupra NAC, dar, probabil, dezechilibrul autonom este produs de creșterea stresului oxidativ și de un răspuns inflamator crescut. Am fost motivați să urmărim existența corelației dintre tabagism și NAC în lotul de studiu. În timpul anchetării pacienților s-a atras atenția asupra statutului de fumător/exfumător, duratei tabagismului și cantității de țigări fumate/zi. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3.2.

Astfel, în lotul de studiu au fost 31 (19,4%) de pacienți fumători activi și 20 (12,5%) de pacienți exfumători, dintre care numărul fumătorilor și exfumătorilor cu NAC a constituit 25 (31,2%) de persoane și 8 (6,7%) persoane, respectiv. Potrivit datelor obținute, numărul fumătorilor este crescut în lotul cu NAC: 23,8% în NAC severă, 31% în NAC moderată și 36,7% în NAC ușoară vs 7,5% pacienții fără NAC, cu diferențe statistic concludente ($p<0,05$), iar tabagismul prezintă un factor de risc pentru NAC ($RR=4,2$, 95% CI 1,8-9,6, $p<0,05$). De asemenea și cantitatea de țigări fumate/zi în lotul de studiu a indicat diferențe statistice semnificative ($p<0,001$). În cazul pacienților fumători, o corelație slabă, semnificativă statistic s-a apreciat între durata tabagismului și prezența NAC ($r=0,3$ $p<0,01$). Studiul dat a arătat că

tabagismul este un factor de risc pentru NAC, fiind importantă durata tabagismului în severitatea NAC.

Tabelul 3.2. Ponderea tabagismului în lotul de studiu

Parametri evaluați	Lotul de control n=80	Lotul de cercetare n=80		
		NAC ușoară n=30	NAC moderată n=29	NAC severă n=21
Fumători, n (%)	6 (7,5%)	11 (36,7%)*	9 (31,0%) **	5 (23,8 %)
Durata tabagismului, M±SD ani	3±2,9	8,4±7,1***	9,9±5,7***	12,3±11,9***
Cantitatea de țigări/zi	25±7,1	11,3±7,5***	12,7±7,3***	11,3±2,3***

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

În conformitate cu literatura de specialitate, există o legătură strânsă între NAC și prezența hipoglicemiilor. De asemenea, a fost sugerată ideea că mortalitatea crescută datorată disfuncției vegetative este asociată cu hipoglicemia, care este o barieră importantă în tratamentul DZ [151, 153]. S-a presupus că hipoglicemia acută ar putea agrava complicațiile microvasculare ale DZ prin eliberarea hormonilor vasoactivi, astfel provocând perturbări ale fluxului de sânge capilar (Frier and Hilsted, 1985). Deși complicațiile microvasculare sunt recunoscute a fi complicația hiperglicemiei cronice, efectul unei hipoglicemii recurente asupra microcirculației compromise este dăunător și o poate agrava și mai mult [156]. Unii autori consideră că NAC conduce la hipoglicemii severe [151], alții viceversa [153]. Rezultatele mai multor studii clinice bazate pe investigarea rezultatului controlului glicemic intensiv au notat mortalitate CV crescută sau lipsa beneficiilor CV. Studiile precedente au arătat că neuropatia vegetativă ar putea avea efect negativ asupra supraviețuirii prin recunoașterea afectată a hipoglicemiei și recuperarea după hipoglicemie afectată din cauza mecanismului contra-reglator defectat. Răspunsul contra-reglator cuprinde o serie de activități succesive de apărare față de hipoglicemie, care încep cronologic de la suprimarea secreției endogene de insulină, eliberarea de glucagon și secreția de adrenalină, care vor declanșa simptomele caracteristice de alarmă. În DZ tip 1 și în fazele avansate ale DZ tip 2 această capacitate de adaptare a secreției de insulină și glucagon este absentă. În cazul dat intervine răspunsul adrenergic. Această ultimă barieră de apărare vs hipoglicemie poate fi la fel afectată din cauza unui defect funcțional, care apare ca urmare a unui istoric de hipoglicemii frecvente [152]. După expunerea la hipoglicemie indusă de agent hipoglicemic-hiperinsulinemic persoanele fizice prezintă sensibilitate baroreflexă scăzută, scăderea activității nervoase simpatic musculare la hipotensiunea arterială tranzitorie și răspunsul

noradrenalinei scăzut la stresul ortostatic. Aceste modificări în controlul cardiovascular autonom sunt prezente în stare de euglicemie încă 16 ore după expunerea la hipoglicemie [153]. Timpul de debut pentru aceste schimbări nu este stabilit. Reflexul baroreceptor joacă un rol central în menținerea homeostaziei CV. Funcția baroreflexă afectată este asociată cu creșterea mortalității la pacienții cu DZ, HTA și boli CV. Afectarea CV în timpul hipoglicemiei poate fi cauzată de: activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron, creșterea citokinelor inflamatorii, inclusiv interleukina 6, interleukina 8, factor de necroză tumorală; disfuncția endotelială; alungirea intervalului QT; aritmii cardiace; scăderea baroreflexului spontan și creșterea activității nervoase simpatice. Alterarea controlului autonom cardiovascular de hipoglicemie ne-a sugerat să analizăm legătura dintre NAC și frecvența hipoglicemiilor (Figura 3.3). Frecvența hipoglicemiilor (în fiecare zi, mai mult de 2-3 ori/săptămână, o dată/săptămână, o dată/lună și o dată/an) atât ușoare, cât și severe, confirmate prin testarea glicemică, a fost evaluată din chestionare.

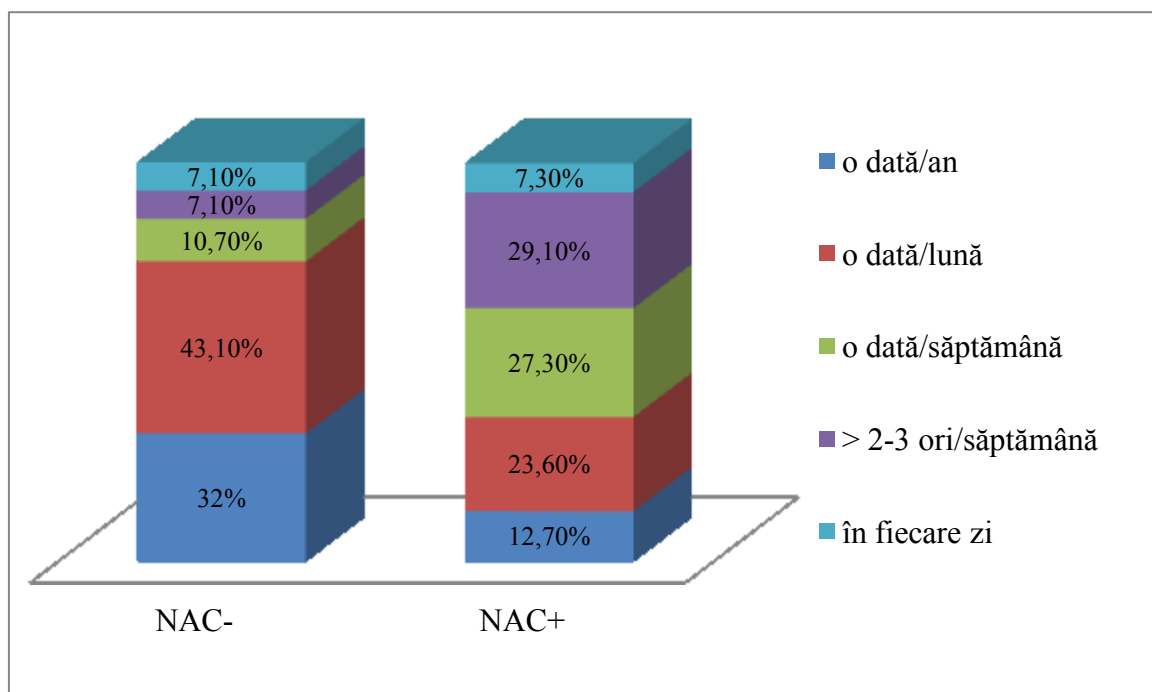


Fig. 3.3. Frecvența hipoglicemiilor în lotul de studiu.

Din figură rezidă că 31 (19,3%) de persoane au făcut hipoglicemie o dată/an, dintre care 10 (12,7%) persoane cu NAC, 48 (30,1%) de persoane din lotul general și 19 (23,6%) persoane cu NAC – o dată/lună, câte 35 (21,7%) de persoane au manifestat hipoglicemii o dată și >2-3 ori/săptămână și 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 ușoară ($p < 0,001$). Astfel, am fost interesați 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 corelației dintre NAC și frecvența hipoglicemiilor a fost apreciată o legătură medie statistic semnificativă ($r=0,341$; $p < 0,001$), de asemenea, frecvența hipoglicemiilor a corelat cu durata DZ ($r=0,300$; $p < 0,01$).

Deci, putem concluziona, că frecvența hipoglicemiilor crește cu durata DZ, iar hipoglicemiile frecvente ($\geq$ o dată/lună) cresc riscul pentru apariția NAC de 2,2 ori. Aceasta este cauzată probabil de efectul hipoglicemiei asupra cordului, prin reducerea fluxului sangvin și tulburări electrice care induc aritmii și alungirea intervalului QT.

Conform sursei științifice [117], NAC poate apărea la scurt timp după tratamentul cetoacidozei, atât în DZ tip 1, cât și în DZ tip 2 cu durata diabetului mai mică de doi ani. Am continuat cercetarea prin identificarea legăturii dintre NAC și frecvența cetoacidozelor severe (care au necesitat tratament spitalicesc), însă în studiul nostru nu a fost apreciată o corelație. În lotul de studiu 75,9% din cazuri au prezentat cetoacidoză rar (o dată/2-3 ani), 16,9% – o dată/an și 6% din cazuri mai mult de 2 ori/an, doar într-un caz cu NAC au fost prezente în anamneză 3 cetoacidoze, 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 și 7,2% din cazuri mai mult de 2 ori/an vs 85,7%, 10,7% și 3,6%, respectiv. În studiul prezent, riscul pentru NAC după cetoacidoză severă crește de 1,9 ori ($RR=1,9$, 95% CI 1,25-2,79, $p < 0,01$), cauza fiind hiperglicemia determinată de deficitul de insulină.

Reieșind din factorii generali de risc pentru NAC, am investigat nutriția și masa corporală. Cu referire la cele expuse, am calculat valoarea IMC în momentul examinării prin aprecierea înălțimii și masei corporale a pacientului examinat. Am repartizat rezultatele IMC, conform recomandărilor OMS (2006), și am analizat separat pentru lotul nostru masa corporală normală ($IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$), supraponderabilitatea ($IMC 25-30 \text{ kg/m}^2$) și obezitatea ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (Figura 3.4).

Din figură rezidă că valoarea IMC sub 25 kg/m^2 s-a apreciat la 87,5% dintre pacienți fără NAC, 86,7% cu NAC ușoară, 79,3% cu NAC moderată și 76,2% cu NAC severă. Am depistat că 10% dintre cei fără NAC, 10% dintre cei cu NAC ușoară, 20,7% cu NAC moderată și 19,0% cu NAC severă au avut IMC cu limite 25-30 kg/m^2 , considerat supraponderabilitate. De notat că un IMC mai mare de 30 kg/m^2 s-a atestat la 2,5% dintre pacienți fără NAC, 3,3% cu NAC ușoară și 4,8% cu NAC severă, diagnosticați cu obezitate. În studiul dat nu s-a depistat o corelare

semnificativă statistic dintre NAC și valoarea IMC, la fel, IMC nu constituie un factor de risc pentru NAC (RR=1,05, 95% CI 0,47-2,34, $p>0,05$).

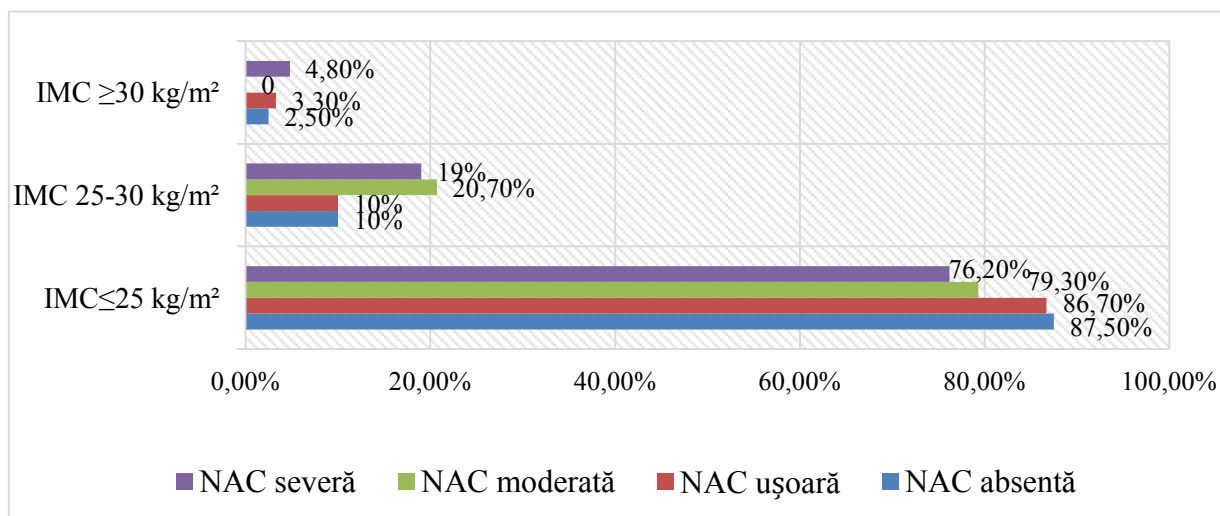


Fig. 3.4. Repartizarea indicelui masei corporale în lotul de studiu.

Ulterior am analizat valorile CA în funcție de gradul de severitate al NAC (Tabelul 3.3). Datele tabelului relevă că în grupul pacienților fără NAC, CA a constituit $78 \pm 1,5$ cm cu intervale variaționale de la 68 la 100 cm, în grupul cu NAC ușoară, CA a fost egală cu $78,3 \pm 1,5$ cu intervale variaționale de la 66 la 88 cm, în NAC moderată, media CA s-a egalat cu $77,6 \pm 1,9$ cm cu intervale variaționale de la 64 la 92 cm și la pacienții cu NAC severă, CA a constituit $80,6 \pm 1,9$ cm cu intervale variaționale de la 73 la 96 cm ($p>0,05$).

Tabelul 3.3. Caracteristica comparativă a IMC și CA în grupele de studiu

Parametrii evaluați	Lotul de control (NAC absentă) n=80	Lotul de cercetare		
		NAC ușoară n=30	NAC moderată n=29	NAC severă n=21
CA, M $\pm$ m cm	$78 \pm 1,5$	$78,3 \pm 1,5$	$77,6 \pm 1,9$	$80,6 \pm 1,9$
IMC, M $\pm$ m kg/m ²	$22,7 \pm 0,7$	$22,4 \pm 0,7$	$22,7 \pm 0,6$	$23,7 \pm 0,8$

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

În continuare am fost tentați să evaluăm numărul persoanelor de sex feminin cu $CA \geq 88$ cm și celor de sex masculin cu $CA \geq 102$ cm (Figura 3.5). Din figură este evident că în studiu au fost prezente doar persoane de sex feminin cu obezitate abdominală, câte o (2,5%) persoană în grupul fără NAC și una (2,5%) cu NAC ușoară, 3 (3,7%) cu NAC moderată și 4 (5%) cu NAC severă.

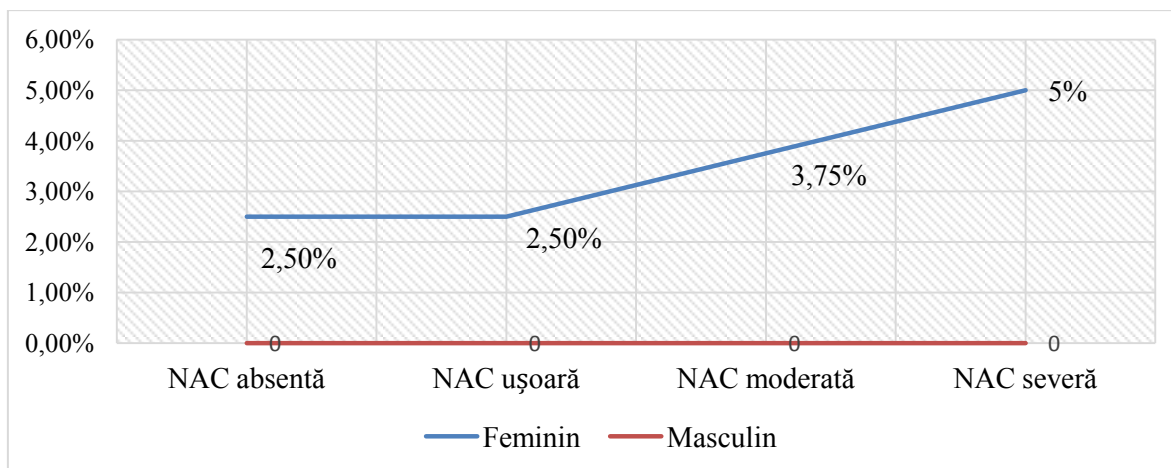


Fig. 3.5. Aprecierea obezității abdominale în lotul de studiu.

Deși valorile medii ale IMC și CA cresc în NAC severă, în studiul dat nu s-a apreciat o corelație între NAC și CA. Datele studiului corespund cu datele de literatură [104, 157]. Majoritatea studiilor mari nu demonstrează legătura dintre NAC și valoarea IMC la pacienții cu DZ tip 1, contrar este în cazul DZ tip 2, unde există o corelație între NAC și IMC [157]. În ceea ce privește legătura dintre NAC cu CA în DZ tip 1, doar un studiu [29] a arătat că obezitatea abdominală a fost asociată cu o rată crescută a NAC. Obezitatea în asociere cu DZ se caracterizează prin hiperactivitatea simpatică și scăderea progresivă a acțiunii parasimpatice asupra cordului, determinată de diferite mecanisme patogenice implicate: hiperinsulinemia, obezitatea viscerală, inflamația subclinică și tromboza crescută. Studiile recente au demonstrat că dezechilibrul autonom poate fi un predictor independent pentru riscul morții subite în obezitate și DZ [154].

Astfel, studiul a demonstrat că valorile crescute ale IMC și CA nu sunt factori de risc pentru NAC la pacienții cu DZ tip 1.

Am continuat cercetarea prin analiza altor factori de risc. Astfel, datele studiilor recente demonstrează rate crescute ale NAC odată cu creșterea TA sistolice. Am evaluat TA sistolică și diastolică în lotul de studiu cu aprecierea indicelui Kerdo (Tabelul 3.4).

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

Tabelul 3.4. Evaluarea TA și indicele Kerdo în lotul de studiu

Parametrii evaluați	Lotul de control n=80	Lotul de cercetare		
		NAC ușoară n=30	NAC moderată n=29	NAC severă n=21
TA sistolică, M±SD mmHg	112,3±9,6	121,5±13,2**	125±16,7***	135,3±21,7***
TA diastolică, M±SD mmHg	72,5±5,5	76,6±8,9*	80,1±9,9***	84,3±12,1***
Indicele Kerdo, M±m	7,5±2,3	10,9±3,8***	9,19±3,3*	16,0±6,1***

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

Conform datelor prezentate în Tabelul 3.4 și în Figura 3.6, poate fi observată creșterea mediilor valorilor TA atât sistolice, cât și 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 și 79,8±10,4 (i.v. 63-100) mmHg, respectiv, rezultate statistice semnificative (p<0,001).

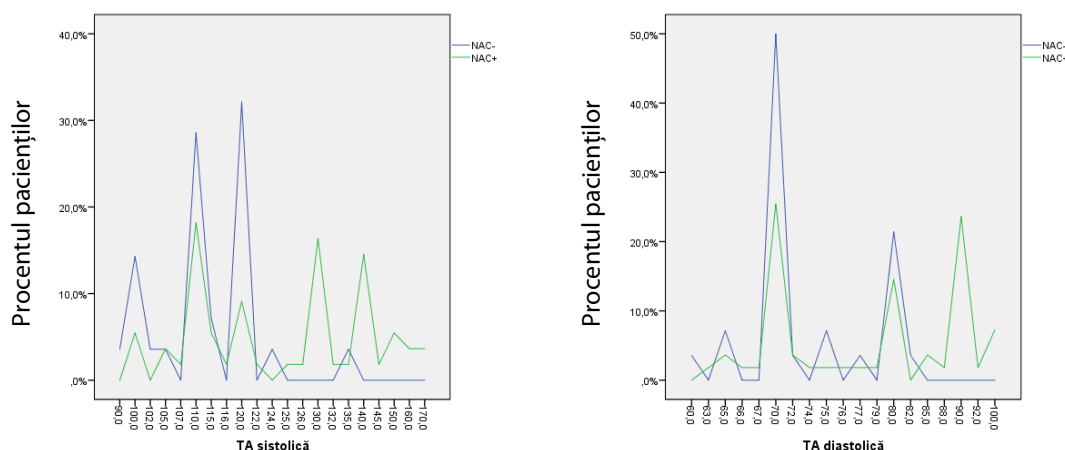


Fig. 3.6. Valorile TA sistolice și diastolice în lotul de studiu.

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

aceștea au constituit: 23 (28,8%) de pacienți cu TA sistolică ($148,4 \pm 2,7$ mmHg) și 26 (32,5%) de pacienți cu TA diastolică ($92,3 \pm 1,0$ 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. Valorile crescute ale TA sistolice și diastolice în NAC indică creșterea activității sistemului nervos simpatic, determinată de dezechilibrul dintre sistemul simpatic și cel parasimpatic cauzat de afectarea nervului vag și încă o dată ne confirmă unul din mecanismele patogenice de la baza NAC. Datele studiului nostru corespund cu datele din literatură [104, 149].

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, $p < 0,001$). Cu siguranță, studiul a demonstrat că menținerea valorilor TA sistolice și diastolice în limitele normei reduce riscul pentru NAC, ceea ce și mai mult demonstrează importanța screening-ului pentru HTA la pacienții cu DZ tip 1 cu scopul inițierii tratamentului antihipertensiv precoce, evitării apariției complicațiilor și creșterii duratei vieții pacienților.

Luând în considerare predominarea sistemului nervos simpatic în stadiile precoce ale NAC, cu denervarea sa ulterioară, am apreciat indicele Kerdo, care determină nivelul funcțional al sistemului nervos vegetativ, pentru a-i vedea utilitatea practică de zi cu zi.

În Figura 3.7 am apreciat valorile indicelui Kerdo în lotul cu și fără NAC, acestea au constituit $11,5 \pm 2,3$ (i.v. -40 – +70) și $7,5 \pm 2,3$ (i.v. -17 – +31), respectiv, însă fără semnificație statistică, $p > 0,05$.

Statistic semnificative au fost mediile indicelui Kerdo în funcție de severitatea NAC. Acestea ($M \pm m$) au constituit $10,9 \pm 3,8$ în NAC ușoară, $9,19 \pm 3,3$ la cei cu NAC moderată și $16,0 \pm 6,1$ în NAC severă, după care pacienții din lotul de studiu și cel de control au fost repartizați în baza nivelului funcțional al sistemului nervos vegetativ, dar diferențele constatate au fost ne semnificative.

Am încercat să investigăm indicele Kerdo în calitate de marker în diagnosticul NAC. Valoarea ariei de sub curba ROC (AUC) a constituit 0,57 (95% CI 0,45-0,68, $p > 0,05$), iar pragul de diagnostic – -17 pentru care sensibilitatea a constituit 98,15% și specificitatea – 3,57% cu putere predictivă pozitivă de 64,4 și o putere predictivă negativă de 52, ceea ce ne arată că indicele Kerdo nu are putere diagnostică.

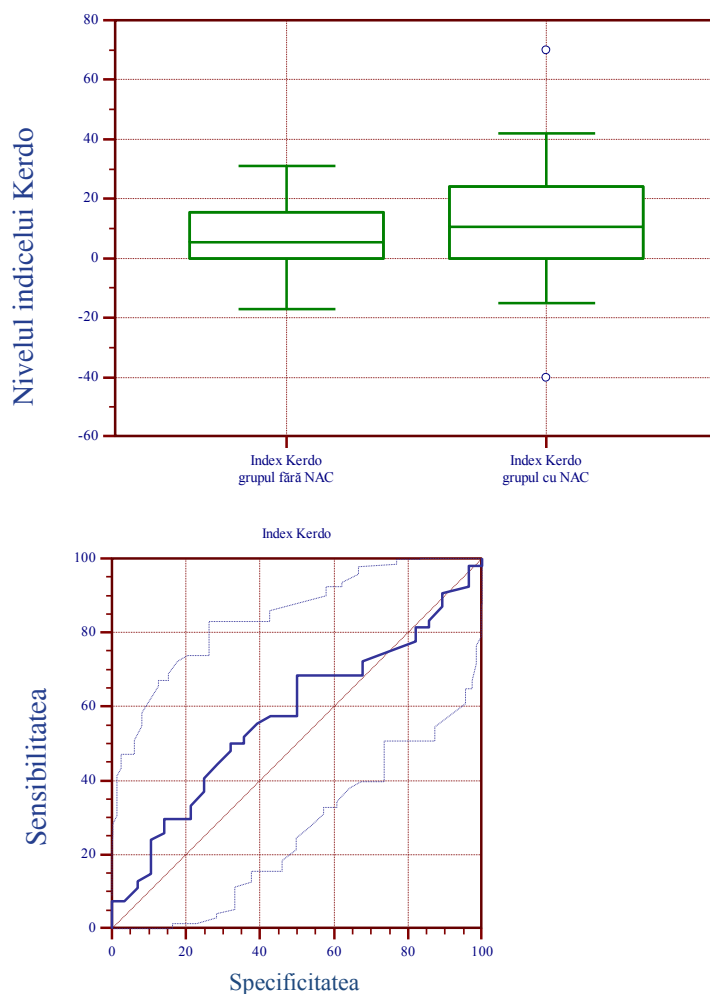


Fig. 3.7. Aprecierea indicelui Kerdo și curbei ROC a indicelui Kerdo în lotul de studiu.

După analiza selectivă, minuțioasă a tuturor factorilor clinici s-au evidențiat 3 dintre aceștia mai importanți, prin care se deosebea semnificativ subgrupul de bolnavi cu NAC de cel fără NAC. Aceștia au fost: durata DZ, frecvența cetoacidozelor și severitatea nefropatiei diabetice (ND) (Tabelul 3.5).

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 [173].

Studiile precedente au demonstrat că incidența NAC crește odată cu vârsta, durata DZ și controlul glicemic scăzut. În studiul Tannus L. et al., (2014) predictorii clinici și de laborator ai NAC au fost: vârsta, durata DZ > 10 și 20 de ani, HTA, nivelul HbA1c, LDL-colesterol, ureei, creatininei, T4 liber (FT4), hemoglobinei și prezența RD, ND și NDP [149].

Tabelul 3.5. Prognozarea apariției NAC

Parametrii	Lotul de control	Lotul de cercetare
Durata DZ, M $\pm$ m ani	5,89 $\pm$ 0,91	15,91 $\pm$ 1,24
Frecvența cetoacidozelor:		
- rar (o dată/2-3 ani)	85,71%	70,91%
- o dată/an	10,71%	20,0%
- mai mult de două ori/an	3,57%	9,05%
Nefropatia diabetică:		
- ND absentă	96,43%	16,36%
- ND stadiul I-II	0%	30,91%
- ND stadiul III	3,57%	34,55%
- ND stadiul IV-V	0%	18,18%
Prognostic	92,86%	85,45%

În studiul [12] predictorii pentru NAC au servit complicațiile diabetice microvasculare, HTA și dislipidemia.

Prin urmare, noi am elaborat un scor de risc pentru NAC bazat pe variabile clinice, care nu necesită testare de laborator și cheltuieli suplimentare. Acest scor este simplu, eficient și ieftin și poate fi aplicat la pacienții cu DZ tip 1, pentru aprecierea grupelor de risc pentru NAC [174]. În literatura de specialitate mai există un scor, elaborat de Xiaoli G. et al. (2014), bazat pe vârsta pacienților, IMC, prezența HTA și tahicardiei de repaus [150].

3.2. Particularitățile tabloului manifest al neuropatiei autonome cardiace

NAC poate rămâne mult timp asimptomatică de la debutul bolii și perioada de timp necesară pentru trecerea în stadiul manifest al bolii rămâne necunoscută. În stadiul asimptomatic al NAC apare modificarea variabilității ritmului sinusal, care poate fi diagnosticată cu ajutorul testelor funcției vegetative cardiace, sau monitorizării Holter-ECG timp de 24 de ore [104]. În French Multicenter Study, manifestările clinice care au sugerat prezența NAC au fost prezente la 25% dintre pacienți [34]. Printre primele simptome ale NAC sunt tahicardia de repaus, manifestată prin palpitații cardiace, urmată de hipotensiunea ortostatică în stadiile avansate [104]. În studiul nostru au fost examinate manifestările clinice ale NAC, în afara stărilor de hipoglicemie (palpitații cardiace, hipotensiunea ortostatică, scăderea toleranței la efort fizic (apreciată în baza

clasificării NYHA) și sincopile), legate de gradul de compensare glicemic (transpirații, polidipsie, poliurie, xerostomie, salturi tensionale), și cele generale (cefalee, vertijuri, astenie generală, iritabilitate) (Tabelul 3.1). În ceea ce privește salturile tensionale, vertijurile și transpirațiile, pot fi prezente atât în NAC, cât și în hipoglicemii. Cele mai frecvente manifestări în toate grupele au fost: cefalee în 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 ($p>0,05$). Sincopile au fost prezente doar în grupul cu NAC la 10 (12,5%) persoane ($p<0,001$).

Datele din Tabelul 3.6 relevă că în subgrupul pacienților cu NAC ușoară dintre manifestările clinice au predominat: cefaleea la 76,7%, astenia generală la 86,7% și salturile tensionale la 56,7% dintre pacienți. Palpitațiile cardiace au fost prezente la 43,3%, comparativ cu lotul martor la 17,5% dintre pacienți, statistic semnificativ ($p<0,05$).

Tabelul 3.6. Spectrul manifestărilor clinice la pacienții cu DZ tip 1 și NAC

Manifestări clinice	Lotul de cercetare (NAC prezentă)			Lotul de control (NAC absentă) n=80
	NAC ușoară n=30	NAC moderată n=29	NAC severă n=21	
Palpitații cardiace în repaus	43,3% *	79,3%	90,2%	17,5%
Hipotensiune posturală	13,3% *	20,7%	42,8%	2,5%
Scăderea toleranței la efort	40,0%	58,6%	81,0% ***	7,5%
Sincope	0%	13,8%	28,6%	0%
Salturi tensionale	56,7%	58,6%	90,5% ***	1,0%
Transpirații	46,7%	65,5% ***	66,7%	22,5%
Polidipsie	40,0%	48,3% ***	62,0%	10,0%
Poliurie	40,0%	48,3% ***	62,0%	7,5%
Vertijuri	43,3%	86,2%	66,7%	25%
Cefalee	76,7%	89,6%	95,2%	42,5%
Astenie generală	86,7%	89,6%	95,2%	50%
Xerostomie	46,7%	68,9% ***	66,7%	22,5%
Iritabilitate	46,7%	68,9%	90,5%	22,5%

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

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, crește numărul pacienților cu palpitații cardiace – 79,3%, hipotensiune posturală – 20,7%, scăderea toleranței la efort – 58,6%. De remarcat că în NAC moderată apar sincope la 4 (13,8%) pacienți și se dublează 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 creștere 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 apare la 42,8% dintre pacienți. Frecvent ea este însoțită de vertijuri și 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 se intensifică scăderea toleranței la efort în 81% din cazuri și 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 și sincopele. De asemenea, s-au apreciat nivele crescute ale manifestărilor clinice legate de gradul de compensare glicemic (transpirații, polidipsie, poliurie, xerostomie, salturi tensionale) în ambele loturi, cu o proporție mai mare în lotul cu NAC.

Este cunoscut faptul că manifestările clinice simptomatice ale NAC sunt tahicardia de repaus, intoleranța la exerciții fizice și hipotensiunea ortostatică. În funcție de valorile normale (20-30 mmHg) ale TA sistolice apreciate în testul variabilității TA în ortostatism la populația studiată, conform unei meta-analize, frecvența hipotensiunii ortostatice a constituit 6-32% printre pacienții diabetici [14]. Simptomele caracteristice hipotensiunii ortostatice (vertijuri, vedere încețoșată, sincope, dureri în gât sau umăr la trecere în ortostatism) au fost prezente la 4-18% dintre pacienții diabetici și se pot agrava dimineața, după mese, la creșterea temperaturii bazale, statul prelungit în picioare sau activitatea fizică. În studiul [149] simptomele asociate cu NAC au fost sincopa, greața postprandială, disfunții sexuale și transpirații. Prin urmare, simptomele vegetative nu reprezintă indicatori sensibili pentru diagnosticarea precoce a NAC, confirmat și de [82].

Prin analiza corelațională multiplă am evaluat gradul de corelare dintre NAC și manifestările clinice. Drept rezultat am constatat o corelare pozitivă moderată dintre prezența NAC și vertijuri ($r=0,433$, $p<0,001$), astenie generală ($r=0,435$, $p<0,001$), cefalee ($r=0,481$, $p<0,001$), transpirații ($r=0,389$, $p<0,001$), poliurie ($r=0,439$, $p<0,001$), polidipsie ($r=0,408$, $p<0,001$), salturi tensionale ($r=0,532$, $p<0,001$), scăderea toleranței la efort fizic ($r=0,578$, $p<0,001$), palpitații cardiace ($r=0,588$, $p<0,001$) și hipotensiune ortostatică ($r=0,342$, cu semnificație statistică $p<0,001$).

Prin prisma obiectivelor trasate am continuat cercetările simptomelor clinice în funcție de componentul gender. Am optat să redăm panoramic principalele manifestări clinice ale NAC la femei și bărbați (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Principalele manifestări clinice ale NAC la femei și bărbați

Parametrii evaluați	Lotul de control (NAC absentă) n=80		Lotul de cercetare					
			NAC ușoară n=30		NAC moderată n=29		NAC severă n=21	
	Femei n=49 (%)	Bărbați n=31 (%)	Femei n=20 (%)	Bărbați n=10 (%)	Femei n=19 (%)	Bărbați n=10 (%)	Femei n=18 (%)	Bărbați n=3 (%)
Palpitații cardiace	10 (20,4)	4 (12,9)	9 (45,0)	4 (40,0)	17*** (89,5)	6* (60,0)	16*** (88,9)	3* (100,0)
Hipotensiune ortostatică	0	2 (6,5)	1 (5,0)	3 (30,0)	5 (26,3)	1 (10,0)	9** (50,0)	0
Scăderea toleranței la efort	0	6 (19,3)	6 (30,0)	6* (60,0)	13*** (68,4)	4 (40,0)	14*** (73,7)	3* (100,0)
Sincope	0	0	0	0	3 (15,7)	1 (10,0)	6 * (33,3)	0

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

Din tabel rezultă că bărbații prezintă acuze la palpitații cardiace, hipotensiune ortostatică și scăderea toleranței la efort chiar și în absența NAC. Palpitațiile cardiace, hipotensiunea ortostatică și 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 și scăderea toleranței la efort au fost prezente doar la bărbați: 6,5% și 19,3%, respectiv.

Am constatat că la debutul NAC hipotensiunea ortostatică și scăderea toleranței la efort sunt mai frecvente la 30% și, respectiv, la 60% dintre bărbați vs 5% și 15% dintre femei, statistic nesemnificativ ($p>0,05$). În ceea ce privește palpitațiile cardiace, frecvența lor nu diferă statistic

semnificativ ($p>0,05$) la ambele genuri, totuși ele au o incidență mai mare la femei (45% vs 40%). Am depistat că odată cu progresarea bolii, tabloul clinic se inversează. Astfel, palpitațiile cardiace sunt prezente la 100% dintre bărbați, comparativ cu 88,9% dintre femei, însă nu ating diferența statistic semnificativă ($p>0,05$). De asemenea, la bărbați evoluează mai rapid și persistă scăderea toleranței la efort, atingând 100% din cazuri în NAC severă.

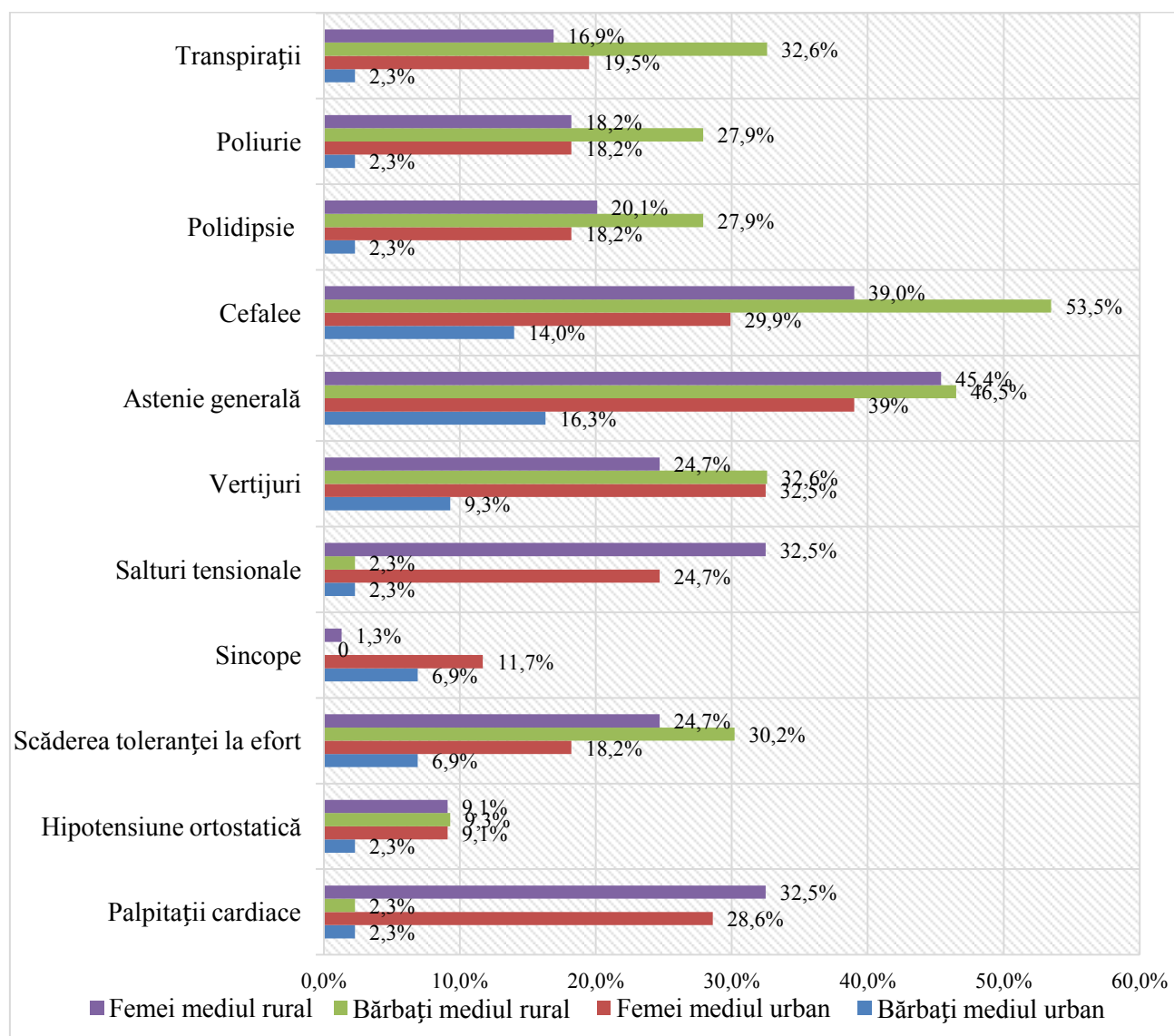


Fig. 3.8. Repartizarea manifestărilor clinice ale NAC în lotul de studiu în funcție de mediul de reședință și sex.

Am continuat analiza manifestărilor clinice la sexul feminin pe parcursul evoluției NAC. Conform rezultatelor noastre, în stadiul avansat al NAC, hipotensiunea ortostatică și sincopile au fost prezente în exclusivitate la femei (50% vs 0% din cazuri, $p>0,05$ și respectiv 33,3% vs 0% din cazuri). Astfel, 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 și hipotensiunii ortostatice la sexul feminin.

Am continuat compararea manifestărilor clinice ale NAC în funcție de mediul de reședință (Figura 3.8). Din figură este lesne de observat frecvența crescută a manifestărilor clinice generale (astenie generală, cefalee, vertijuri) la bărbații din mediul rural (46,5%, 53,5%, și 32,6%), urmată de incidența lor sporită la femeile din mediul rural (45,4%, 39% și 24,7%), dar fără semnificație statistică ($p > 0,05$). În ceea ce privește prezența manifestărilor clinice specifice NAC (palpitațiile cardiace, hipotensiunea ortostatică, scăderea toleranței la efort fizic și sincopele), după rezultatele obținute majoritatea (32,5%, 9,1%, 24,7%, 1,3%) pacienților din lotul de studiu o reprezintă femeile din mediul rural, fiind urmate de femeile din mediul urban (28,6%, 9,1%, 18,2%, 11,7%).

Tabelul 3.8. Distribuția manifestărilor clinice după durata diabetului zaharat tip 1

Parametrii evaluați	Durata DZ ≤ 5 ani	Durata DZ 5-10 ani	Durata DZ ≥ 10 ani	p
Palpitații cardiace:				
NAC absentă	0	7,5%	10,0%	$p < 0,001$
NAC ușoară	0	13,3%	30,0%	
NAC moderată	3,4%	0	75,9%	
NAC severă	0	0	90,4%	
Hipotensiune ortostatică:				
NAC absentă	0	2,5%	0	$p < 0,01$
NAC ușoară	0	0	13,3%	
NAC moderată	3,4%	3,4%	10,3%	
NAC severă	0	0	33,3%	
Scăderea toleranței la efort:				
NAC absentă	0	2,5%	2,5%	$p < 0,001$
NAC ușoară	3,3%	10,0%	23,3%	
NAC moderată	3,4%	0	55,2%	
NAC severă	0	0	81,0%	
Sincope:				
NAC absentă	0	0	0	$p < 0,05$
NAC ușoară	0	0	0	
NAC moderată	3,4%	3,4%	10,3%	
NAC severă	0	0	28,6%	

Rezultatele obținute au dictat necesitatea aprecierii apariției manifestărilor clinice ale NAC legate de durata DZ. Astfel, lotul de studiu a fost divizat în 3 grupe, în funcție de durata DZ: ≤ 5 ani; 5-10 ani; ≥ 10 ani (Tabelul 3.8).

Datele din tabel relevă o prevalență crescută a manifestărilor clinice după 10 ani de la diagnosticarea DZ tip 1. O atenție deosebită s-a acordat debutului NAC. Conform datelor din

literatură, stadiul NAC subclinic, manifestat prin modificările variabilității ritmului cardiac, poate fi depistat după 2 ani de la diagnosticarea DZ tip 1 [67]. În studiul nostru nu a fost posibil de a evalua debutul NAC, deoarece diagnosticul de NAC a fost stabilit în baza testelor efectuate pe parcursul studiului, iar manifestările clinice apar mai tardiv.

Rezultatele obținute în Tabelul 3.8 denotă că evoluția severității NAC poate progresa rapid, în primii 5 ani de DZ tip 1 la NAC moderată, iar tabloul clinic fiind modest. Continuând analiza, putem constata că și după 5 ani de la diagnosticarea DZ tip 1, și până la 10 ani, manifestările clinice apar cu o frecvență redusă de 2,5%-13,3%. Aceste rezultate confirmă datele din literatură, precum că NAC poate rămâne mult timp asimptomatică de la debutul bolii și perioada de timp necesară pentru trecerea în stadiul manifest al bolii rămâne necunoscută. De asemenea, nu întotdeauna debutul este lent și consecutiv. Uneori debutul NAC poate fi apreciat deja tardiv prin prezența complicațiilor sale. Astfel, aceste date ne confirmă că semne clinice caracteristice pentru NAC nu sunt. De notat că s-au obținut corelații semnificative statistic dintre durata DZ tip 1 și palpitații cardiace, și scăderea toleranței la efort ($r=0,6$; $p<0,001$ și $r=0,5$; $p<0,001$, respectiv).

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 în 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 (Tabelul 3.9).

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 ușoară, 19 (86,4%) cu NAC moderată și 9 (100%) cu NAC severă. Testul de variație a frecvenței cardiace la manevra Valsalva nu a fost efectuat la pacienții cu retinopatie proliferativă: la un pacient cu NAC ușoară, 7 pacienți cu NAC moderată și 12 pacienți cu NAC severă. Variația frecvenței cardiace la hiperpnee (FC-HP) a fost pozitivă la 11 (36,7%) pacienți cu NAC ușoară, 25 (86,2%) cu NAC moderată și 21 (100%) cu NAC severă. Răspunsul frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism a fost pozitiv la 10 (33,3%) pacienți cu NAC ușoară, la 23 (79,6%) cu NAC moderată și la 19 (90,5%) cu NAC severă. Răspunsul TA în

ortostatism a fost pozitiv la un (3,3%) pacient cu NAC ușoară, la 19 (65,5%) cu NAC moderată și la 19 (90,5%) cu NAC severă. Răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii a fost pozitiv la 6 (20%) pacienți cu NAC ușoară, la 15 (51,7%) cu NAC moderată și la 18 (85,7%) cu NAC severă.

Tabelul 3.9. Rezultatele testelor funcției vegetative cardiace

Testele funcției vegetative cardiace	Lotul de cercetare (NAC prezentă)			Lotul de control (NAC absentă) n=80
	NAC ușoară n=30	NAC moderată n=29	NAC severă n=21	
Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva (VR)	72,4%	86,4%	100%	0
Variația frecvenței cardiace la hiperpnee (FC-HP)	36,7%	86,2%	100%	0
Răspunsul frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism	33,3%	79,6%	90,5%	1,25%
Răspunsul TA în ortostatism	3,3%	65,5%	90,5%	1,25%
Răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii	20%	51,7%	85,7%	1,25%

Cel mai sensibil test a fost testul variației frecvenței cardiace la manevra Valsalva, pentru care sensibilitatea a constituit 81,1% și specificitatea 100% ($p<0,001$), însă acest test are contraindicație RD proliferativă. Al doilea test după sensibilitatea de 70,9% și specificitatea de 100% ($p<0,001$) a fost variația frecvenței cardiace la hiperpnee. Pentru răspunsul frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism sensibilitatea a constituit 63,3% și specificitatea 96,4% ($p<0,001$). Răspunsul TA în ortostatism și răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii au o sensibilitate de 49,1% și specificitate de 96,4% ($p<0,001$). Astfel, în practica medicală cu scop de screening al NAC ar putea fi utilizat testul variației frecvenței cardiace la hiperpnee.

3.4. Determinarea legăturii dintre complicațiile cronice microvasculare ale diabetului zaharat și neuropatia autonomă cardiacă

Morbiditatea și mortalitatea pacienților diabetici este legată în mare măsură de prezența complicațiilor tardive, și anume cele microvasculare și macrovasculare. Studiul [141] a demonstrat prezența disfuncției autonome în stadiile incipiente ale RD, ND și NDP. Patogenia complicațiilor microvasculare este intens studiată în ultimii ani. Au fost acumulate date care

leagă gradul controlului glicemic cu apariția și dezvoltarea complicațiilor microvasculare. De asemenea, în apariția complicațiilor microvasculare, pe lângă hiperglicemia cronică, un rol important le revine factorilor de risc, cum ar fi tabagismul și HTA. Legătura dintre NAC și complicațiile microvasculare a fost confirmată în mai multe studii, numai că în unele studii complicațiile microvasculare sunt un factor de risc pentru NAC, în altele – viceversa.

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

Din Tabelul 3.10 prezentat mai jos putem observa absența complicațiilor microvasculare severe în grupul fără NAC.

Tabelul 3.10. Frecvența complicațiilor microvasculare în lotul de studiu

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

Astfel, ND lipsește 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 ușoare în 21,4% din cazuri vs 38,2% dintre

pacienții cu NAC ($p>0,05$) și absența atât a RD neproliferative moderate și severe cât și RD proliferative. În ceea ce privește NDP în grupul fără NAC a fost prezentă doar forma ușoară în 12% din cazuri vs 18,1% din cazuri din grupul cu NAC, dar fără semnificație statistică ($p>0,05$).

În lotul de studiu ND s-a repartizat în felul următor: 43,4% – ND absentă; 20,5% – ND stadiul I-II; 24,1% – ND stadiul III și 12% – ND stadiul IV-V. RD a constituit: 34,9% – RD absentă; 32,5% – RD neproliferativă ușoară; 13,3% – RD neproliferativă moderată; 2,4% – RD neproliferativă severă și 16,9% – RD proliferativă. În ceea ce privește NDP, ea s-a împărțit în felul următor: 21,7% – NDP absentă; 30,1% – NDP ușoară; 24,1% – NDP moderată și 24,1% – NDP severă.

Ulterior am apreciat severitatea ND, RD și NDP în funcție de gradul de severitate al NAC. În ceea ce privește ND, în grupul cu NAC ușoară s-au apreciat: 33,3% – ND absentă; 38% – ND stadiul I-II; 24% – ND stadiul III și 4,7% – ND stadiul IV-V. În NAC moderată aceasta a format: 5% – ND absentă; 35% – ND stadiul I-II; 45% – ND stadiul III și 15% – ND stadiul IV-V, iar în NAC severă: 7,1% – ND absentă; 14,3% – ND stadiul I-II; 35,7% – ND stadiul III și 42,9% – ND stadiul IV-V.

Din datele prezentate în Tabelul 3.10 putem observa creșterea severității ND odată cu agravarea NAC. S-a obținut o corelare statistic semnificativă a ND cu NAC ($r=0,748$, $p<0,001$). Studiul a arătat că ND este factor predispozant în apariția NAC. Studiul [39] a demonstrat că NAC este un factor de risc în apariția ND la pacienții cu DZ tip 1. Mecanismul patogenetic exact nu este cunoscut, dar probabil cauza este creșterea tonusului simpatic care conduce la proteinurie, prin lipsa scăderii TA nocturne, care conduce la scăderea presiunii intraglomerulare și drept rezultat la disfuncție endotelială. În plus, NAC este asociată cu producerea scăzută de eritropoietină, în consecință apare anemia eritropoietin-deficitară [2]. NAC este implicat în apariția și progresarea ND. Pe de altă parte, studiul EURODIAB a demonstrat că riscul pentru NAC crește de 1,5 și 2 ori când este prezentă ND și RD, respectiv (Witte et al., 2005). Pierderea controlului nervos în hemodinamica renală și retiniană conduce la o vulnerabilitate sporită a rinichiului și reținei către variațiile TA și hiperglicemiei. Datele din literatură sunt contradictorii, dar luând în considerare mecanismul patogenetic comun al complicațiilor microvasculare, putem presupune că apariția NAC agravează evoluția celorlalte complicații microvasculare și invers.

RD este puternic asociată cu ND, constituind una dintre primele complicații microvasculare care poate fi detectată [144, 145]. Totodată, studiile recente au arătat că afectările neuronale precoce, cum ar fi modificările multifocale ale electroretinogramei [116, 146], subțierea stratului de fibre nervoase retiniene [147] și pierderea sensibilității [148], apar înaintea afectării vasculare retiniene și pot servi drept prognostic. Krolewski și colab. au găsit anterior o

asociere puternică a NAC cu RD proliferativă la pacienții cu DZ tip 1, sugerând existența unei legături etiologice [145]. În studiu am apreciat legătura dintre severitatea NAC și RD. Astfel, la pacienții cu NAC ușoară a persistat: 66,7% – RD neproliferativă ușoară vs 23,7% – RD absentă; 4,8% – RD neproliferativă moderată; 0% – RD neproliferativă severă și 4,8% – RD proliferativă. În NAC moderată RD s-a împărțit în felul următor: 5% – RD absentă; 25% – RD neproliferativă ușoară; 40% – RD neproliferativă moderată; 5% – RD neproliferativă severă și 25% – RD proliferativă. NAC severă s-a manifestat prin: 7,1% – RD absentă; 14,3% – RD neproliferativă ușoară; 14,3% – RD neproliferativă moderată; 7,1% – RD neproliferativă severă și 57,2% – RD proliferativă. S-au obținut corelații statistic semnificative ale RD cu NAC ($r=0,653$; $p<0,001$), ND ($r=0,735$; $p<0,001$) și NDP ($r=0,534$; $p<0,001$), ceea ce denotă implicarea mecanismelor patogenice comune. De asemenea, s-a apreciat NAC fiind un factor de risc pentru apariția RD (RR=4,1, 95% CI 1,98-8,33, $p<0,001$), iar RD un factor de risc pentru NAC avansată (RR=1,6, 95% CI 1,2-1,9, $p<0,001$). NAC severă a corelat cu toate complicațiile microvasculare: RD ($r=0,263$; $p<0,05$), ND ($r=0,329$; $p<0,01$) și NDP ($r=0,237$; $p<0,05$).

În ceea ce privește NDP, studiile precedente au raportat-o ca factor de risc pentru NAC, independent de durata DZ și nivelul HbA1c [27]. Mai mult ca atât, factorii de risc CV, cum sunt: HTA, tabagismul, obezitatea, TG crescute și prezența PCV, par a fi legați de cazuri noi de neuropatie diabetică [27]. De asemenea, TG crescute și obezitatea sunt predictori puternici pentru microalbuminurie și RD la pacienții cu DZ tip 1. În studiul nostru NDP a corelat puternic, statistic semnificativ cu NAC ($r=0,764$; $p<0,001$) și s-a repartizat în felul următor: în NAC ușoară: 0% – NDP absentă; 66,7% – NDP ușoară; 33,3% – NDP moderată și 0% – NDP severă. În NAC moderată aceasta a constituit: 0% – NDP absentă; 5% – NDP ușoară; 65% – NDP moderată și 30% – NDP severă. NAC severă a inclus: 0% – NDP absentă; 0% – NDP ușoară; 0% – NDP moderată și 100% – NDP severă. Dacă în NAC ușoară a predominat NDP ușoară, atunci în NAC severă toți pacienții au avut NDP severă. Astfel, ND a corelat cu severitatea NAC ($r=0,33$, $p<0,01$). Datele obținute de studiul nostru corespund cu datele de literatură.

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). Aceștia au fost: severitatea ND și RD, prezența/absența unor manifestări clinice: acuitatea vizuală, dispnee de efort, transpirații, iritabilitate, hipotensiune ortostatică și cefalee (Tabelul 3.11).

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

creșterea riscului pentru NAC avansată odată cu progresarea ND și RD, scăderea acuității vizuale și prezența dispneei de efort, transpirațiilor, iritabilității, hipotensiunii ortostatice și cefaleei.

Tabelul 3.11. Factorii predispozanți severității NAC

Parametri	NAC incipientă	NAC avansată
Retinopatia diabetică :		
– RD absentă	55,1%	5,9%
– RD neproliferativă ușoară	40,8%	20,6%
– RD neproliferativă moderată	2%	29,4%
– RD neproliferativă severă	0%	5,9%
– RD proliferativă	3%	38,2%
Nefropatia diabetică:		
- ND absentă	69,4%	5,9%
- ND stadiul I-II	16,3%	26,4%
- ND stadiul III	12,2%	41,2%
- ND stadiul IV-V	2%	26,5%
Acuitatea vizuală:		
– fără schimbări	85,7%	20,6%
– scădere	14,3%	67,6%
– absentă	0%	11,8%
Dispnee de efort:		
– absentă	79,6%	23,5%
– efort fizic mare	14,3%	32,4%
– efort fizic moderat	6,1%	41,2%
– efort fizic mic și în repaus	0%	2,9%
Transpirații:		
– absente	67,4%	32,4%
– prezente	32,6%	67,6%
Iritabilitate:		
– absentă	67,4%	20,6%
– prezentă	32,6%	79,4%
Hipotensiune ortostatică:		
– absentă	91,8%	70,6%
– prezentă	8,2%	29,4%
Cefalee:		
– absentă	42,9%	5,9%
– prezentă	57,1%	94,1%
Prognostic	89,8%	91,18%

Astfel, studiul a demonstrat că ND și RD ocupă un rol important în progresarea NAC, iar ND – și în apariția NAC. De asemenea, factori predispozanți pentru severitatea NAC sunt scăderea acuității vizuale, prezența dispneei de efort, transpirațiilor, iritabilității, hipotensiunii ortostatice și cefaleei [175]. Studiile precedente au arătat doar factorii predispozanți pentru apariția NAC și nu pentru severitatea ei.

Prin urmare, noi am elaborat un scor de risc pentru severitatea NAC bazat pe 8 variabile clinice. Este un scor simplu, eficient și ieftin și poate fi aplicat la pacienții cu DZ tip 1, pentru aprecierea grupelor de risc pentru NAC avansate și utilizat nu doar de medicii endocrinologi, ci și de medicii de familie la diferite etape.

Astfel, screening-ul severității NAC va permite prevenirea agravării NAC cu toate consecințele sale, prin intervenția precoce în tratamentul pacienților și modificarea modului de viață.

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. Neuropatia autonomă cardiacă este o complicație cronică, severă a diabetului zaharat, care afectează mai frecvent sexul feminin având un raport femei/bărbați egal cu 3:1.
2. Studiul a demonstrat că durata diabetului zaharat tip 1 corelează nu doar cu prezența, dar și cu severitatea NAC. Astfel, prevalența NAC în primii 5 ani de DZ tip 1 a constituit 7,5%, comparativ cu 75% după 10 ani de DZ tip 1, iar prevalența NAC severă a constituit 0% în primii 5 ani de DZ tip 1 și 100% după 10 ani de DZ tip 1.
3. Factorii de risc, confirmați în studiu, sunt: tabagismul, cetoacidozele severe cu o frecvență mai mare de o dată/an, hipoglicemiile cu frecvență mai mare de o dată/lună, TA sistolică > 120 mmHg și diastolică > 80 mmHg.
4. În apariția NAC s-au evidențiat următorii factori predispozanți care cresc riscul pentru NAC până la 85,45%: durata diabetului zaharat tip 1, prezența cetoacidozelor în anamneză și severitatea nefropatiei diabetice. Factori predispozanți pentru severitatea NAC (cu un prognostic de 91,18%) sunt retinopatia diabetică, nefropatia diabetică, scăderea acuității vizuale, prezența dispneei de efort, transpirațiilor, iritabilității, hipotensiunii ortostatice și cefaleei.
5. Studiul a arătat că printre primele manifestări ale neuropatiei autonome cardiace apar palpitațiile cardiace (43,3%), urmate de scăderea toleranței la efort (40%), hipotensiunea ortostatică (13,3%). Din păcate, toate manifestările apar tardiv (după 10 ani de durată a DZ tip 1) și nu sunt un criteriu pentru diagnosticarea NAC. De asemenea, am demonstrat faptul că manifestările clinice ale NAC apar mai precoce în evoluția bolii la bărbați, însă sunt mai severe la femei, având o frecvență mai mare a sincopelor (33,3%) și hipotensiunii ortostatice (50%) la sexul feminin în cazurile severe ale NAC.

6. În studiu s-a apreciat o asociere importantă a prezenței NAC cu complicațiile DZ tip 1 microvasculare (nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și neuropatia diabetică), probabil din cauza mecanismelor patogenice comune.
7. Cu scop de screening al neuropatiei autonome cardiace ar putea fi utilizat testul variației frecvenței cardiace la manevra Valsalva, iar la pacienții cu retinopatie diabetică proliferativă – testul variației frecvenței cardiace la hiperpnee.

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

4.1. Evaluarea metabolismului glucidic și lipidic în neuropatia autonomă cardiacă

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

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

Parametrii evaluați	Lotul de cercetare (NAC prezentă)			Lotul de control (NAC absentă) n=80
	NAC ușoară 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

În lotul pacienților fără NAC, valorile medii ale GAJ, GPP și HbA1c au constituit 10,3±0,8 mmol/l, 9,9±1,1 mmol/l și 9,1±0,4%, respectiv vs 12,2±0,8 mmol/l (p>0,05), 12,5±0,8 mmol/l (p>0,05) și 10,1±0,4% (p<0,05) în lotul de cercetare. Grupul cu NAC ușoară la momentul monitorizării a prezentat valori medii de: GAJ 12,3±1,2 mmol/l, GPP 12,7±1,5 mmol/l și HbA1c 10,0±0,5% (p>0,05). În grupurile cu NAC moderată și severă, valorile medii s-au repartizat în felul următor: GAJ 13,2±1,6 mmol/l, GPP 12,5±1,5 mmol/l și HbA1c 9,7±0,4% vs 10,7±0,7 mmol/l, 12,5±1,4 mmol/l și 10,8±0,7%, respectiv. După cum putem observa, s-au înregistrat valori crescute ale glicemiei (bazale și postprandiale) și HbA1c atât în forma ușoară a NAC, cât și în stadiile ei avansate.

Valorile medii crescute ale glicemiei și HbA1c în ambele grupe ne-au sugerat să repartizăm pacienții după gradul de compensare glicemic al DZ în: optim, suboptim și cu risc înalt. Repartizarea s-a efectuat în baza HbA1c, deoarece este un test de evaluare și monitorizare pe termen lung a controlului glicemic la pacienții cu DZ, iar glucoza este un indice incostant care se poate modifica pe parcursul zilei.

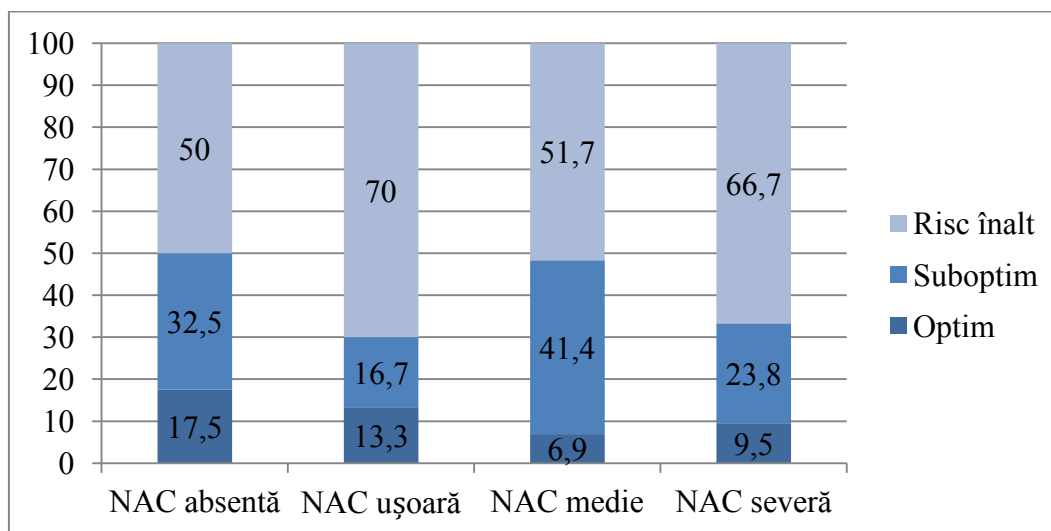


Figura 4.1. Caracteristica comparativă a grupelor după gradul de compensare glicemic al HbA1c.

Din figură putem observa că un control glicemic optim au avut: 14 (17,5%) pacienți fără NAC, 4 (13,3%) pacienți cu NAC ușoară, 2 (6,9%) pacienți cu NAC moderată și 2 (9,5%) pacienți cu NAC severă. Un control glicemic suboptim au prezentat: 26 (32,5%) de pacienți din lotul de control, 5 (16,7%) pacienți cu NAC ușoară, 12 (41,4%) pacienți cu NAC moderată și 5 (23,8%) pacienți cu NAC severă. S-au obținut corelații statistice semnificative dintre nivelul HbA1c și prezența NAC ($r=0,234$; $p<0,05$), durata DZ ($r=0,221$; $p<0,05$), xerostomie ($r=0,255$; $p<0,05$), polidipsie ($r=0,315$; $p<0,01$), poliurie ($r=0,279$; $p<0,01$).

Am fost interesați să analizăm prevalența DZ decompensat în funcție de sex în baza rezultatelor HbA1c. Astfel, un nivel al HbA1c $>7,5\%$ s-a apreciat la 52 (91,9%) de pacienți de sex feminin cu NAC, având media de $10,4 \pm 0,3\%$ și la 35 (71,4%) de pacienți fără NAC cu media de $10,2 \pm 0,5\%$ ($p<0,05$), și la 20 (86,6%) de pacienți de sex masculin cu NAC cu media de $10,5 \pm 0,7\%$, și la 20 (64,3%) de pacienți de sex masculin fără NAC cu media $10,0 \pm 0,6\%$ ($p>0,05$). Un nivel crescut al HbA1c este factor de risc pentru NAC (RR=1,3, 95% CI 1,01-1,74, $p<0,05$).

Prevalența crescută a DZ tip 1 decompensat denotă un control ineficient al DZ de către pacienți atât la cei cu NAC, cât și la cei fără NAC, fapt confirmat și de prezența manifestărilor clinice specifice (transpirații, polidipsie, poliurie, xerostomie, salturi tensionale).

Datele studiului prezentat corespund cu datele din literatură. Studiul [29] a demonstrat că nivelul crescut al glicemiei și HbA1c au corelat cu NAC. Studiul DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993) a stabilit că hiperglicemia este factorul principal în apariția complicațiilor diabetice microvasculare. În studiul dat nu s-a apreciat corelația dintre nivelul HbA1c și complicațiile microvasculare. Deși HbA1c este considerată standardul de aur pentru controlul glicemic, ea nu poate aprecia fluctuațiile glicemice de zi cu zi. Ultimele studii tot mai mult pun accent pe variabilitatea glicemică. În studiul efectuat de Jun et al., (2015) variabilitatea HbA1c timp de doi ani a corelat puternic cu prezența și severitatea NAC la pacienții cu DZ tip 2 [142]. Rezultatele studiului DCCT, timp de patru ani, au demonstrat o asocieră semnificativă a deviației standard a HbA1c cu apariția RD și ND [143]. Însă datele din literatură precedente au arătat că atât nivelul HbA1c, cât și variabilitatea HbA1c se asociază în mod independent cu PCV [142]. Reieșind din rezultatele ultimelor studii, evaluarea variabilității glicemice cât și a HbA1c este mai eficientă pentru aprecierea stării metabolismului glucidic.

Ulterior au fost analizați parametrii metabolismului lipidic (Tabelul 4.1). Astfel, la pacienții fără NAC s-au evidențiat valori ale CT de $4,5 \pm 0,2$ mmol/l, HDL-colesterol $1,4 \pm 0,1$ mmol/l, LDL-colesterol $2,8 \pm 0,2$ mmol/l, trigliceridelor – $1,2 \pm 0,2$ mmol/l. Toate valorile, cu excepția nivelului seric al LDL-colesterol, se încadrează în limitele normei fiziologice.

La debutul NAC indicii metabolismului lipidic au constituit: CT – $5,6 \pm 1,2$ mmol/l, HDL-colesterol – $1,3 \pm 0,1$ mmol/l, LDL-colesterol – $3,6 \pm 0,2$ mmol/l, trigliceride – $1,5 \pm 0,2$ mmol/l.

În grupul cu NAC moderată indicii spectrului lipidic au avut următoarele valori: CT – $5,0 \pm 0,3$ mmol/l, HDL-colesterol – $1,4 \pm 0,1$ mmol/l, LDL-colesterol – $3,2 \pm 0,4$ mmol/l și trigliceride – $1,8 \pm 0,4$ mmol/l.

În stadiile avansate ale NAC (grupul cu NAC severă) s-au obținut valorile: CT – $5,5 \pm 0,3$ mmol/l, HDL-colesterol – $1,3 \pm 0,2$ mmol/l, LDL-colesterol – $3,4 \pm 0,5$ mmol/l și trigliceride – $1,9 \pm 0,3$ mmol/l.

La persoanele fără NAC nivelul plasmatic al CT s-a dovedit a fi mai redus, comparativ cu cel al pacienților cu NAC ($p < 0,05$). Analiza statistică a datelor obținute a evidențiat diferențe statistic semnificative între valorile medii ale CT la persoanele fără NAC și cele cu NAC ușoară ($p < 0,001$) și NAC severă ($p < 0,01$). Nu s-au obținut diferențe statistice între nivelul HDL-colesterol în grupul cu și fără NAC ($p > 0,05$). S-a observat un nivel crescut al LDL-colesterol în grupul cu NAC, atingând valori maxime în debutul NAC ($p < 0,001$). În ceea ce privește nivelul trigliceridelor, acesta crește odată cu severitatea NAC ($p < 0,01$).

Drept urmare, am comparat incidența valorilor care depășesc norma markerilor lipidici la ambele grupuri. Rezultatele sunt redată în Tabelul 4.2:

Tabelul 4.2. Nivelul markerilor lipidici la persoanele cu și fără NAC din studiu, %

Lipidele serice	Nivelul	Lotul de control	Lotul de cercetare	p
CT	$\leq 4,5$ mmol/l	64,3	22,7	$>0,05$
	$> 4,5$ mmol/l	35,7	77,3	
Trigliceride	$\leq 1,7$ mmol/l	78,6	64,2	$<0,001$
	$>1,7$ mmol/l	21,4	35,8	
HDL-colesterol	Bărbați $\geq 1,0$ mmol/l	80,0	70,0	$>0,05$
	Bărbați $< 1,0$ mmol/l	20,0	30,0	
	Femei $\geq 1,3$ mmol/l	70,0	45,8	$>0,05$
	Femei $< 1,3$ mmol/l	30,0	54,2	
LDL-colesterol	$\leq 2,5$ mmol/l	42,1	19,4	$>0,05$
	$>2,5$ mmol/l	57,9	80,6	

Din datele prezentate în Tabelul 4.2 se observă că 77,3% dintre persoanele cu NAC indică valori crescute ale CT, comparativ cu 35,7% dintre persoanele fără NAC care au acest marker cu valori ridicate. Diferențele dintre grupuri nu notează veridicitate statistică ($p>0,05$). 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 privește alți parametri ai profilului lipidic, diferențe statistic veridice nu au fost evidențiate între cele două grupuri. LDL-colesterol a prezentat valori peste normă la 80,6% din cazuri cu NAC și, 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 și 30% dintre femeile fără NAC vs 54,2% dintre femeile cu NAC.

În concluzie, putem nota o incidență crescută a dislipidemiilor drept un factor de risc cardiovascular suplimentar, prezent la persoanele cu NAC, dar și un rezultat al unui diabet decompensat.

Pentru aprecierea riscului CV am utilizat raportul CT/HDL-colesterol, în baza căruia pacienții au fost divizați în patru grupuri cu: risc scăzut, risc mediu, risc moderat și risc crescut (Tabelul 4.3).

Numărul persoanelor cu risc CV scăzut și mediu este mai mare în grupul cu NAC, 34,0% și 30,6% respectiv, comparativ cu câte 17,2% în grupul fără NAC, dar fără semnificație statistică ($p>0,05$). În ceea ce privește riscul CV moderat și crescut, s-au apreciat câte 2,1% în NAC

severă. În studiul nostru s-au depistat corelații ușoare statistic semnificative între prezența NAC și nivelul CT ($r=0,353$; $p<0,001$) și LDL-colesterol ($r=0,28$; $p<0,05$).

Tabelul 4.3. Aprecierea riscului cardiovascular

Rezultatele Raport CT/HDL-colesterol	Lotul de control			Lotul de cercetare			P
	%	M	$\pm$ SD	%	M	$\pm$ SD	
Risc scăzut (3,3-4,4)	17,2	3,6	0,2	34,0	3,9	0,3	$> 0,05$
Risc mediu (4,4-7,1)	17,2	4,7	0,3	30,6	5,3	0,8	$> 0,05$
Risc moderat (7,1-11)	0	-	-	2,1	9,1	-	$> 0,05$
Risc crescut (>11)	3,4	11,3	-	2,1	16,3	-	$> 0,05$

Este cunoscut faptul că la persoanele cu DZ tip 1, profilul lipidic depinde mult de controlul glicemic. Mai multe studii au demonstrat nivele crescute ale CT și trigliceridelor la persoanele cu un diabet slab controlat. Luând în considerare prevalența crescută a DZ tip 1 decompensat în lotul de studiu, inclusiv la persoanele fără NAC, putem explica dislipidemiile constatate.

Tabelul 4.4. Prognozarea apariției NAC în baza datelor paraclinice

Parametri	Lotul de control	Lotul de cercetare
HbA1c, $M\pm m$ %	$9,1\pm0,4$	$10,1\pm0,3$
CT, $M\pm m$ mmol/l	$4,5\pm0,2$	$5,3\pm0,1$
Microalbuminuria, $M\pm m$ mg/24h	$13,4\pm4,1$	$180,8\pm35,3$
Intervalul QTd, $M\pm m$ ms	$360,6\pm4,6$	$374,1\pm4,6$
Prognostic	100%	88,2%

După analiza selectivă, minuțioasă a tuturor factorilor paraclinici, dintre aceștia s-au evidențiat 4 mai importanți, prin care se deosebea semnificativ grupul cu NAC de cel fără NAC. Aceștia au fost: nivelul CT, HbA1c, microalbuminuria și intervalul QTd (Tabelul 4.4).

Analiza discriminantă, folosind aceste 4 variabile, permite prezicerea corectă a apariției NAC în 88,2%, iar absența în 100% din cazuri.

Astfel, la pacienții din studiul nostru s-a observat creșterea riscului pentru instalarea NAC odată cu creșterea nivelului HbA1c, CT, microalbuminuriei și intervalului QTd.

4.2. Aprecierea corelației stresului oxidativ și neuropatia autonomă cardiacă

Pe lângă importanța hiperglicemiei, în ultimii ani tot mai mult crește atenția față de stresul oxidativ ca un mecanism potențial în dezvoltarea și progresarea complicațiilor diabetice microvasculare, inclusiv NAC [155]. În prezent rolul stresului oxidativ în patologia DZ nu este precizat, dar este cunoscut faptul că DZ este însoțit de stresul oxidativ. Studiile precedente au demonstrat o corelație între stresul oxidativ și hiperglicemie. De asemenea, este cunoscut faptul că stresul oxidativ contribuie la accelerarea aterosclerozei, formarea cataractei, apariția leziunilor renale, retinopatiei și neuropatiei diabetice [131]. F2-isoprostanii sunt utilizați în calitate de markeri ai stresului oxidativ (markeri ai peroxidării lipidice) la pacienții diabetici [131]. Ei constau dintr-o serie de compuși tip prostaglandină F2, formați în timpul peroxidării acidului arahidonic printr-un mecanism independent de calea ciclooxigenazei. F2-isoprostanii se potrivesc cel mai bine pentru evaluarea stresului oxidativ in vivo. Mai mult ca atât, a fost dovedit faptul că producția căii isoprostanului exercită acțiune biologică și pot fi mediatori patofiziologici ai unor patologii.

Am optat pentru F2-isoprostani, deoarece sunt chimic stabili, formați in vivo, pot fi apreciați atât în ser cât și în urină și nu sunt afectați de nivelul lipidelor [131]. Studiile precedente au indicat valori plasmatice crescute ale 8-epi-PGF_{2α} (15-Isoprostan F_{2t}) la pacienții cu DZ tip 1 și tip 2 vs persoane sănătoase și valori crescute urinare ale 8-epi-PGF_{2α} statistic semnificative la pacienții cu cetoacidoză diabetică [131, 171].

Ne-am propus să analizăm valorile plasmatice ale 15-Isoprostan F_{2t} la 30 de pacienți cu NAC și la 30 de pacienți fără NAC (Figura 4.2). Nivelul valorilor medii ale 15-Isoprostan F_{2t} crescut, cu semnificație statistică ($p < 0,001$) a atins în lotul II – $1,2 \pm 2,1$ ng/ml vs lotul I – $0,4 \pm 0,9$ ng/ml. 15-Isoprostan F_{2t} a avut valori maxime de 8,02 ng/ml și minime de 0,005 ng/ml în lotul de cercetare vs 2,4 ng/ml și 0,0005 ng/ml în lotul de control.

În funcție de severitatea NAC valorile medii ale 15-Isoprostan F_{2t} s-au repartizat în felul următor: în NAC ușoară – $0,07 \pm 0,05$ ng/ml, în NAC moderată – $0,5 \pm 0,3$ ng/ml și în NAC severă – $2,3 \pm 1,2$ ng/ml.

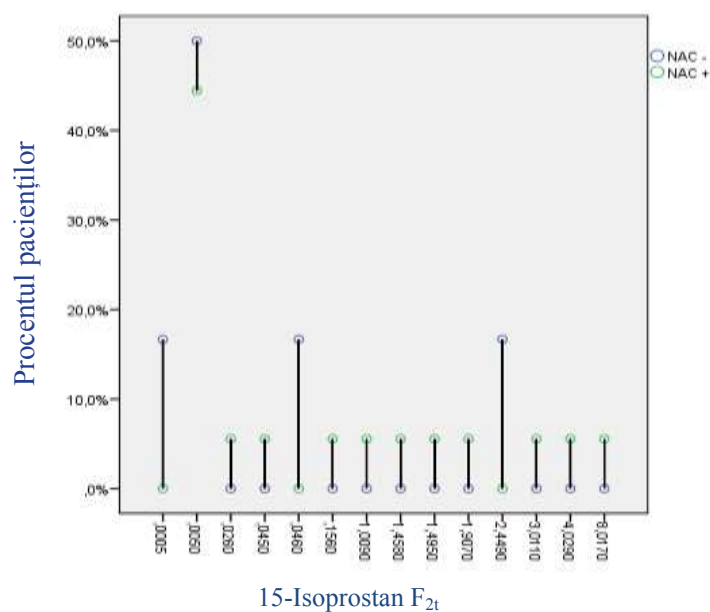


Fig. 4.2. Aprecierea valorilor 15-Isoprostan F_{2t} .

Reieșind din datele Figurii 4.3, 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% și specificitatea 80% cu putere predictivă pozitivă de 2,8 și o putere predictivă negativă de 0,6.

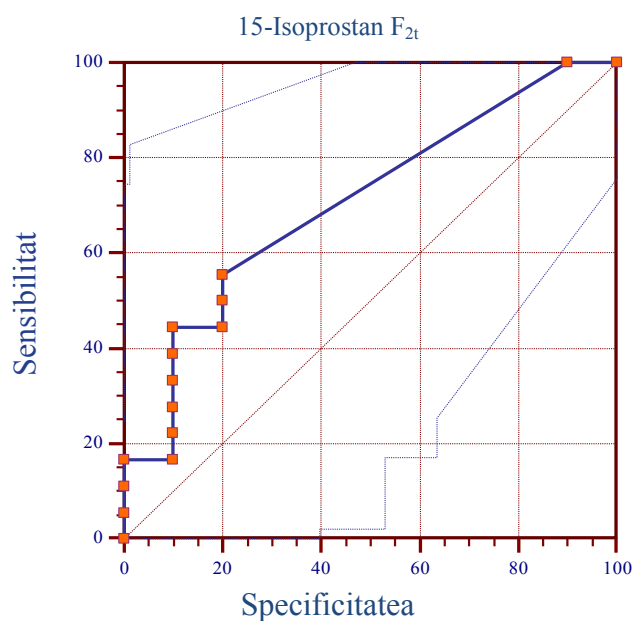


Fig. 4.3. Curba ROC pentru 15-Isoprostan F_{2t} .

Deși valorile medii ale 15-Isoprostan F_{2t} diferă în cele două grupuri studiate, în Figura 4.2 putem observa valori crescute ale 15-Isoprostan F_{2t} chiar și în grupul fără NAC. După o analiză

detaliată am constatat că valorile crescute s-au înregistrat la pacienții cu RD și ND, însă fără NAC.

Astfel, luând în considerare importanța stresului oxidativ în accelerarea apariției complicațiilor microvasculare ale DZ, am apreciat nivelul 15-Isoprostan F_{2t} în celelalte complicații microvasculare ale DZ: RD, ND și NDP (Figura 4.4).

Din figura prezentată putem observa un nivel mai mare al 15-Isoprostan F_{2t} în cazul persoanelor cu DZ tip 1 și RD, ND și NDP. Astfel, media 15-Isoprostan F_{2t} în DZ tip 1 și RD a constituit $1,2 \pm 0,5$ ng/ml (i.v. 0,005-8,015 ng/ml) vs $0,01 \pm 0,008$ ng/ml (i.v. 0,0005-0,05 ng/ml) în DZ tip 1 fără RD ($p < 0,001$).

În ceea ce privește ND, mediile s-au repartizat astfel: $0,97 \pm 0,32$ ng/ml (i.v. 0,005-4,03 ng/ml) în absența ND vs $1,01 \pm 1,0$ 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 $1,18 \pm 0,4$ ng/ml (i.v. 0,005-8,017 ng/ml) vs $0,01 \pm 0,01$ ng/ml (i.v. 0,0005-0,05 ng/ml) în absența NDP cu semnificație statistică ($p < 0,001$).

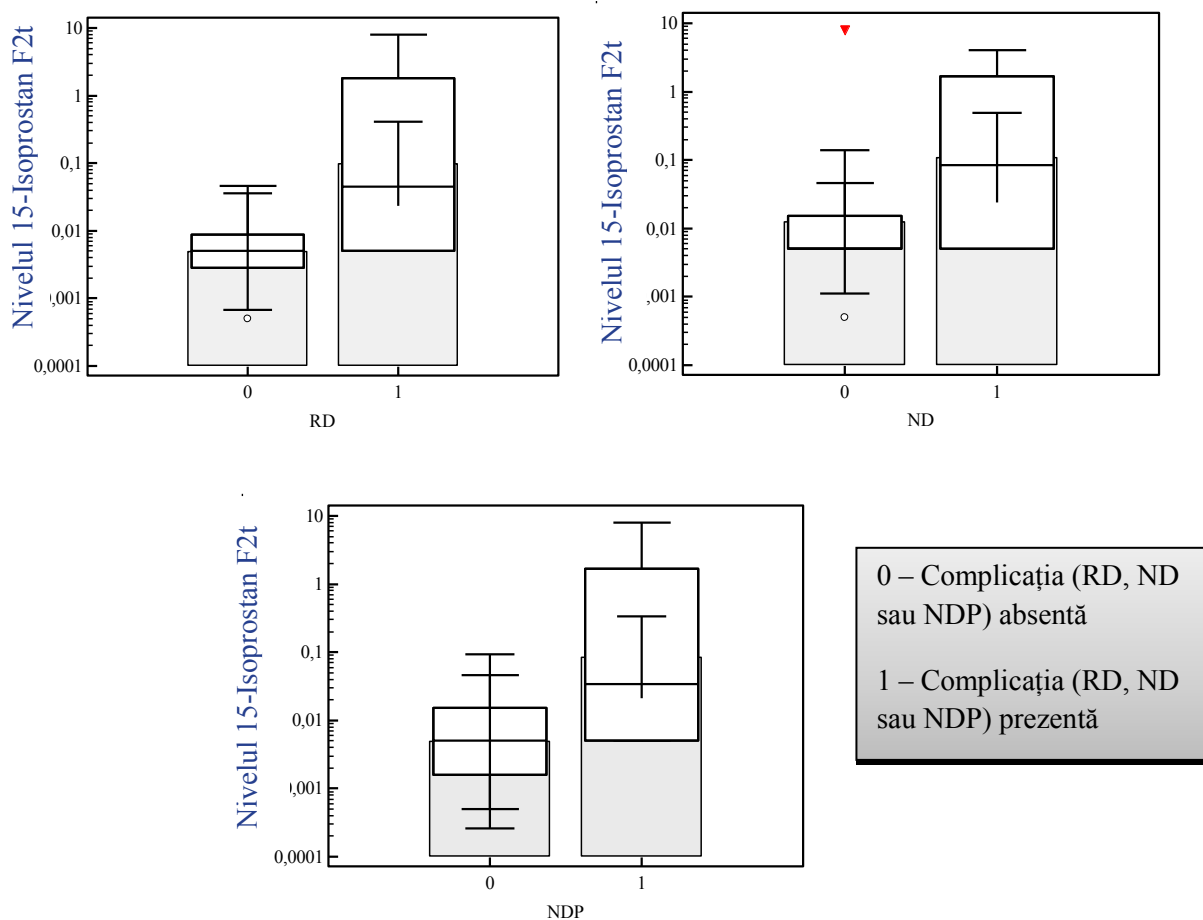


Fig. 4.4. Nivelul 15-Isoprostan F_{2t} în complicațiile microvasculare ale DZ.

În DZ tip 1 cu complicații microvasculare nivelul 15-Isoprostan F_{2t} este mai mare, probabil datorita efectului său vasoconstrictor, ceea ce încă o dată denotă importanța stresului oxidativ în apariția și progresarea complicațiilor diabetice.

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

Este cunoscut faptul că hormonii tiroidieni influențează sistemul nervos autonom [125]. Studiile precedente au demonstrat un dezechilibru simpatovagal cu scăderea acțiunii sistemului nervos simpatic și parasimpatic la pacienții cu hipotiroidie [126, 127]. Pe de altă parte, studiile au demonstrat că insuficiența hormonilor tiroidieni este asociată cu creșterea influenței sistemului nervos simpatic asupra sistemului cardiovascular autonom [128, 129]. De asemenea, hipotiroidia este asociată cu un risc crescut pentru PCV și mortalitate CV la pacienții cu nivele ridicate ale TSH, în particular la cei cu un TSH mai mare sau egal cu 10 mIU/L [130].

Mecanismele propuse pentru tulburări vegetative induse de afecțiunile tiroidiene includ creșterea nivelului de adrenalină plasmatică cu scăderea sensibilizării receptorului sau postreceptorului, un răspuns cronotrop scăzut la stimulare β -adrenergică sau sensibilitate adrenergică, creșterea hormonului de eliberare a tireotropinei (TRH), care influențează în mod direct fluxul simpatic, efect direct al hormonilor tiroidieni asupra inimii. Efectele metabolice ale hormonilor tiroidieni scăzuți pot conduce, de asemenea, la depunerea crescută a proteinelor în spațiul extracelular, drept rezultat la acumularea de apă în peretele miocardic, fibrozarea peretelui ventricular, toate conducând la creșterea repolarizării neomogene a ventriculului.

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.

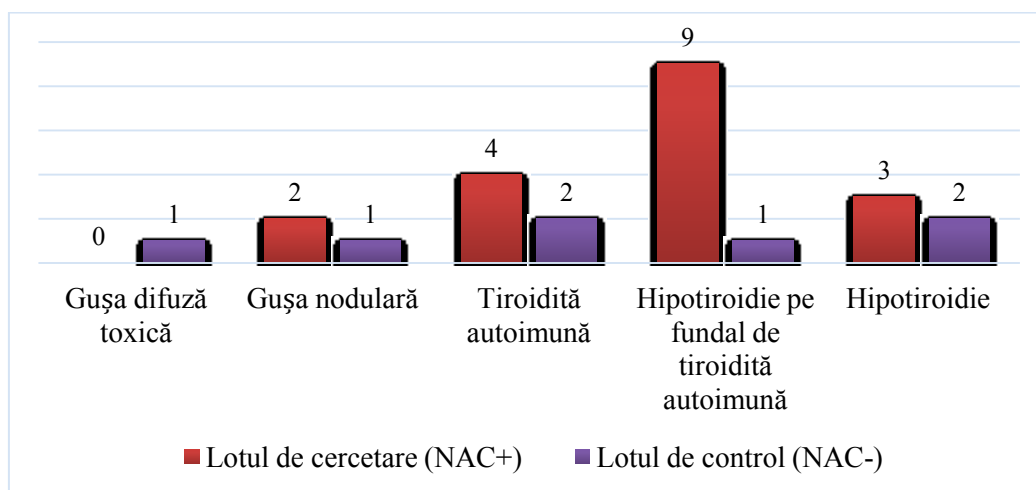


Fig. 4.5. Repartizarea patologiei tiroidiene în lotul de studiu (numărul persoanelor).

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.

Repartizarea persoanelor cu anamneză de patologie tiroidiană în lotul de cercetare este prezentată în Figura 4.5.

Conform datelor prezentate în Figura 4.5, în grupul cu NAC a predominat patologia tiroidiană autoimună la 13 persoane. Gușa 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 în baza rezultatelor a fost apreciată funcția tiroidiană în felul următor: 1) hipertiroidie cu $TSH \leq 0,17$ mlu/l; 2) eutiroidie cu valorile TSH cuprinse între 0,17 – 4,05 mlu/l; 3) hipotiroidie subclinică: $TSH > 4,05$ și $< 10,0$ mlu/l și 4) hipotiroidie clinic manifestă cu $TSH \geq 10$ mlu/l. Suplimentar, la 80 de pacienți a fost cercetată prezența anticorpilor antiperoxidază (AntiTPO) – marker al procesului autoimun tiroidian. Valorile AntiTPO până la 34 UI/ml au fost considerate ca negative, iar cele mai mari de 34 UI/ml, ca markeri ai procesului autoimun.

Tabelul 4.5. Nivelul hormonilor tiroidieni în lotul de studiu

	Lotul de cercetare			Lotul de control			P
	n	M	$\pm m$	n	M	$\pm m$	
TSH	32	2,5	0,4	45	1,54	0,21	$> 0,05$
$TSH > 4,05$ și $< 10,0$	12	5,6	0,4	0			$< 0,01$
$TSH \geq 10$ mlu/l	1	12,3		0			$> 0,05$
AntiTPO	40	139,6	55,3	40	36,9	13,6	$> 0,05$

În baza datelor din Tabelul 4.5 putem observa că pacienți cu hiperfuncția glandei tiroide nu au fost, iar hipotiroidia atât subclinică 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, însă au fost prezente corelații slabe între nivelul TSH și testele care reflectă funcția sistemului nervos simpatic, și anume: Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva ($r = 0,257$; $p < 0,05$) și Variația frecvenței cardiace la hiperpnee ($r = 0,263$; $p < 0,05$).

Conform rezultatelor studiului nostru, nu s-a apreciat legătura dintre patologia tiroidiană și prezența NAC. În literatura de specialitate s-a mai efectuat un studiu care, de asemenea, nu a

depistat legătura dintre NAC și patologia tiroidiană. Însă, s-a apreciat o legătură dintre nivelul hormonilor tiroidieni și afectarea sistemului nervos simpatic. În studiul [149] un predictor pentru NAC era FT4. La pacienții cu DZ tip 1 și NAC s-au apreciat valori normale și ușor crescute ale FT4, sugerând eventual un dezechilibru simpatovagal.

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

În materialul ce urmează ne-am propus să analizăm modificările monitorizării Holter-ECG 24 de ore la pacienții din lotul de studiu. Au fost analizați: intervalul QT și indicii variabilității ritmului cardiac în domeniul de timp și de frecvență (spectrală). Întrucât în literatura de specialitate sunt studii care confirmă modificările VRC în NAC, scopul nostru a fost de a efectua o analiză a parametrilor în funcție de gradul de severitate al NAC.

Inițial am analizat intervalul QTc (QTc med, QTc min, QTc max) obținut cu ajutorul înregistrării Holter-ECG 24 de ore (Tabelul 4.6). Criteriu pentru QTc prelungit a fost intervalul QTc > 440 ms.

Tabelul 4.6. Intervalul QT 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)
QTc med, ms	426,1±16,7	431,3±4,01	440,6±5,3	439,0±9,1
QTc min, ms	350,1±4,6	377,1±8,7*	398,3±5,2***	405,0±23,2*
QTc max, ms	438,0±16,7	478,4±18,4	508,3±13,5**	521,0±27,9*

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

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. În ceea ce privește intervalul QTc min, acesta s-a inclus în limitele normei. Intervalul QTc max a atins valori peste normă începând cu stadiul de NAC ușoară 478,4±18,4 ms vs 438,0±16,7 ms (grupul fără NAC), atingând 521,0±27,9 ms în stadiul avansat al NAC (p<0,05).

Am fost interesați să determinăm frecvența intervalului QTc prelungit în fiecare grup. Cu acest scop am analizat intervalul QTc > 440 ms în toate grupurile. Am obținut următoarele rezultate: intervalul QTc prelungit a fost 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. Deși prelungirea intervalului QTc în NAC a fost confirmată de mai mulți autori, mai există o ipoteză că intervalul QT alungit crește riscul pentru NAC [83, 176]. Studiul nostru a confirmat ipoteza că NAC conduce la intervalul QTc prelungit, care apare în stadiile avansate ale NAC, dar nu putem exclude și ipoteza opusă, bazându-ne pe datele obținute.

Ulterior am fost interesați să analizăm mai profund datele monitorizării Holter-ECG timp de 24 de ore la pacienții cu DZ tip 1, utilizând parametrii de timp și spectrali (Tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. 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

Subiecții cu NAC au prezentat valori mai mici ale parametrilor VRC, în comparație cu lotul martor (fără NAC), iar diferențe semnificative statistic s-au putut pune în evidență pentru SDNN, SDNNi, SDANN și rMSSD (în cadrul parametrilor de timp), LF și TP (în cadrul parametrilor de frecvență). În urma analizei indicatorilor parametrilor de timp s-a atras atenția asupra mediilor acestora, care scad nu doar la pacienții cu NAC, ci și odată cu progresarea severității NAC.

Astfel, 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 și

80,0±10,0 ms la cei cu NAC ușoară și severă, respectiv, cu semnificație statistică $p<0,05$. Media SDNNi a fost 50,4±6,4 ms în lotul de cercetare, 42,5±6,0 ms în NAC ușoară, 30,8±6,9 ms în NAC moderată și 25,5±4,0 ms în NAC severă.

Dintre indicatorii parametrilor de timp cel mai des utilizați sunt rMSSD și pNN50, fiind criterii specifice de activitate a sistemului nervos parasimpatic. Luând în considerare mecanismul patogenetic unde la prima etapă are loc denervarea parasimpatică, putem explica diferența dintre mediile rMSSD în grupul fără NAC 29,3±5,3 ms și 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 ($p>0,05$). Studiile precedente au demonstrat că reducerea parametrilor de timp ai VRC preced manifestările clinice ale NAC, corelându-le cu un prognostic negativ (Kitney et al., 1982; Pagani et al., 1988; Freeman et al., 1991) [115, 134, 135, 136]. Rata mortalității pacienților cu media deviației standard a frecvenței cardiace (SDNN) sub 50 ms a fost de 5 ori mai mare, comparativ cu cea a pacienților care prezentau valori ale SDNN peste 100 ms [158]. În studiul nostru 2 (5,3%) persoane din grupul cu NAC și niciuna din grupul fără NAC au prezentat un nivel al SDNN sub 50 ms. În cazul prezenței NAC s-au demonstrat corelații înalt semnificative între scăderea VRC și riscul crescut de mortalitate a pacienților cu DZ [158]. Studiul nostru a demonstrat reducerea indicilor parametrilor de timp ai VRC încă de la debutul NAC și progresarea odată cu agravarea severității.

Analiza spectrală a VRC a indicat o reducere a tuturor componentelor, atât a HF, care evidențiază disfuncția parasimpatică, cât și a LF, care caracterizează disfuncția sistemului simpatic la pacienții cu NAC. TP exprimă activitatea vegetativă generală și dacă în lotul fără NAC a constituit 5614,8±1471,5 ms², scăzând a ajuns la 591,8±282,8 ms² în NAC severă ($p<0,05$). HF a constituit 1567,4±498,8 ms² la pacienții fără NAC, 674,2±194,3 ms² la pacienții cu NAC ușoară, pe când în NAC severă acesta a atins valorile de 126,1±35,4 ms² ($p>0,05$).

În ceea ce privește LF, scăderea sa a fost aproape de două ori în NAC ușoară – 1832,8±564,9 ms² vs 3011,9±74,2 ms² (grupul fără NAC) și de nouă ori în NAC severă – 331,3±177,8 ms², date cu semnificație statistică $p<0,05$. În ceea ce privește raportul LF/HF, reflectă echilibrul dintre sistemul simpatic și parasimpatic, iar o valoare a sa superioară cifrei 3 exprimă predominanța sistemului nervos simpatic, nu s-au obținut diferențe semnificative statistic atât între grupurile cu NAC, cât și în cel fără NAC. Datele obținute de studiul nostru corespund cu datele din literatură [158, 167, 168]. Reducerea valorilor LF și HF s-a înregistrat încă de la stadiul asimptomatic al bolii, pe când raportul LF/HF a rămas practic neschimbat chiar și în

stadiul avansat al NAC. În literatură sunt și date contradictorii, în stadiul NAC avansat este redus și raportul LF/HF [169].

În ceea ce privește diferența indicilor VRC între cele două sexe în prezent există controverse, unele studii demonstrând că la femei există o dominantă vagală, acestea prezentând o activitate mai scăzută a sistemului vegetativ simpatic, în timp ce unele studii nu au putut stabili diferențe legate de sex prin analizarea VRC în domeniile de timp și spectrale [158]. Cele expuse ne-au motivat să analizăm parametrii de timp și spectrali între cele două sexe în ambele grupuri.

Tabelul 4.8. Parametrii VRC în funcție de sexul pacienților

Parametrul	Lotul de control n=38 (M±m)		Lotul de cercetare n=38 (M±m)	
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
SDNN (ms)	153±4,2	106,5±26,7	125,4±15,4	86,3±10,1
SDNNi (ms)	63,7±5,5	40,5±7,2	53,4±6,5	28,7±3,4
rMSSD (ms)	39,7±7,4	21,5±4,8	24,8±2,8	13,1±1,8
pNN50 (%)	13,9±5,2	4,2±2	14,7±10,9	4,6±3,7
SDANN (ms)	141±2,5	95,5±11,4	110,6±15,8	79,8±9,5
HF (ms ²)	2655,4±751,9	751,4±265,3	1076,5±257,2	296,4±94,5
LF (ms ²)	4823,1±826,5	1653,5±566,6	2849,5±814,9	741,2±220,8
LF/HF	2,2±0,7	2,2±0,3	2,7±0,2	2,3±0,3
TP (ms ²)	10083,1±2075,3	2989,3±1015,5	5020,8±2439,3	1401,9±443,1

Datele Tabelului 4.8 ne arată valori mai mari ale parametrilor de timp și spectrali la bărbații atât din grupul fără NAC, cât și la cei din grupul cu NAC. Parametrii de timp în grupul fără NAC au constituit: SDNN – 153±4,2 ms la bărbați vs 106,5±26,7 ms la femei ($p<0,05$); SDNNi – 63,7±5,5 ms vs 40,5±7,2 ms respectiv ($p>0,05$); rMSSD – 39,7±7,4 ms vs 21,5±4,8 ms ($p>0,05$); pNN50 – 13,9±5,2% vs 4,2±2% ($p>0,05$) și SDANN – 141±2,5 ms vs 95,5±11,4 ms ($p<0,05$). În grupul cu NAC parametrii de timp între sexe s-au egalat cu: SDNN – 125,4±15,4 ms la bărbați vs 86,3±10,1 ms la femei ($p<0,05$); SDNNi – 53,4±6,5 ms vs 28,7±3,4 ms respectiv ($p<0,01$); rMSSD – 24,8±2,8 ms vs 13,1±1,8 ms ($p<0,01$); pNN50 – 14,7±10,9 % vs 4,6±3,7% ($p>0,05$) și SDANN – 110,6±15,8 ms vs 79,8±9,5 ms ($p>0,05$). Valorile parametrilor spectrali în grupul fără NAC au fost următoarele: HF – 2655,4±751,9 ms² la bărbați vs 751,4±265,3 ms² la femei ($p<0,05$); LF – 4823,1±826,5 ms² vs 1653,5±566,6 ms², respectiv ($p<0,05$); TP – 10083,1±2075,3 ms² vs 2989,3±1015,5 ms² ($p<0,05$) și doar nivelul raportului echilibrului dintre

sistemul simpatic și parasimpatic a fost același între ambele sexe – 2,2, însă statistic nesemnificativ ($p>0,05$). Repartizarea parametrilor spectrali în grupul cu NAC a fost următoarea: HF – $1076,5\pm257,2 \text{ ms}^2$ la bărbați vs $296,4\pm94,5 \text{ ms}^2$ la femei ($p<0,01$); LF – $2849,5\pm814,9 \text{ ms}^2$ vs $741,2\pm220,8 \text{ ms}^2$, respectiv ($p<0,01$); TP – $5020,8\pm2439,3 \text{ ms}^2$ vs $1401,9\pm443,1 \text{ ms}^2$ ($p<0,05$), iar raportul LF/HF – $2,7\pm0,2$ la bărbați vs $2,3\pm0,3$ la femei ($p>0,05$). Putem concluziona că atât activitatea sistemului autonom simpatic, cât și a celui parasimpatic este mai redusă la sexul feminin în ambele grupuri de studiu.

VRC este influențată de numeroși factori, cum ar fi stresul, emoțiile, durerea, vârsta pacienților. Astfel, se reduce activitatea sistemului nervos autonom odată cu înaintarea în vârstă. Mai mult decât atât, VRC fluctuează în raport cu ritmul circadian, așa încât pe parcursul zilei componentele LF și VLF sunt dominante, în timp ce noaptea domină activitatea vagală, componenta HF devenind astfel dominantă [158]. Ulterior am analizat parametrii spectrali în funcție de ritmul circadian (diurn/nocturn).

Tabelul 4.9. Parametrii spectrali VRC în funcție de ritmul circadian

Parametrii evaluați	Lotul de control n=38 (M±m)	Lotul de cercetare n=38 (M±m)	p
LF diurn (ms^2)	3011,9±74,2	1296,1±335,7	<0,001
LF nocturn (ms^2)	3172,8±1011,2	1481±482	<0,001
HF diurn (ms^2)	1567,4±498,8	501±123,2	<0,001
HF nocturn (ms^2)	2564,1±872,4	727,6±239,1	<0,001
LF/HF diurn	2,2±0,3	2,4±0,2	>0,05
LF/HF nocturn	1,4±0,2	2,3±0,3	<0,001
TP diurn (ms^2)	5614,8±1471,5	2125,7±665,6	<0,001
TP nocturn (ms^2)	6852,1±2138,2	2791,3±898,2	<0,001

Astfel, în Tabelul 4.9 s-au apreciat valori crescute ale parametrilor spectrali LF, HF, TP nocturni versus diurni în ambele grupuri. LF nocturn în grupul fără NAC a constituit $3172,8\pm1011,2 \text{ ms}^2$ vs $3011,9\pm74,2 \text{ ms}^2$ LF diurn și $1481\pm482 \text{ ms}^2$ vs $1296,1\pm335,7 \text{ ms}^2$ respectiv, însă fără semnificație statistică ($p>0,05$). În ceea ce privește valorile medii ale HF, acestea au constituit în grupul fără NAC nocturn $2564,1\pm872,4 \text{ ms}^2$ vs $1567,4\pm498,8 \text{ ms}^2$ diurn ($p<0,05$) și $727,6\pm239,1 \text{ ms}^2$ vs $501\pm123,2 \text{ ms}^2$, respectiv, în grupul cu NAC ($p>0,05$).

TP nocturn a fost $6852,1 \pm 2138,2 \text{ ms}^2$ vs diurn $5614,8 \pm 1471,5 \text{ ms}^2$ în NAC absentă și $2791,3 \pm 898,2 \text{ ms}^2$ vs $2125,7 \pm 665,6 \text{ ms}^2$, respectiv, în NAC prezentă ($p > 0,05$). Aceasta denotă o predominare nocturnă a sistemului nervos atât simpatic, cât și parasimpatic la pacienții cu DZ tip 1. Cu toate că s-au apreciat valori nocturne crescute ale parametrilor spectrali, totuși, în grupul cu NAC au fost semnificativ scăzute atât valorile nocturne, cât și cele diurne. Doar raportul LF/HF nocturn a fost mai mic vs cel diurn în ambele grupuri.

Studiul nostru a demonstrat existența unor corelații invers proporționale, statistic semnificative dintre durata DZ și SDNN ($r = -0,406$; $p < 0,05$), rMSSD ($r = -0,472$; $p < 0,05$), LF ($r = -0,523$; $p < 0,01$) și HF ($r = -0,450$; $p < 0,05$).

Astfel, cu ajutorul înregistrării VRC pe durata a 24 de ore, NAC poate fi evaluată încă din stadiul de debut și clinic asimptomatic. Rezultatele studiului au demonstrat importanța monitorizării Holter-ECG 24 de ore în evaluarea parametrilor variabilității ritmului cardiac din neuropatia autonomă cardiacă.

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

Diabetul zaharat este un factor de risc important pentru ateroscleroză și complicațiile acesteia, fiind mai puțin cunoscut faptul că el reprezintă un factor de risc independent pentru insuficiența cardiacă [132]. Proporțiile epidemice ale diabetului zaharat și faptul că 60% din mortalitatea diabeticilor este determinată de patologia cardiovasculară, predominant de insuficiența cardiacă, reprezentând o importantă problemă de sănătate publică, au impus necesitatea studiilor etiopatogenice în acest domeniu. Afectarea cardiovasculară la pacientul diabetic se poate manifesta sub următoarele forme: boală cardiacă ischemică, cu prevalență de 2-3 ori mai mare decât în populația generală, hipertensiune arterială, afecțiune care are o prevalență de 3 ori mai mare, cardiomiopatie diabetică, adesea latentă clinic, dar care prin metode imagistice moderne poate fi identificată la un procent semnificativ de pacienți, și insuficiență cardiacă, reprezentând consecința finală a suferinței cardiace [133]. Termenul de cardiomiopatie diabetică (CMD) a fost folosit prima dată în 1972 de către Rubler și col., care au descris patru pacienți diabetici cu insuficiență cardiacă, fără dovezi de stenoze coronariene, hipertensiune arterială, fără patologie valvulară sau congenitală cardiacă [132]. Inițial au existat controverse, dar, treptat, au apărut dovezi epidemiologice, clinice și de laborator care susțin existența acestei entități distincte, care au dezvăluit mecanismele biochimice și fiziopatologice implicate. Deși diabeticii au un risc crescut de modificări structurale și funcționale cardiace datorate complicațiilor vasculare, conceptul de CMD sugerează o afectare directă a miocardului [132].

Cardiomiopatia diabetică îmbracă clinic aspecte variate, de la asimptomatic până la insuficiență cardiacă, și ecocardiografic se poate manifesta polimorf, sub forma hipertrofiei ventriculare stângi izolate, sau ca disfuncție sistolică longitudinală izolată, disfuncție diastolică sau disfuncție sistolică și diastolică severă, cu aspect de cardiomiopatie dilatativă [133].

Am considerat, astfel, motivat să efectuăm o evaluare mai desfășurată a sistemului cardiovascular la pacienții cu și fără NAC, care a inclus examinarea clinică, evaluările paraclinice prin ECG și ECHO-cord și aprecierea NT-proBNP.

La examinarea clinică a lotului de studiu un număr sporit de pacienți au prezentat acuze cardiace cu diferit grad de manifestare. Dintre nosologiile cardiovasculare a fost prezentă HTA gr. I în 9,6% din cazuri, HTA gr. II în 13,3% și HTA gr. III în 8,4% cazuri, dintre care HTA gr. II și 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.

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

Datele Ecocardiografiei sunt redate în Tabelul 4.10.

Tabelul 4.10. Rezultatele Ecocardiografiei în loturile cercetate

Parametrul	Lotul de control ($M \pm m$)	Lotul de cercetare ($M \pm m$)	p
PPVS, mm	$8,3 \pm 0,3$	$9,2 \pm 0,3$	$>0,05$
SIV, mm	$9,1 \pm 0,3$	$10,0 \pm 0,2$	$>0,05$
FE, %	$67,7 \pm 4,3$	$67,2 \pm 1,1$	$>0,05$
DTSVS, mm	$29 \pm 2,1$	$27,6 \pm 1,2$	$<0,001$
DTDVS, mm	$45 \pm 2,3$	$47,9 \pm 1,3$	$<0,001$

La pacienții din loturile studiate nu s-a apreciat prezența disfuncției sistolice a VS (nu s-au obținut valori scăzute ale FE ($< 50\%$), deși media a fost mai mică în lotul de cercetare – $67,2 \pm 1,1\%$ vs lotul de control $67,7 \pm 4,3\%$, însă fără semnificație statistică ($p > 0,05$).

Actualmente este demonstrat rolul incontestabil al peptidelor natriuretice ca biomarker al disfuncției ventriculului stâng. În studiu am efectuat dozarea NT-proBNP. În urma analizei valorilor NT-proBNP s-au apreciat următoarele rezultate (Figura 4.6)

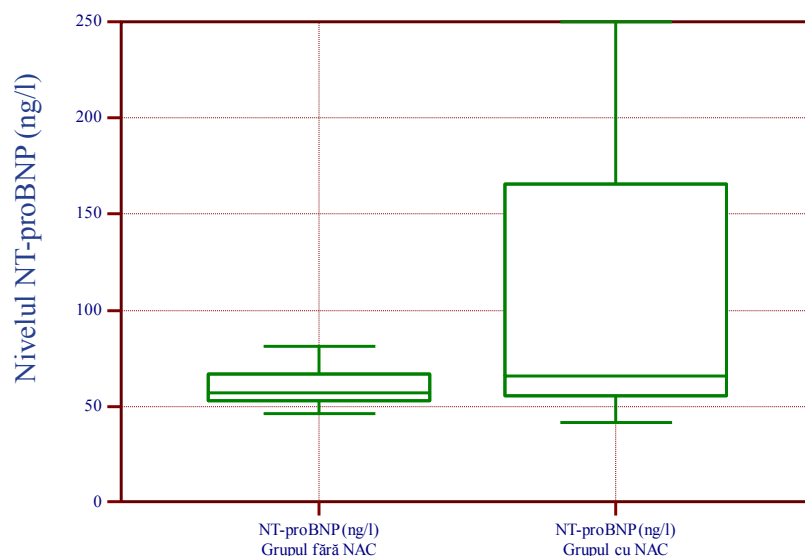


Figura 4.6. Aprecierea valorilor NT-proBNP în lotul de studiu.

Conform datelor Figurii 4.6, s-au obținut valori medii ale NT-proBNP egale cu $60,3 \pm 5,8$ ng/l (intervale variaționale 46,5-81,5 ng/l) în grupul fără NAC vs $110,4 \pm 20,2$ ng/l cu intervale variaționale 41,9-250 ng/l în grupul cu NAC cu semnificație statistică ($p < 0,05$). Valori ale NT-proBNP ridicate peste normă s-au apreciat în 29,4% din cazuri cu NAC vs 0% din cazuri fără NAC. S-a obținut o corelație statistic semnificativă dintre nivelul NT-proBNP și dimensiunile PPVS ($r = 0,554$; $p < 0,05$). Corelații dintre nivelul NT-proBNP și parametrii variabilității ritmului cardiac (monitorizării Holter-ECG 24 de ore) nu s-au obținut.

În studiul prezentat nu s-au obținut corelații între valorile NT-proBNP și severitatea disfuncției sistolice a VS, deoarece în grupurile de studiu nu s-au apreciat disfuncții sistolice ale VS. Însă, NT-proBNP are valoare prognostică, ceea ce ne-a permis depistarea precoce a pacienților cu risc crescut pentru insuficiență cardiacă.

Factorul atrial natriuretic crește odată cu trecerea de la IC cu funcție sistolică păstrată asimptomatică la IC clinic manifestă [93]. Are un rol important în diferențierea bolnavilor cu insuficiență cardiacă față de cei fără insuficiență cardiacă, dar nu face diferență între pacienții cu insuficiență cardiacă cu funcție sistolică păstrată și cei cu funcție sistolică alterată. Totuși, studiile au arătat o concentrație mai redusă a BNP, NT-proBNP-lui la pacienții cu IC și FE păstrată, comparativ cu cei cu FE alterată. Dozarea peptizilor natriuretici este importantă în cazul pacienților care prezintă comorbidități asociate ce se pot manifesta prin simptome asemănătoare celor din insuficiența cardiacă, fără ca pacientul să prezinte, de fapt, insuficiență de pompă [93].

Studiile recente au arătat că NT-proBNP este puternic asociat cu risc de PCV, atât la pacienții cu risc crescut de PCV, cât și în populația generală [40, 105]. Diabetul zaharat este

asociat cu un risc crescut de complicații cardiovasculare, care nu pot fi justificate în totalitate de factorii de risc convenționali. Totodată, informație mai puțin cunoscută este cu privire la rolul potențial al NT-proBNP în calitate de biomarker pentru complicațiile micro- și macrovasculare în DZ tip 1. Un studiu prospectiv a arătat că nivelul NT-proBNP este crescut la pacienții cu DZ tip 1 și nefropatie diabetică și că NT-proBNP este un predictor independent pentru mortalitatea globală și cardiovasculară crescută la acești pacienți [48]. Astfel, rămâne neclar dacă este NT-proBNP un marker al complicațiilor microvasculare precoce ale DZ. Totuși, această ipoteză este susținută de observația că hipoxia celulară care joacă un rol important în patogenia microangiopatiei diabetice este, de asemenea, un inductor puternic al NT-proBNP în cardiomiocite [49]. Mai mult decât atât, nivelurile circulante de citokine inflamatorii în DZ tip 1 sunt independent asociate cu complicațiile vasculare, iar studiile recente au arătat că producerea cardiacă a NT-proBNP este modulată de factorul de necroză tumorală alfa atât în vitro, cât și în vivo [50, 51].

Reieșind din cele expuse, am evaluat nivelul peptidului natriuretic în complicațiile microvasculare ale DZ tip 1. Astfel, media NT-proBNP la persoanele DZ tip 1 și RD a constituit $106,8 \pm 19,3$ ng/l vs $63,8 \pm 6$ ng/l la cei cu DZ tip 1 fără RD ($p > 0,05$).

În ceea ce privește ND, mediile s-au repartizat astfel: $116,5 \pm 22,5$ ng/l în prezența ND vs $61,4 \pm 3,4$ ng/l în absența ND, fără semnificație statistică ($p > 0,05$).

Un nivel mai mare al NT-proBNP s-a apreciat și în prezența NDP $104,4 \pm 18,4$ ng/l vs $64,5 \pm 8,5$ ng/l în absența NDP ($p > 0,05$).

În studiul dat au fost apreciate valori mai mari ale NT-proBNP la persoanele cu DZ tip 1 și complicații microvasculare, însă fără semnificație statistică. De asemenea, nu s-au apreciat corelații dintre nivelul NT-proBNP și prezența RD ($r = 0,222$; $p > 0,05$), ND ($r = 0,341$; $p > 0,05$) și NDP ($r = 0,185$; $p > 0,05$).

4.3. Concluzii la capitolul 4

1. În studiu s-a demonstrat o creștere a riscului pentru apariția neuropatiei autonome cardiace cu 88,2% odată cu creșterea nivelului HbA1c, microalbuminuriei, colesterolului și intervalului QTd.
2. Deși nu au fost demonstrate corelații între prezența neuropatiei autonome cardiace și nivelul hormonilor tiroidieni, s-a apreciat prezența hipotiroidiei atât subclinice, cât și clinic manifeste doar în grupul pacienților cu neuropatie autonomă cardiacă.

3. Datele cercetării au evidențiat prezența valorilor parametrilor variabilității ritmului cardiac mai mici la pacienții cu NAC, iar diferențe semnificative statistice s-au apreciat pentru SDNN, SDNNi, SDANN și rMSSD (în cadrul parametrilor de timp) și LF și TP (în cadrul parametrilor de frecvență). În urma analizei indicatorilor parametrilor de timp și de frecvență s-a constatat că mediile acestora scad odată cu progresarea severității NAC.
4. S-au obținut valori medii ale NT-proBNP crescute în grupul cu NAC $110,4 \pm 20,2$ ng/l, comparativ cu $60,3 \pm 5,8$ ng/l în grupul fără NAC. Valori ale NT-proBNP ridicate peste normă s-au apreciat în 29,4% din cazuri cu NAC vs 0% din cazuri fără NAC. În studiul prezentat nu s-au obținut corelații între valorile NT-proBNP și severitatea disfuncției sistolice a VS.
5. S-a apreciat un nivel crescut de 15-Isoprostan F_{2t} nu doar în prezența NAC $1,2 \pm 2,1$ ng/ml, dar și în complicațiile microvasculare cronice ale DZ tip 1: retinopatie diabetică $1,2 \pm 0,5$ ng/ml, nefropatie diabetică $0,97 \pm 0,32$ ng/ml și neuropatie diabetică periferică $1,18 \pm 0,4$ ng/ml. De asemenea, nivelul 15-Isoprostan F_{2t} crește odată cu progresarea severității NAC (în NAC ușoară – $0,07 \pm 0,05$ ng/ml, în NAC moderată – $0,5 \pm 0,3$ ng/ml și în NAC severă – $2,3 \pm 1,2$ ng/ml).

SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Incidența diabetului zaharat este în continuă creștere în întreaga lume [2, 3]. În Republica Moldova prevalența diabetului zaharat este de 7,7%, iar mortalitatea în 2015 a constituit 3659 de persoane [3]. DZ este asociat cu un număr mare de complicații cronice al căror rezultat final este reducerea duratei și calității vieții și mortalitatea prematură, reprezentând a cincea cauză de deces la nivel mondial [4, 160]. Frecvent, pacienții diabetici prezintă alterări ale echilibrului sistemului nervos autonom. Neuropatia autonomă cardiacă este o complicație cronică a DZ și una dintre cele mai importante forme ale neuropatiei autonome diabetice din cauza evoluției și impactului său asupra calității vieții [13]. Infarctele miocardice nedureroase, ischemia miocardică silențioasă, moartea subită și creșterea mortalității sunt considerate consecințele NAC [97]. Aprofundarea cunoștințelor în etiopatogenie, importanța clinică și prognostică a NAC au fost posibile în ultimele 4 decenii, odată cu utilizarea pe scară largă a unei baterii de teste de diagnostic propuse de Ewing și Clark [79, 81]. Aceste teste au o sensibilitate și specificitate sporită pentru diagnosticarea neuropatiei autonome cardiace [79, 81]. Dezavantajul lor constă în faptul că ele necesită personal competent și nu sunt disponibile în practica generală. O altă metodă de diagnosticare a neuropatiei autonome cardiace este aplicarea monitorizării Holter-ECG 24 de ore, pentru aprecierea variabilității ritmului cardiac. Însă, metoda dată este costisitoare și necesită utilaj special. Cercetările în domeniul NAC continuă și joacă un rol important în diagnosticul și evoluția sa. Totodată, multe întrebări rămân încă fără răspuns: mecanismele patogenice implicate, manifestările clinice specifice, factorii de risc care conduc la apariția, dar și la progresarea NAC, metodele de diagnostic și tratament.

În lucrarea dată ne-am propus o cercetare complexă clinico-paraclinică a pacienților cu neuropatie autonomă cardiacă și diabet zaharat tip 1, în funcție de severitatea NAC, cu evidențierea factorilor de risc, manifestărilor clinice, valorificând metodele de diagnostic și screening și implicarea metabolismului glucidic, lipidic, stresului oxidativ în patogenia și progresarea sa.

Realizarea studiului a fost efectuată în baza obiectivelor propuse:

- Evaluarea particularităților clinice ale neuropatiei autonome cardiace.
- Identificarea factorilor de risc și predictorilor clinico-evolutivi ai neuropatiei autonome cardiace.
- Estimarea impactului neuropatiei autonome cardiace asupra parametrilor variabilității ritmului cardiac.

- Elucidarea relației dintre parametrii metabolici și markerul stresului oxidativ (15-Isoprostan F_{2t}) în neuropatia autonomă cardiacă.
- Examinarea modificărilor funcționale ale ventriculului stâng în neuropatia autonomă cardiacă.

Analiza comparativă a particularităților clino-paraclinice ale NAC a fost realizată pe un lot de 160 de pacienți cu DZ tip 1, divizați în două grupuri cu număr egal, 80 de pacienți lotul I de cercetare (NAC prezentă) și 80 de pacienți lotul II de control (NAC absentă). Diagnosticul și severitatea NAC au fost stabilite în baza rezultatelor testelor funcției vegetative cardiace. 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 ușoară; 2) pacienți cu NAC moderată; 3) pacienți cu NAC severă.

Loturile evaluate erau comparabile după gender: lotul I a inclus 23 (28,7%) de pacienți de sex masculin și 57 (71,3%) de pacienți de sex feminin, iar în lotul II au fost 31 (38,7%) de pacienți de sex masculin și 49 (61,3%) de pacienți de sex feminin. În lotul de cercetare s-a evidențiat prevalarea sexului feminin atât în prezența cât și în severitatea NAC (în NAC severă prevalența a constituit 23,3% la femei vs 6,9% la bărbați). Datele din literatură sunt controversate, în studiul EURODIAB nu au fost diferențe de prevalență a NAC între femei și bărbați (37% vs 35%), totuși studiile ACCORD și Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study au demonstrat o prevalență a NAC mai mare la femei decât la bărbați, de asemenea, studiul ACCORD a arătat și o prevalență mai mare a NAC moderate și severe la femei vs bărbați [2, 11, 27, 149].

Am constatat vârsta medie a pacienților ($33,9 \pm 1,7$ ani pentru lotul I și $25,9 \pm 1,0$ ani pentru lotul II) și durata medie a DZ tip 1 ($15,9 \pm 1,2$ ani pentru lotul I și $5,9 \pm 0,9$ ani pentru lotul II) mai mare în lotul de cercetare. De asemenea, odată cu creșterea vârstei pacienților și duratei DZ tip 1 progresează severitatea NAC. Datele studiilor mari confirmă, că prevalența NAC crește odată cu vârsta și durata DZ tip 1 [2, 25, 27, 34]. Luând în considerare debutul DZ tip 1 din fragedă copilărie sau adolescență, am luat în calcul și vârsta de debut a DZ tip 1 în loturile cercetate. Aceasta a constituit $17,8 \pm 1,2$ ani pentru lotul I și $20,1 \pm 1,3$ ani pentru lotul II, însă fără semnificație statistică și reflectare în alte studii.

Analiza manifestărilor clinice a inclus cele caracteristice pentru NAC (palpitații cardiace, hipotensiune ortostatică, scăderea toleranței la efort fizic și sincope), legate de gradul de compensare glicemic (transpirații, polidipsie, poliurie, xerostomie, salturi tensionale) și cele generale (cefalea, vertijuri, astenie generală, iritabilitate). Cele mai frecvente manifestări în toate grupele au fost: cefalee – 71,6% și astenia generală – 76,6%. Palpitațiile cardiace au fost

prezente la 68,5% dintre persoanele din lotul de cercetare ($p < 0,05$), scăderii toleranței la efort i-au revenit 57,5% din cazurile cu NAC ($p < 0,05$), fiind urmată de hipotensiunea ortostatică în 23,7% din cazurile cu NAC ($p > 0,05$), iar sincopelile au fost prezente doar în grupul cu NAC la 12,5% dintre persoane ($p < 0,001$). Din păcate, NAC rămâne mult timp asimptomatic și cel mai des poate fi diagnosticat cu ajutorul testelor funcției vegetative cardiace [42]. Datele studiului [34] au arătat că numai 25% dintre pacienții cu NAC au prezentat manifestări clinice specifice pentru NAC. Din cauza evoluției sale, am analizat manifestările clinice în funcție de severitatea NAC, atribuind manifestările din NAC ușoară debutului bolii, iar din NAC severă, stadiilor avansate. Astfel, palpitațiile cardiace au fost prezente în 90,2% din cazurile cu NAC severă vs 43,3% cu NAC ușoară, ceea ce confirmă faptul că tahicardia de repaus este un simptom caracteristic pacienților diabetici cu NAC avansată, iar după prevalența sa crescută în NAC ușoară este prima manifestare clinică a NAC. Un alt simptom caracteristic stadiilor avansate este hipotensiunea ortostatică, care apare la 13,3% dintre pacienții cu NAC ușoară și la 42,8% dintre pacienții cu NAC severă. Aceasta din urmă poate fi însoțită de vertijuri și stări presincopale. În studiul dat 28,6% dintre pacienții cu NAC severă au prezentat sincopel și niciun pacient cu NAC ușoară. De asemenea, la pacienții cu NAC severă se intensifică scăderea toleranței la efort în 81% din cazuri și TA la efort, manifestată prin salturi tensionale la 90,5% dintre pacienți ($p < 0,001$). Rezultatele prezentate denotă că printre primele manifestări ale NAC apar palpitații cardiace, iar odată cu progresarea NAC apare hipotensiunea ortostatică, scăderea toleranței la efort fizic și sincopelile, datele confirmate în studii [2, 42].

În studiu au fost evaluate manifestările clinice după gender și severitatea NAC, date care lipsesc în literatură. Frecvența palpitațiilor cardiace în NAC ușoară are o incidență mai mare la femei (20,4% vs 12,9%), iar odată cu progresarea bolii, tabloul clinic se inversează (100% la bărbați vs 88,9% la femei). La debutul NAC hipotensiunea ortostatică și scăderea toleranței la efort au fost mai frecvente la bărbați – 30% și, respectiv – 60% vs femei – 5% și 15%, iar în stadiul avansat al NAC hipotensiunea ortostatică și sincopelile au fost prezente în exclusivitate la femei (50% vs 0% din cazuri și 33,3% vs 0% din cazuri, respectiv). Studiul a arătat că manifestările clinice legate de NAC au apărut mai devreme în evoluția bolii la sexul masculin, însă au fost mai severe, având o frecvență mai mare a sincopelor și hipotensiunii ortostatice la sexul feminin.

Factorii de risc pentru NAC sunt analizați în mai multe studii [2, 25, 149]. EURODIAB IDDM Complications Study a arătat corelații importante între prezența neuropatiei autonome și vârstă, durată DZ, HbA1c, prezența retinopatiei, microalbuminurie, hipoglicemii severe, cetoacidoză, tabagism, TA diastolică, scăderea HDL-colesterolului, raportul colesterol

total/HDL-colesterol și trigliceride [25]. O meta-analiză a factorilor de risc, care a inclus 882 de studii, a arătat că vârsta, durata DZ, IMC, nivelul HbA1c, trigliceridelor serice, microalbuminuriei, retinopatia proliferativă, HTA și TAs sunt factori de risc pentru NAC [166]. Ne-am propus evaluarea factorilor de risc pentru NAC incluzând vârsta pacienților, sexul, durata DZ tip 1, tabagismul, cetoacidoze severe (care au necesitat spitalizare), frecvența hipoglicemiilor, IMC, valorile TAs și TAd, nivelul HbA1c, colesterolului și trigliceridelor și prezența altor complicații diabetice microvasculare cronice. Astfel, în studiul nostru au fost identificați următorii factori de risc pentru NAC: tabagismul (RR=4,2, 95% CI 1,8-9,6, $p<0,05$), hipoglicemiile frecvente (mai mult decât o dată/lună) (RR=2,2, 95% CI 1,48-3,34, $p<0,001$), cetoacidoza severă (RR=1,9, 95% CI 1,25-2,79, $p<0,01$), TA sistolică > 120 mmHg (RR=11, 95% CI 4,14-29,17, $p<0,001$) și cea diastolică > 80 mmHg (RR=10, 95% CI 3,18-31,4, $p<0,001$) și HbA1c $> 7,5\%$ (RR=1,3, 95% CI 1,01-1,74, $p<0,05$). În ceea ce privește vârsta și durata DZ tip 1, studiul nostru a demonstrat o corelație puternică cu prezența și severitatea NAC. Deși în lotul de cercetare a predominat sexul feminin, acesta nu constituie un factor de risc pentru NAC. Meta-analiza [166] a demonstrat că riscul de a face NAC este egal la femei și bărbați.

Controversate sunt și rezultatele studiilor în ceea ce privește tabagismul. Studiul [28] nu a confirmat corelația dintre tabagism și NAC, pe când studiul (Voulgari et al., 2011) [29] a arătat o asociere a tabagismului cu NAC atât în DZ tip 1, cât și în DZ tip 2. Aceasta poate fi cauzată de efectul tabagismului care este înlocuit de influența altor factori metabolici.

În conformitate cu literatura de specialitate, există o legătură strânsă între NAC și prezența hipoglicemiilor [156]. Unii autori consideră că NAC conduce la hipoglicemii severe [151], alții viceversa [153]. De asemenea, există o asociere semnificativă a nivelului HbA1c cu dezvoltarea NAC, date confirmate de majoritatea studiilor mari [2, 25, 149]. A fost demonstrat că, cu cât mai mare este durata DZ și nivelul HbA1c, cu atât mai crescut este riscul de a dezvolta NAC [166]. Acest lucru este în concordanță cu ipoteza precum că în patogenia NAC este în primul rând responsabil controlul glicemic. Aceasta înseamnă că durata DZ și controlul glicemic sunt factori importanți în determinarea posibilității de a dezvolta NAC [166]. Alți factori importanți confirmați de studiul nostru sunt valorile TA atât sistolice, cât și diastolice.

Studiul nostru nu a arătat o legătură între valorile IMC, CA și NAC în DZ tip 1, deși s-au apreciat nivele mai mari ale IMC și CA în lotul de cercetare. De asemenea, nivelul lor crește odată cu progresarea severității NAC. În studiu s-a apreciat un IMC mai mare de 30 kg/m^2 , atât în lotul de cercetare, cât și în lotul de control, iar obezitatea abdominală a fost prezentă doar la persoane de sex feminin: o (2,5%) persoană în grupul fără NAC și una (2,5%) cu NAC ușoară, 3

(3,7%) cu NAC moderată și 4 (5%) cu NAC severă. Datele corespund cu cele din literatură [104, 157].

În studiu am identificat predictorii clinici pentru apariția și severitatea NAC. În baza acestor rezultate au fost elaborate două metode de apreciere a riscului pentru instalarea NAC și de apreciere a riscului pentru NAC severă [174, 175]. Aceste metode bazate pe formula de calcul matematică sunt simple, eficiente și ieftine, și pot fi aplicate pacienților cu DZ tip 1, pentru aprecierea grupelor de risc atât pentru prezența NAC, cât și pentru severitatea NAC. Astfel, la pacienții din studiul nostru s-a observat creșterea riscului pentru instalarea NAC odată cu creșterea duratei DZ tip 1, prezenței cetoacidozelor în anamneză și progresarea nefropatiei diabetice. Analiza discriminantă utilizând aceste 3 variabile permite prognosticarea corectă a apariției NAC în 85,45%, iar absența în 92,86% din cazuri [174]. Factorii predispozanți pentru severitatea NAC sunt scăderea acuității vizuale, prezența dispneei de efort, transpirațiilor, iritabilității, hipotensiunii ortostatice și cefaleei [175]. Analiza discriminantă, folosind aceste 8 variabile, permite diagnosticarea NAC avansate în 91,18%, iar absența în 89,8% din cazuri. În literatura de specialitate mai există un scor, elaborat de Xiaoli G. et al. (2014), bazat pe vârsta pacienților, IMC, prezența HTA și tahicardiei de repaus [150].

Cu ajutorul înregistrării Holter-ECG 24 de ore am analizat intervalul QTc și variabilitatea ritmului cardiac în ambele loturi, dar și în funcție de severitatea NAC. Conform ghidului pe NAC din 2011, nu sunt criterii unanime de diagnostic ale NAC, fiind suficient un test funcțional pozitiv din două sau trei teste funcționale bazate pe variația frecvenței cardiace pentru a stabili diagnosticul preventiv de NAC [14]. În studiu am utilizat toate 5 teste funcționale, în primul rând pentru stabilirea diagnosticului de NAC, dar și a severității acesteia. Cunoscând severitatea NAC cu ajutorul testelor funcției vegetative cardiace, am putut compara rezultatele monitorizării Holter-ECG 24 de ore obținute. Subiecții din lotul de cercetare au prezentat valori mai mici ale parametrilor VRC, în comparație cu lotul martor, iar diferențe semnificative statistic s-au obținut pentru SDNN, SDNNi, SDANN și rMSSD (în cadrul parametrilor de timp), LF și TP (în cadrul parametrilor de frecvență). De asemenea, s-a înregistrat scăderea mediilor parametrilor de timp odată cu progresarea severității NAC. Este cunoscut faptul că cel mai sensibil indicator al VRC cu posibilitate de prognostic este SDNN, media căruia a constituit $126,4 \pm 11,9$ ms în grupul fără NAC vs $117,4 \pm 15,2$ ms și $80,0 \pm 10,0$ ms la cei cu NAC ușoară și severă respectiv, cu semnificație statistică $p < 0,05$. Dintre indicatorii parametrilor de timp cel mai des sunt utilizați rMSSD și 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 $29,3 \pm 5,3$ ms și în grupul cu NAC

ușoară $19,2 \pm 2,9$ ms ($p > 0,05$), ulterior scăderea mediei progresând până la $11,3 \pm 1,8$ în NAC severă. În ceea ce privește pNN50, media sa scade de la $8,4 \pm 3,0\%$ (în grupul fără NAC) până la $0,15 \pm 0,1\%$ (în grupul cu NAC severă), însă rezultatul obținut este fără importanță statistică ($p > 0,05$). Studiile precedente au demonstrat că reducerea parametrilor de timp ai VRC preced manifestările clinice ale NAC, corelându-le cu un prognostic negativ [134, 135, 136]. Analiza spectrală a VRC a indicat o reducere a tuturor componentelor, atât a HF ($1567,4 \pm 498,8$ ms² la pacienții fără NAC, $674,2 \pm 194,3$ ms² la pacienții cu NAC ușoară și $126,1 \pm 35,4$ ms² la pacienți cu NAC severă) care evidențiază disfuncția parasimpatică, cât și a LF (în NAC ușoară – $1832,8 \pm 564,9$ ms² vs $3011,9 \pm 74,2$ ms² (lot control) și $331,3 \pm 177,8$ ms² în NAC severă) care caracterizează disfuncția sistemului simpatic. În ceea ce privește raportul LF/HF, care reflectă echilibrul dintre sistemul simpatic și parasimpatic, iar o valoare a sa superioară cifrei 3 exprimă predominanța sistemului nervos simpatic, nu s-au obținut diferențe semnificative statistic între loturile cercetate.

Conform datelor publicate în literatură, complicația cea mai frecventă a NAC este aritmia cardiacă, un semn inconstant al acesteia poate fi alungirea intervalului QTc, care mult mai des depășește 400 ms la pacienții cu DZ [96]. Alungirea intervalului QTc la ECG s-a dovedit a fi o metodă specifică, rapidă și obiectivă în identificarea NAC [163]. De asemenea, intervalul QT prelungit poate fi util în aprecierea riscului de moarte subită cardiacă la pacienții cu DZ [163, 170]. În studiu am obținut intervalul QTc prelungit la 28% dintre pacienții cu DZ tip 1 din lotul de control; 16,7% dintre persoanele cu NAC ușoară; la 50% dintre cei cu NAC moderată și la 40% din cazurile cu NAC severă. Bellaverset și colab., în studiul lor au menționat că NAC ar trebui inclusă în sindromul QT prelungit [170]. Astfel, alungirea intervalului QTc ar putea fi utilizată ambulatoriu în calitate de indicator al prezenței NAC. De asemenea, identificarea intervalului QTc prelungit ar putea ajuta la identificarea pacienților diabetici cu risc sporit de moarte subită din cauza PCV.

La examinarea clinică a lotului de studiu, un număr sporit de pacienți au prezentat acuze cardiace cu diferit grad de manifestare. Din nosologiile cardiovasculare a fost prezentă HTA de gr. I în 9,6% din cazuri, HTA gr. II în 13,3% și HTA gr. III în 8,4% din cazuri, dintre care HTA gr. II și HTA gr. III au fost prezente doar la pacienții cu NAC. La examinarea traseelor electrocardiografice toți pacienții au prezentat ritm sinus al și doar la un pacient (cu NAC) au fost prezente extrasistole ventriculare și supraventriculare. Rezultatele ecocardiografiei au prezentat diferențe între loturile cercetate, însă fără semnificație statistică. Utilizarea ecocardiografiei nu este utilă în diagnosticarea NAC. Disfuncția sistolică a VS nu a fost prezentă în lotul de studiu. Aceste rezultate se datorează pacienților incluși în studiu. Cele mai multe persoane, atât cu NAC

(49%) cât și fără NAC (80%), au avut vârsta ≤ 29 de ani. De asemenea, nu s-au obținut corelații dintre valorile NT-proBNP și severitatea disfuncției VS. S-au obținut valori medii ale NT-proBNP egale cu $60,3 \pm 5,8$ ng/l în lotul de control și $110,4 \pm 20,2$ ng/l în lotul de cercetare. Valori ale NT-proBNP ridicate s-au apreciat doar în 29,4% din cazurile cu NAC. Astfel, în studiul nostru NT-proBNP are valoare prognostică, ceea ce ne-ar permite depistarea precoce a pacienților cu risc crescut pentru insuficiență cardiacă.

În ultimii ani tot mai mult se discută despre importanța stresului oxidativ în patogenia DZ și a complicațiilor sale microvasculare. În calitate de markeri ai stresului oxidativ sunt utilizați F2-isoprostanii [131]. Studiile precedente au evaluat implicarea stresului oxidativ în apariția și evoluția DZ [171, 172]. În studiu noi am apreciat implicarea stresului oxidativ în NAC și severitatea sa și în complicațiile diabetice cronice microvasculare. Nivelul valorilor medii ale 15-Isoprostan F_{2t} crescut, cu semnificație statistică ($p < 0,001$), s-a apreciat în lotul de cercetare – $1,2 \pm 2,1$ (unde a atins valori maxime de 8,02 ng/ml și minime de 0,005 ng/ml) vs lotul de control – $0,4 \pm 0,9$ (cu interval variațional de 2,4 ng/ml și 0,0005 ng/ml).

În funcție de severitatea NAC valorile medii ale 15-Isoprostan F_{2t} s-au repartizat în felul următor: în NAC ușoară – $0,07 \pm 0,05$ ng/ml, în NAC moderată – $0,5 \pm 0,3$ ng/ml și în NAC severă – $2,3 \pm 1,2$ ng/ml. În complicațiile diabetice cronice microvasculare s-au apreciat medii mai mari (RD a constituit $1,2 \pm 0,5$ ng/ml, în ND – $1,01 \pm 1,0$ ng/ml și în NDP – $1,18 \pm 0,4$ ng/ml) ale 15-Isoprostan- F_{2t} , comparativ cu persoanele fără complicații. Studiul nostru a evidențiat creșterea nivelului 15-Isoprostan F_{2t} odată cu apariția și progresarea NAC la pacienții cu DZ tip 1.

CONCLUZII GENERALE ȘI 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. Sincopile au fost prezente doar în lotul de cercetare la 12,5% dintre persoane. Procentul pacienților cu palpitații cardiace, scăderea toleranței la efort și hipotensiune ortostatică este dublu în neuropatia autonomă cardiacă severă, comparativ cu neuropatia autonomă cardiacă ușoară. Manifestările clinice ale afectării 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, sincopile și palpitațiile cardiace au fost mai comune pentru femei.
2. Analiza discriminantă a constatat că nivelul majorat de HbA1c, colesterol total, microalbuminurie și durata intervalului QTd crește 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, $p<0,001$) și 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 și rMSSD), cât și în cel de frecvență (LF și 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 $110,4\pm 20,2$ ng/l și $60,3\pm 5,8$ 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 acești pacienți a fost mai mare de 50%.

6. Stresul oxidativ este un mecanism patogenetic important în dezvoltarea neuropatiei autonome cardiace și a complicațiilor cronice microvasculare ale diabetului zaharat tip 1. Astfel, nivelul 15-Isoprostan F_{2t} crește triplu în neuropatia autonomă cardiacă ($1,2 \pm 2,1$ ng/ml vs $0,4 \pm 0,9$ ng/ml), având un spor maxim de 120% în retinopatia diabetică ($1,2 \pm 0,5$ ng/ml vs $0,01 \pm 0,008$ ng/ml) și 118% în neuropatia diabetică periferică ($1,18 \pm 0,4$ ng/ml vs $0,01 \pm 0,01$ ng/ml) [177].
7. Problema științifică soluționată în teză constă în elucidarea particularităților clinice, factorilor de risc și predictorilor clinico-evolutivi în funcție de severitatea neuropatiei autonome cardiace, evaluarea parametrilor variabilității ritmului cardiac și modificărilor funcționale ale ventriculului stâng, fapt ce va contribui la optimizarea diagnosticului precoce și la prevenirea evoluției clinice nefavorabile a neuropatiei autonome cardiace în scopul îmbunătățirii calității vieții persoanelor cu diabet zaharat tip 1.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La pacienții cu diabet zaharat tip 1 a lua în considerare monitorizarea nivelului HbA1c, colesterolului total, microalbuminuriei și duratei intervalului QT, pentru că acești factori cresc riscul apariției neuropatiei autonome cardiace.
2. Prezența hipoglicemiilor cu o frecvență mai mare decât o dată/lună, cetoacidozelor severe cu o frecvență mai mare decât o dată/an, valorilor TA > 120/80 mmHg și HbA1c > 7,5% influențează manifestările tabloului clinic și evoluția 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 atenția asupra faptului că la bărbați predomină așa simptome clinice ca: palpitații cardiace, hipotensiunea ortostatică și reducerea toleranței la efort fizic, în timp ce la femei vor predomina sincopile și palpitațiile cardiace.
4. În evoluția parametrilor variabilității ritmului cardiac în neuropatia autonomă cardiacă în diabetul zaharat tip 1 o informație deosebită va prezenta monitorizarea Holter-ECG 24 de ore.
5. În estimarea disfuncției ventriculului stâng la pacienții cu neuropatia autonomă cardiacă de a utiliza ecocardiografia cordului și, îndeosebi, aprecierea nivelului de peptide natriuretice.
6. Utilizarea metodei elaborate pentru aprecierea riscului apariției neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1, în baza examenului clinic și a datelor anamnestice privind durata diabetului zaharat, frecvența cetoacidozelor și gradul de severitate a nefropatiei diabetice.
7. Utilizarea metodei de diagnosticare a severității neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1, care include analiza datelor clinice (starea acuității vizuale, prezența dispneei de efort, transpirațiilor, iritabilității, hipotensiunii ortostatice și cefaleei) și severității complicațiilor microvasculare cronice (nefropatiei și retinopatiei diabetice).

BIBLIOGRAFIE

1. Ionescu-Târgoviște C. Tratat de Diabet Paulescu. București: Editura Academiei Române, 2005. 220-221 p.
2. 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.
3. Han Cho N. et al. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015, p. 10-60.
4. Ionescu-Târgoviște C. ș.a. Diabetul zaharat tip 2 ghid terapeutic pentru medicul de familie. În : Jurnalul Român de Diabet. Nutriție și Boli Metabolice, 2006, vol. 13, supl. 4, p. 217-248.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2012 Update. 2012. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012> (vizitat 22.05.2014).
6. 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.
7. 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.
8. Sabita S. et al. Relationship Between Risk Factors and Mortality in Type 1 Diabetic Patients in Europe. The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*, 2008, vol. 31, supl. 7, p. 1360-1366.
9. Juutilainen A. et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care*, 2008, vol. 31, p. 714-719.
10. Yamagishi S. et al. Clinical utility of acarbose, an α -glucosidase inhibitor in cardiometabolic disorders. *Current Drug Metabolism*, 2009, vol. 10, num. 2, p. 159-163.
11. 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.
12. Riguetto C. et al. Clinical predictors of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2015, vol. 7, suppl 1, p. 6.
13. Cheța D. Vascular Involvement in diabetes. *Clinical, Experimental and Beyond*. București: Editura Academiei Române, 2005. 323 p.

14. Spallone V et al. On behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, vol. 27, p. 639-653.
15. Rampello L., Vecchio I., Malaguarnera M. Diabetic neuropathy. Clinical varieties. *Acta Medica Mediterranea*, 2012, vol. 28, p. 127-132.
16. Lehmann R. et al. Glycemic Control in Simultaneous Islet-Kidney Versus Pancreas-Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective 13-Year Follow-up. *Diabetes Care*, 2015, vol. 38, no. 5, p. 752-759.
17. Tang M. et al. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatric Diabetes*, 2013, vol. 14, issue 4, p. 239-248.
18. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*, 2010, vol. 33, p. 434-441.
19. Vinik A., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*, 2013, vol. 117, p. 279-294.
20. 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.
21. Ziegler D. et al. Diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, vol. 122, p. 406-415.
22. Philips J., Marchand M., Scheen A. Haemodynamic changes during a squat test, pulsatile stress and indices of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with long-duration type 1 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 2012, vol. 38, issue 1, p. 54-62.
23. Șerban V. *Tratat român de boli metabolice 2*. Timișoara: Brumar, 2010. 128 p.
24. Pop-Busui R. et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*, 2009, vol. 119, p. 2886-2893.
25. Patel T., Rawal K., Bagchi A. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Heart Failure Reviews*, 2015, vol. 20, p. 1-6.
26. Tesfaye S., Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, vol. 28, suppl. 1, p. 8-14.

27. Witte D. et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2005, vol. 48, p. 164-171.
28. Peter S. et al. Cardiac autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes incidence and predictors. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, vol. 27, p. 639-653.
29. Voulgari C. et al. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2011, vol. 25, p. 159-167.
30. Lotstein D. et al. Transition from pediatric to adult care for youth diagnosed with type 1 diabetes in adolescence. In: *Pediatrics*, 2013, vol. 131, p. 1062-1070.
31. Louraki M. et al. Peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 2012, vol. 38, p. 281-289.
32. Ahmadzadeh-Amiri A., Ahmadzadeh A. Genetics and diabetic microangiopathy, *Sudanese Journal of Ophthalmology*, 2015, vol. 7, p. 27-34.
33. Fernández-Real J. et al. Structural damage in diabetic nephropathy is associated with TNF- α system activity. *Acta Diabetologica*, 2012, vol. 49, p. 301-305.
34. Valensi P., Paries J., and the French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients: Influence of Diabetes Duration, Obesity, and Microangiopathic Complications-The French Multicenter Study. *Metabolism*, 2003, vol. 52, p.815-820.
35. Smolensky M. et al. Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: Cardiac, vascular, and respiratory diseases, conditions, and syndromes. *Sleep Medicine Reviews*, 2015, vol. 21, p. 3-11.
36. Hinderliter A. et al. Reproducibility of blood pressure dipping: Relation to day-to-day variability in sleep quality. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2013, vol. 7, p. 432-439.
37. Cuspidi C. et al. Nocturnal Hypertension and Organ Damage in Dippers and Nondippers. *Am J Hypertens*, 2012, vol. 25, p. 869-875.
38. Spallone V. et al. Relationship between autonomic neuropathy, 24h blood pressure profile and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care*, 1994, vol. 6, p. 578-584.
39. Orlov S. et al. Cardiac autonomic neuropathy and early progressive renal decline in patients with nonmacroalbuminuric type 1 diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2015, vol. 10, p. 1-9.

40. Gruden G. et al. NH₂-Terminal Probrain Natriuretic Peptide Is Associated With Diabetes Complications in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*, 2012, vol. 35, p. 1931-1936.
41. Саубанова Э., Сигитова О., Архипов Е., Богданова А. Р. Клинико-функциональное состояние и особенности структуры почек у больных гипертонической болезнью при протеинурическом и непротеинурическом вариантах гипертонической нефропатии. *Практическая медицина*, 2013, Выпуск № 1-2 (69) / том 1, с. 105-108.
42. Vinik A., Erbas T., Casellini C. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Diabetes Investigation*, 2013, vol. 4, p. 4-18.
43. Lluch I. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in Type 1 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 1998, vol. 42, p. 35-40.
44. Luft D. Praxisleitfaden der diabetischen Polyneuropathie. 1. Auflage. UNI-MED Verlag, Bremen 2000.
45. Moța M. Microangiopatia diabetica. București: Editura Didactică și Pedagogică, 2003. 193-198 p.
46. Rusu V. Neuropatia diabetică. Cluj-Napoca: Editura medicală universitară "Iuliu Hațieganu", 2004. 67-81 p.
47. Sangshetti N. et al. Aldose Reductase: A Multi-disease Target. *Current Enzyme Inhibition*, 2014, vol. 10, p. 2-12.
48. Tarnow L. et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an independent predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 2005, vol. 48, p. 149-155.
49. Casals G. et al. Hypoxia induces B-type natriuretic peptide release in cell lines derived from human cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, vol. 297, p. 550-555.
50. Peters M. et al. Tumour necrosis factor alpha blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2010, vol. 69, p. 1281-1285.
51. Schram M. et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes — the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*, 2005, vol. 48, p. 370-378.

52. Kempler P. (ed.) Neuropathies. Nerve dysfunction of diabetic and other origin, Budapest, Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hong Kong; London; Milan; Santa Clara; Singapore; Tokyo, Springer Verlag, 1997.
53. Kruszynska T. et al. Effects of nonesterified fatty acid availability on insulin stimulated glucose utilisation and tissue pyruvate dehydrogenase activity in the rat. *Diabetologia*, 1990, vol. 33, p. 396-402.
54. Khanna S., Bir Singh G., Khullar M. Nitric oxide synthases and diabetic cardiomyopathy. *Nitric Oxide*, 2014, vol. 43, p. 29-30.
55. Cashman C., Höke A. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. *Neuroscience Letters*, 2015, vol. 596, p. 35-50.
56. Sundkvist G. et al. Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance. *Diabet med.*, 2000, vol 17, suppl 4, p. 259-68.
57. Yang Z. et al. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. *The Cochrane Collaboration*, 2014, vol. 3, p. 4-6.
58. Cameron N. et al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 2001, vol 44, p. 1973-1988.
59. Vinik A. et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*, 2003, vol. 26: 1553-1562.
60. Maria M. et al. Association of autoimmunity to autonomic nervous structures with nerve function in patients with type 1 diabetes: a 16-year prospective study. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37, p. 1108-1115.
61. Tecilazich F., Dinh T., Veves A. Diabetic Neuropathy. *Diabetes and Peripheral Vascular Disease. Part of the series Contemporary Diabetes*, 2012, p. 39-51.
62. Figueroa J. et al. Decreased orthostatic adrenergic reactivity in non-dipping postural tachycardia syndrome. *Autonomic Neuroscience*, 2014, vol. 185, p. 107-111.
63. Panero F. et al. Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2009, vol. 32, p. 301-305.
64. Luppi P. et al. C-peptide antagonises high glucose-induced endothelial dysfunction through the nuclear factor-kappa B pathway. *Diabetologia*, 2008, vol. 51, p. 1534-1543.
65. Pop-Busui R. et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2004, vol. 44, p. 2368-2374.

66. Taskiran M. et al. Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. *Diabet Med*, 2004, vol. 21, p. 524-530.
67. Pop-Busui R. What Do We Know and We Do Not Know About Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2012, vol. 5, p. 463-478.
68. Kuehl M., Stevens M. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 2012, vol. 8, p. 405-416.
69. Popa A. Complicațiile cronice ale diabetului zaharat. Târgu-Mureș: Editura FARMAMEDIA, 2008.
70. Stoian A. et al. Fiziopatologia polineuropatiei diabetice - teorii metabolice. *Acta Medica Transilvanica*, 2012, vol. 17, p. 100-104.
71. Reil J. et al. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy. *Clinical Research in Cardiology*, 2011, vol. 100, p. 11-19.
72. Woodward M. et al. The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality: evidence from 112,680 men and women in 12 cohorts. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2014, vol. 21, p. 719-726.
73. Строков И., Зилов А., Фокина А. et al. Диабетическая кардиальная автономная невропатия. *Лечебное дело*, 2013, vol. 1, с. 49-54.
74. Lindenberger M. Impaired compensatory response to hypovolaemic circulatory stress in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2011, vol. 8, p. 136-142.
75. Milazzo V. et al. Cardiovascular complications in patients with autonomic failure. *Clinical Autonomic Research*, 2015, vol. 25, p. 133-140.
76. Vinik A., Erbas T. Recognition and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2001, vol. 68, p. 345-349.
77. Bruckner I., Vlaiculescu M., Negrița A. The involvement of autonomic neuropathy in cardiovascular function in diabetes mellitus. *Vascular Involvement in diabetes. Clinical, Experimental and Beyond*. București: Editura Academiei Române, 2005. 323-338 p.
78. Wu J. et al. Impaired baroreflex sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance, but not isolated impaired fasting glucose. *Acta Diabetologica*, 2014, vol. 51, p. 535-541.
79. Kempler P. Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *British Journal of Diabetes & Vascular*, 2003, vol. 3, p. 84-90.

80. 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.
81. Colombo J. et al. Autonomic (Parasympathetic and Sympathetic) Assessment. *Clinical Autonomic Dysfunction*, 2014, p. 77-84.
82. Spallone V. et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2011, vol. 21, p. 69-78.
83. 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.
84. Schönauer M. et al. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2008, vol. 5, p. 336-344.
85. Крючкова О., Ицкова Е. Кардиоваскулярная диабетическая автономная невропатия. *Крымский терапевтический журнал*, 2011, vol. 1, p. 41-45.
86. Brandão G. et al. Analysis of heart rate variability in the measurement of the activity of the autonomic nervous system: technical note. *MTP & Rehab Journal*, 2014, vol. 12, p. 243-251.
87. Cheng T. Decreased heart rate variability as a predictor for sudden death was known in China in the third century A.D. Letter to the editor. *Eur Heart J.*, 2000, vol. 21, p. 2081-2083.
88. Lazarova Z., Turianikova Z., Tonhajzerova I. Changes in Heart Rate Variability and Complexity in Young Patients with Type 1 Diabetes Mellitus after a 17 Month Follow-Up. *Acta Medica Martiniana*, 2014, vol. 14, p. 13-20.
89. Hayat S. et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin Sci (Lond)*, 2004, vol. 107, p. 539-557.
90. Karayannis G., Giamouzis G., Cokkinos D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2012, vol. 10, p. 747-765.
91. Didangelos T. et al. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 2 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Angiology*, 2014, vol. 65, p. 877-882.
92. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an

- individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal*, 2012, vol. 33, p. 1750-1757.
93. Anton F. Particularități ale insuficienței cardiace cu funcție sistolică păstrată a ventriculului stâng. *Clujul Medical*, 2012, vol. 85, p. 302-309.
94. Stewart J. Mechanisms of sympathetic regulation in orthostatic intolerance. *Journal of Applied Physiology*, 2012, vol. 113, p. 1659-1668.
95. Vinik A., Erbas T., Casellini C. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Diabetes Investigation*, 2013, vol. 4, p. 4-18.
96. Kempler P. Cardiac autonomic neuropathy: is it a cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. Assessment and control*. SpringerVerlag, Berlin, Heidelberg, 2003, p. 181-189.
97. Aaron I. Vinik, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation*, 2007, vol. 115, p. 387-397.
98. Hancu N. et al. Metabolic Syndrome-practical approach. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 2004, vol. 42, p. 237-245.
99. Modolo R. et al. Predictors of Silent Myocardial Ischemia in Resistant Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*, 2015, vol. 28, p. 200-207.
100. Валикулова Ф., Фомин И., Абелевич Д. Антиишемический эффект длительного применения Кораксана у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом в амбулаторной практике. *Кардиосоматика*, 2012, том 3, с. 48-53.
101. Margolis J. et al. Clinical features of unrecognized myocardial infarction—silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study. *Am J Cardiol.*, 1973, vol. 32, p. 1-7.
102. Canto J. et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA*, 2000, vol. 283, p. 3223-3229.
103. Manfredini R. et al. Twenty-four-hour patterns in occurrence and pathophysiology of acute cardiovascular events and ischemic heart disease. *The Journal of Biological and Medical Rhythm Research*, 2013, vol. 30, p. 6-16.
104. Dimitropoulos G., Tahrani A, Stevens M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 2014, vol. 5, p. 17-39.
105. Angelantonio E. et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*, 2009, vol. 120, p. 2177-2187.

106. Cojocari L., Crivoi A. Percepția individuală a timpului în raport cu nivelul funcțional al emisferelor cerebrale. *Revista Științifică a Universității de Stat din Moldova*, 2013, vol. 6, p. 66.
107. Ivanov V. Protocol clinic național. Dislipidemiile. Chișinău, 2014. 13-14 p.
108. Tintiuc D. ș. a. Sănătate Publică și Management. Chișinău: Medicina, 2002. 720 p.
109. Wallach J. Boli metabolice și ereditare în interpretarea testelor de diagnostic. București: Editura Științelor Medicale, 2001. 653-752 p.
110. Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan Th. Feigenbaum's Echocardiography. 6th ed, 2005, p. 271-288.
111. Mercea D. ș. a. Gradul disfuncției sistolice a ventriculului stâng este corelat cu incidența sindromului coronarian acut la pacienții cu stenoză aortică degenerativă: studiu clinic prospectiv. *Clujul Medical*, 2012, vol. 85, p. 390-395.
112. Badea A., Nedelcu L. Neuropatia autonomă cardiovasculară din teorie în practica clinică. *J.M.B*, 2014, vol. 1, p. 45-50.
113. Vinik A. The conductor of the autonomic orchestra. *Front Endocrinol*, 2012, vol. 3, p. 71-73.
114. Bravi A., Longtin A., Seely A. Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications. *BioMedical Engineering OnLine*, 2011, p. 1-27.
115. Razanskaite-Virbickiene D. et al. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type 1 diabetes: a case control study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2017, p. 17-34.
116. Gupta N., Kumar V., Gupta S. Assessment of Cardiac Autonomic Neuropathy among type 1 & 2 diabetic patients in North India. *International Journal of Scientific Reseach*, 2016, vol. 5, p. 257-259.
117. Rosengård-Bärlund M. Early autonomic dysfunction in type 1 diabetes: Insights into its significance and mechanisms. Academic dissertation, 2014. 26-38 p.
118. Ciccacci C. et al. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes: association with diabetic retinopathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Acta Diabetol*, 2013, vol. 50, p. 789-799.
119. Pop-Busui R. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017, vol. 40, p. 136-154.
120. Castro C. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to sleep apnea in young and lean type 1 diabetes mellitus patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, vol. 5, p. 119.

121. Bradley T., Floras J. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009, vol. 373, p. 82-93.
122. Tahrani A. et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, vol. 186, p. 434-441.
123. Omar A. et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of cardiac sympathetic innervation and the relationship with cardiac autonomic function in healthy adults using standardized methods. *Nuclear Medicine Communications*, 2017, vol. 38, p. 44-50.
124. Pop-Busui R. et al. Effects of Cardiac Autonomic Dysfunction on Mortality Risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Diabetes Care*, 2010, vol. 33, p. 1578-1584.
125. Mahajan A. et al. Evaluation of autonomic functions in subclinical hypothyroid and hypothyroid patients. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2013, vol. 17, p. 460-464.
126. Heemstra K. et al. Short term overt hypothyroidism induces sympathovagal imbalance in thyroidectomized differentiated thyroid carcinoma patients. *Clin Endocrinol.*, 2010, vol. 72, p. 417-438.
127. Galetta F. et al. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*, 2008, vol. 158, p.85-90.
128. Cacciatori V. et al. Power spectral analysis of heart rate in hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*, 2000, vol. 143, p. 327-360.
129. Ahmed M., Begum N., Ferdousi S., et al. Power spectral analysis of heart rate variability in hypothyroidism. *Journal of Bangladesh Society of Physiologist*, 2010, vol. 5, p. 53-62.
130. Rodoni N. et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*, 2010, vol. 304, suppl. 12, p. 1365-1374.
131. Vârgolici B., Rădoi V. Implicațiile inflamației și stresului oxidativ în diabetul zaharat. *Medicina modernă*, 2010, vol. 17, p. 38-42.
132. Moga R., Manițu I. Cardiomiopatia diabetică – entitate clinică distinctă? *Acta medica transilvanica*, 2012, vol. 2, nr. 2, p. 77-79.
133. Mustafa R. Cardiomiopatia diabetică – aspecte ecocardiografice și corelații clinico-biologice. *Medicina internă*, 2012, vol. 3.

134. Freeman R. et al. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. Archives of neurology, 1991, vol. 48, p. 185-190.
135. Kitney R. et al. Heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. Automedica, 1982, vol. 4, p. 155-167.
136. Pagani M. et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. J Auton Nerv System, 1988, vol. 23, p. 143-155.
137. Котов С., Калинин А., Рудакова И. Диабетическая нейропатия. 2011, с. 56-88.
138. Xin H et al. Efficacy and Safety of Aldose Reductase Inhibitor for the Treatment of Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE, 2014, vol. 9, p. 1-11.
139. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2014, vol. 15, sup. 18, p. 2721-2731.
140. Gaspar L. et al. Orthostatic hypotension in diabetic patients — 10-year follow-up study. Journal of Diabetes and its Complications, 2016, vol. 30, p 67-71.
141. Fleischer J. et al. The Degree of Autonomic Modulation Is Associated With the Severity of Microvascular Complications in Patients With Type 1 Diabetes. Journal of Diabetes Science and Technology, 2015, vol. 9, p. 681-686.
142. Jun et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. Cardiovascular Diabetology, 2015, vol. 14, p. 1-9.
143. Kilpatrick E., Rigby A., Atkin S. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care, 2008, vol. 31, suppl. 11, p. 2198-2202.
144. Grunwald J. et al. Retinopathy and Chronic Kidney Disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Arch Ophthalmol, 2012, vol.130, suppl .9, p. 1136-1144.
145. Petropoulos I. et al. Corneal Confocal Microscopy Detects Neuropathy in Patients with Type 1 Diabetes without Retinopathy or Microalbuminuria. PLOS ONE, 2015, p.1-10.
146. Adams A., Bearse M. Retinal neuropathy precedes vasculopathy in diabetes: a function-based opportunity for early treatment intervention? Clinical and Experimental Optometry, 2012, vol. 95, suppl. 3, p. 256-265.
147. Shahidi A. et al. Retinal nerve fibre layer thinning associated with diabetic peripheral neuropathy. Diabetic Medicine, 2012, vol. 29, suppl. 7, p. 106-111.

148. Sampson G. et al. Visual sensitivity loss in the central 30° of visual field is associated with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetologia*, 2012, p. 1-7.
149. Tannus L. et al. Predictors of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Patients with Type 1 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 2014, vol. 5, p. 191.
150. Xiaoli G. et al. A Simple Chinese Risk Score Model for Screening Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *PLOS ONE*, 2014, vol. 9, p. 1-7.
151. Yun J. et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction Predicts Severe Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: A 10-Year Follow-up Study. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37, suppl. 1, p. 235-241.
152. Jaiswal M. et al. Association between impaired cardiovascular autonomic function and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37, suppl. 9, p. 2616-2621.
153. Rao A. et al. Baroreflex sensitivity impairment during hypoglycemia: implications for cardiovascular control. *Diabetes*, 2016, vol. 65, p. 209-215.
154. Voulgari C. et al. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism clinical and experimental*, 2013, vol. 62, p. 609-621.
155. Pop-Busui R. et al. Effects of triple antioxidant therapy on measures of cardiovascular autonomic neuropathy and on myocardial blood flow in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2013, vol. 56, p. 1835-1844.
156. Frier B. et al. *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes*. Wiley Blackwell, 2014, p. 273.
157. Moțățăianu A. et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Context of Other Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *BioMed Research International*, 2013, vol. 2013, p. 1-8.
158. Badea A., Nedelcu L. Neuropatia diabetică autonomă cardiovasculară, din teorie în practica clinică. *J.M.B.*, 2014, vol. 1, p. 45-50.
159. 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.
160. Șerban V. *Tratat român de boli metabolice 1*. Timișoara: Brumar, 2010. 66-69 p.
161. Șerban V. *Tratat român de boli metabolice 2*. Timișoara: Brumar, 2010. 76-143 p.
162. Moțățăianu A., Stoian A., Bajko Z. Neuropatia diabetică autonomă cardiovasculară – impact clinic. *Acta Medica Transilvanica*, 2013, vol. 2, p. 156-158.

163. Anuradha P., Prem Sagar S., Neeraja A. Use of Corrected QT Interval as a Diagnostic Tool for Assessment of Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients. *Medical Science*, 2016, vol. 6, p. 419-423.
164. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care*, 2016, vol. 39, suppl. 1, p. S1-S106.
165. Șerban V. *Tratat român de boli metabolice 1*. Timișoara: Brumar, 2010, 237-246 p.
166. Dafaalla M. et al. Risk factors of diabetic cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Open Heart*, 2016, vol. 3, p. 1-9.
167. Metelka R. Heart rate variability – current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2014, vol. 158, p. 327-338.
168. Fleischer J. et al. The degree of autonomic modulation is associated with the severity of microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2015, p. 1-6.
169. Hisayoshi O. *Heart Rate Variability and Neurological Disorders*. Springer Japan. Chapter Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System, 2016, p 179-197.
170. Anuradha P., Prem Sagar S., Neeraja A. Use of Corrected QT Interval as a Diagnostic Tool for Assessment of Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients. *Indian Journal of Applied Research*, 2016, vol. 6, p. 419-423.
171. Czerska M. et al. Today's oxidative stress markers. *Medycyna Pracy*, 2015, vol. 66, p. 393-405.
172. Czerska M., Zieliński M., Gromadzińska J. Isoprostanes – a novel major group of oxidative stress markers. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 2016, vol. 29, suppl. 2, p. 179-190.
173. 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.
174. Rizov. C. ș. a. Metodă de prognosticare a apariției neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1. *Expoziția internațională specializată INFOINVENT*, 2015, p. 126.
175. Rizov C., Jucovschi C. Metodă de apreciere a riscului de neuropatie autonomă cardiovasculară severă în diabetul zaharat tip 1. *BOPI*, 2016, p. 27.
176. Rizov C. Intervalul QT prelungit la pacienții cu neuropatie autonomă cardiacă și diabet zaharat tip 1. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2015, vol. 1, p. 156-158.

177. Rizov C. Importanța stresului oxidativ în neuropatia autonomă cardiacă. MJHS. Chișinău, 2016, vol. 10 (4), p. 93-99.

ANEXE

Anexa 1

Chestionarul de colectare a datelor (Ancheta pacientului)

Nr. Fișei _____

Date generale

- | | |
|------------------|---------------------------------------|
| 1. Locul de trai | 1. Urban (și centru raional) 2. Rural |
| 2. Genul | 1. Masculin 2. Feminin |
| 3. Vârsta | _____ ani |

Acuze

- | | | | |
|--|------------------|------------------|------------------------|
| 4. Scăderea toleranței la efort | 0 Nu | 1 Da | |
| 5. Palpitații cardiace în repaus (90-100 b/min.) | 0 Nu | 1 Da | |
| 6. Sincope | 0 Nu | 1 Da | |
| 7. Vertijuri | 0 Nu | 1 Da | |
| 8. Astenie generală | 0 Nu | 1 Da | |
| 9. Hipotensiune posturală | 0 Nu | 1 Da | |
| 10. Dispnee la efort fizic | 1. Efort mare | 2. Efort moderat | 3. Efort mic 4. Repaus |
| 11. Cefalee | 0 Nu | 1 Da | |
| 12. Transpirații | 0 Nu | 1 Da | |
| 13. Salturi tensionale | 0 Nu | 1 Da | |
| 14. Xerostomie | 0 Nu | 1 Da | |
| 15. Polidipsie | 0 Nu | 1 Da | |
| 16. Poliurie | 0 Nu | 1 Da | |
| 17. Iritabilitate/instabilitate psihoemoțională | 0 Nu | 1 Da | |
| 18. Acuitatea vizuală | 1 Fără schimbări | 2 Scădere | 3 Abs |

Anamneza eredocolaterală

- | | | | |
|--------------------------------|---------------|---------|----------|
| 19. Diabet zaharat | 0 Nu | 1 Da | |
| 20. Diabet zaharat la rude | 1 gr I | 2 gr II | 3 gr III |
| 21. Membrii familiei cu diabet | _____ (număr) | | |

Anamneza bolii

- | | | |
|-------------------------------|------------------|---|
| 22. Durata diabetului zaharat | _____ ani | |
| 23. Gradul de compensare | 1 compensat | 2 subcompensat 3 decompensat |
| 24. Monitorizarea glicemiilor | 0 Nu | 1 Da sistematic 2 Da nesistematic |
| 25. Dozarea HbA1c | 0 Nu | 1 Da sistematic 2 Da nesistematic |
| 26. Patologia tiroidiană | 0 Nu | 1 Da _____ |
| 27. Hipoglicemie | 1 o dată/an | 2 o dată/lună 3 o dată/săpt. 4 >2-3 ori/săpt. 5 în fiecare zi |
| 28. Cetoacidoza | 1 rar | 2 o dată/an 3 >2 ori/an |
| 29. Durata polineuropatiei | _____ (luni/ani) | |
| 30. Debutul polineuropatiei | 1 lent | 2 acut 3 indus de stimuli |
| 31. Insulină administrată | _____ | |
| 32. Doza totală de insulină | _____ unități/zi | |

Patologii asociate

33. HTA 0 Nu 1-gr. 1 2-gr. 2 3-gr. 3 4-Sistolice izolată
 34. Mini AVC 0 Nu 1 Da _____ (numar)
 35. Angină pectorală 0 Nu 1 CFI 2 CFII 3 CF III 4 CF IV
 36. Disfuncție diastolică 0. Nu 1. Da
 37. Disfuncție diastolică părțile drepte 0. Nu 1. Da
 38. Dislipidemie în anamneză 0. Nu 1. Da
 39. Nefropatie diabetică 0. Nu 1. St.I 2 St. II 3 St. III 4 St. IV-V
 40. Retinopatie diabetică 0. Nu 1. Neoproliferativă ușoară 2. Neoproliferativă moderată
 3. Neoproliferativă severă 4. Proliferativă

Deprinderi nocive

41. Fumător 0. Nu 1. Da
 42. Exfumător 0. Nu 1. Da
 43. Durata tabagismului _____ ani
 44. A abandonat tabagismul de cât _____ ani timp
 45. Cantitatea max, țigări/zi (anterior sau la moment) _____ țigări/zi

Examen obiectiv

46. IMC _____
 47. CA _____
 48. TAs _____ mmHg
 49. TAd _____ mmHg
 50. FCC _____ b/min
 51. Index Kerdo (1-TAd/Ps)*100 _____

Date de laborator

52. Colesterol total _____ mmol/l
 53. HDL-colesterol _____ mmol/l
 54. LDL-colesterol _____ mmol/l
 55. Raportul Colesterol total/HDL-colesterol _____
 56. Trigliceride _____ mmol/l
 57. Glucoza _____ mmol/l
 58. HbA1c _____ %
 59. Microalbuminurie _____ mg/24 de ore
 60. Microalbuminurie (mg/24 de ore) 1. Normoalbuminurie (0-30) 2. Microalbuminurie (30-300)
 3. Macroalbuminurie (>300)
 61. NT-proBNP _____
 62. 15-Isoprostan F_{2t} _____
 63. TSH _____
 64. Anti-TPO _____

Investigații**ECG**

65. Ritm sinusal 0 Nu 1 Da

99. Răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii 0 Negativ (0 puncte) 1 Limită (1 punct) 2 Pozitiv (2 puncte)
100. NAC 0 abs. 1 ușoară 2 moderată 3 severă

Scorul Toronto

101. Neuropatie diabetică 0 Negativ (0-6 puncte) 1 Neuropatie ușoară (6-8 puncte)
2 Neuropatie moderată (9-11 puncte)
3 Neuropatie severă (>12 puncte)



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **1046**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: Metodă de pronosticare a riscului apariției
neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul
zaharat de tip I

Titular: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2015.09.11

Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată

Director General



CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

BREVET

DE INVENTIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **1021**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Metodă de apreciere a riscului de neuropatie
autonomă cardiovasculară severă în diabetul
zaharat de tip I**

Titular: **IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2015.12.14

Durata brevetului : **6 ani**

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

CHIȘINĂU

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP CENTRUL REPUBLICAN DE
DIAGNOSTICARE MEDICALĂ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA
МСПУ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

2025, Chișinău, str. Constantin Virănav, 13
Tel. 888-300, Fax 73-55-58

www.crdm.ms.md; E-mail: crdm@ms.md

NR. 01-10/20

2025, Кишинёв, ул. Константин Вырнав, 13
Тел. 888-300, Факс 73-55-58

www.crdm.ms.md; E-mail: crdm@ms.md

ACT DE IMPLEMENTARE

a rezultatelor cercetării științifice a dnei

RIZOV Cristina

medic endocrinolog, IMSP CRDM

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Metodă de pronosticare a riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip 1.
2. **De către cine și când a fost propusă:** Rizov Cristina, 2015
3. **Unde a fost implementată:** IMSP CRDM.
4. **Data implementării:** 13.04.2016.
5. **Numărul investigațiilor:** 65 pacienți cu diabet zaharat tip 1.
6. **Rezultatele implementării metodei:** Diagnosticul neuropatiei autonome cardiace se face cu ajutorul a cinci teste bazate pe răspunsul frecvenței cardiace și tensiunii arteriale la anumite manevre fiziologice. Aceste teste au o sensibilitate și specificitate sporită pentru diagnosticarea neuropatiei autonome cardiace. Dezavantajul acestor teste constă în faptul că ele necesită personal competent și nu sunt disponibile în practica generală. O altă metodă de diagnosticare a neuropatiei autonome cardiace este aplicarea Holter-ECG 24 ore, pentru aprecierea variabilității ritmului cardiac, însă, metoda dată este costisitoare și necesită utilaj special. Avantajul metodei propuse constă în sporirea exactității și obiectivizării pronosticării apariției neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat. Poate fi utilizată de medicul endocrinolog, medicul de familie.
7. **Eficacitatea implementării:** Metoda propusă crește exactitatea pronosticării apariției neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1. Este o metodă ieftină, ușor aplicabilă și nu necesită utilaj medical. Ea permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc crescut de apariție a neuropatiei autonome cardiace, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic și evidență în dinamică.
8. **Este recomandată:** Pacienților cu diabet zaharat tip 1.

Director



Andrei Testemițanu



2025, Chișinău, str. Constantin Vîrnav, 13
Tel. 888-300, Fax 73-55-58

www.crdm.ms.md; E-mail: crdm@ms.md

do. 01-2017 NR. d-10/27

2025, Кишинёв, ул. Константин Вырнав, 13
Тел. 888-300, Факс 73-55-58

www.crdm.ms.md; E-mail: crdm@ms.md

ACT DE IMPLEMENTARE

a rezultatelor cercetării științifice a dnei

RIZOV Cristina

medic endocrinolog, IMSP CRDM

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Metodă de apreciere a riscului neuropatiei autonome cardiace severe în diabetul zaharat tip 1.
2. **De către cine și când a fost propusă:** Rizov Cristina, 2016
3. **Unde a fost implementată:** IMSP CRDM.
4. **Data implementării:** 4.03.2016.
5. **Numărul investigațiilor:** 77 pacienți cu diabet zaharat tip 1.
6. **Rezultatele implementării metodei:** Cele mai grave complicații ale neuropatiei autonome cardiace sunt: infarctele miocardice nedureroase, ischemia miocardică silențioasă și moartea subită. Problema diagnosticării severității neuropatiei autonome cardiace apare începând cu manifestările clinice și aplicarea testelor funcției vegetative cardiace. Avantajul metodei propuse constă în sporirea exactității și obiectivizării diagnosticării severității neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1. Metoda dată ne permite diagnosticarea ieftină, obiectivă și eficace a neuropatiei autonome cardiace severe în diabetul zaharat tip 1.
7. **Eficacitatea implementării:** Metoda propusă, este una ieftină, ușor aplicabilă și nu necesită utilaj medical. Ea permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc crescut pentru neuropatia autonomă cardiacă severă, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijarea la timp a programului terapeutic, evidență în dinamică și evitarea apariției complicațiilor (infarctele miocardice nedureroase, ischemia miocardică silențioasă și moartea subită).
8. **Este recomandată:** Pacienților cu diabet zaharat tip 1.

Director

Andrei Testemițanu

APROB

Prorector pentru activitate științifică
a USMF „Nicolae Testemițanu”
prof. univ., dr. hab. șt. med.,



Gheorghe Rojnovanu

„21” martie 2017

ACTUL nr 94

de implementare a invenției

1. **Denumirea invenției:** Metodă de pronosticare a riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat tip 1.
2. **De către cine și când a fost propusă:** Cristina Rizov; Valeriu Revenco; Lorina Vudu; Constantin Jucovski; Mihail Rizov.
3. **Unde și când a fost implementată invenția:** În diagnosticul neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1, la fel, în activitatea științifică și didactică a Catedrei de endocrinologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, 11.09.2015.
4. **Lucrarea brevetată:** Brevet Nr. 1046.
5. **Scurtă prezentare:** Problema pe care o rezolvă invenția este elaborarea unei metode noi pentru creșterea exactității prognosticării riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip 1. Esența invenției constă în prognosticarea riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip 1, care include analiza datelor anamnestice și testarea prin modelul matematic, cu aprecierea următoarelor date: gradul de severitate al nefropatiei diabetice, frecvența cetoacidozelor și durata diabetului zaharat, iar funcția discriminantă (F) se calculează conform formulei.
6. **Eficacitatea implementării:** Metoda propusă crește exactitatea prognosticării apariției neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1. Este o metodă ieftină, ușor aplicabilă și nu necesită utilaj medical. Ea permite depistarea precoce a persoanelor cu risc crescut de apariție a neuropatiei autonome cardiace, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic și evidență în dinamică.
7. **Domeniul de aplicabilitate:** Medicină.

Șef Catedră Endocrinologie
conf. univ., dr. șt. med.

Șef Departament Știință
prof. univ., dr. hab. șt. med.



Lorina Vudu



Ghenadie Curocichin

APROB

Prorector pentru activitate științifică
a USMF „Nicolae Testemițanu”
prof. univ., dr. hab. șt. med.,



Gheorghe Rojnovanu

„01” martie 2017

ACTUL nr 95

de implementare a invenției

1. **Denumirea invenției:** Metodă de apreciere a riscului de neuropatie autonomă cardiovasculară severă în diabetul zaharat tip 1.
2. **De către cine și când a fost propusă:** Cristina Rîzov; Lorina Vudu; Constantin Jucovski.
3. **Unde și când a fost implementată invenția:** În diagnosticul neuropatiei autonome cardiace severe la pacienții cu diabet zaharat tip 1, la fel, în activitatea științifică și didactică a Catedrei de endocrinologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, 14.12.2015.
4. **Lucrarea brevetată:** Brevet Nr. 1021.
5. **Scurtă prezentare:** Problema diagnosticării severității neuropatiei autonome cardiace apare începând cu manifestările clinice și aplicarea testelor ale funcției vegetative cardiace. Metoda de apreciere a riscului de neuropatie autonomă cardiovasculară severă în diabetul zaharat de tip 1, conform invenției, include examenul clinic și paraclinic cu stabilirea următorilor parametri: forma retinopatiei diabetice (RD), stadiul nefropatiei diabetice (ND), acuitatea vizuală (AV), dispneea de efort (DE), transpirația (T), iritabilitatea (I), hipotensiunea ortostatică (HO), cefaleea (C) și calcularea funcției discriminante (F), conform formulei.
6. **Eficacitatea implementării:** Metoda propusă, este una ieftină, ușor aplicabilă și nu necesită utilaj medical. Ea permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc crescut pentru neuropatia autonomă cardiacă severă, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijarea la timp a programului terapeutic, evidență în dinamică și evitarea apariției complicațiilor (infarctele miocardice nedureroase, ischemia miocardică silențioasă și moartea subită).
7. **Domeniul de aplicabilitate:** Medicină.

Șef Catedră Endocrinologie
conf. univ., dr. șt. med.

Șef Departament Știință
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Lorina Vudu



Ghenadie Curocichin



str. N. Testemițanu 29/1, MD2025, mun. Chișinău,
tel. +373 22 727511; fax +373 22 733600
www.cardiologie.asm.md
E-mail: cardiologie2010@mednet.md
cancelaria2004@mail.ru

ул. Н.Тестемичану 29/1, MD 2025, мун. Кишинев,
тел. +373 22 727511; факс +373 22 733600
www.cardiologie.asm.md
E-mail: cardiologie2010@mednet.md
cancelaria2004@mail.ru

01-7/100
08.03.17

ACTUL nr. _____

de implementare a invenției

1. **Denumirea invenției:** Metodă de pronosticare a riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat tip 1.
2. **De către cine și când a fost propusă:** Cristina Rizov; Valeriu Revenco; Lorina Vudu; Constantin Jucovschi; Mihail Rizov.
3. **Unde și când a fost implementată invenția:** În diagnosticul neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1, la fel, în activitatea științifică și didactică a Catedrei de endocrinologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, 11.09.2015.
4. **Lucrarea brevetată:** Brevet Nr. 1046.
5. **Scurtă prezentare:** Problema pe care o rezolvă invenția este elaborarea unei metode noi pentru creșterea exactității prognosticării riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip 1. Esența invenției constă în prognosticarea riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip 1, care include analiza datelor anamnestice și testarea prin modelul matematic, cu aprecierea următoarelor date: gradul de severitate al nefropatiei diabetice, frecvența cetoacidozelor și durata diabetului zaharat, iar funcția discriminantă (F) se calculează conform formulei.
6. **Eficacitatea implementării:** Metoda propusă crește exactitatea prognosticării apariției neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1. Este o metodă ieftină, ușor aplicabilă și nu necesită utilaj medical. Ea permite depistarea precoce a persoanelor cu risc crescut de apariție a neuropatiei autonome cardiace, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic și evidență în dinamică.
7. **Domeniul de aplicabilitate:** Medicină.

Director al IMSP
Institutul de Cardiologie



d. ș. m. Vitalie Moscalu

**Declarația
privind asumarea răspunderii**

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Cristina Rizov

Semnătura

Data 7.01.17

CURRICULUM VITAE

Numele și prenumele: Cristina Rizov

Cetățenia: Republica Moldova

Data nașterii: 27 mai 1983

Locul nașterii: or. Chișinău, Republica Moldova

Date de contact: 079482753

Email: christina_med@yahoo.com



Studii:

- 2001-2007 — studii universitare, facultatea Medicină Generală, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
- 2007-2010 — studii de rezidențiat, specialitatea Medicină Internă, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
- 2010-2012 — studii în secundariat clinic, specialitatea Endocrinologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
- 2012-2015 — studii de doctorat – specialitatea Endocrinologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Activitatea profesională:

- 2011-2012 — medic endocrinolog, IMSP Policlinica Raionala Ialoveni, Ialoveni, Republica Moldova
- 2012-2015 — medic endocrinolog, IMSP Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova
- 2016 — medic endocrinolog, IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală, Chișinău, Republica Moldova
- 2016 — asistent universitar, Catedra de endocrinologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Stagii:

- 01.07.2006-01.08.2006 — Endocrinologie, diabète, maladies métaboliques, Hopital de la Timone, Marseille, France
- 01.02.2014-31.07.2014 — Diabet, nutriție, boli metabolice, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România
- 15.05.2016-21.05.2016 — Diabetes, OMI - Salzburg Medical Seminars, Salzburg, Austria

Burse:

- 2014 — Bursa de cercetare doctorală „Eugen Ionescu”, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România
- 2015 — Bursa de de merit „Nicolae Anestiadi”, Republica Moldova

Participări la foruri științifice locale, naționale, internaționale:

- The 1st Central European Symposium of Young Endocrinologists Wroclaw 2013, Poland
- 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, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău 2015, Moldova
- Al 41-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Sibiu 2015, România
- 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
- Conferința Internațională Managementul Interdisciplinar al Diabetului Zaharat și Complicațiilor Sale, INTERDIAB 2016, București 2016, România
- 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

Apartenența la societăți:

- Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice
- Societatea Endocrinologilor din Republica Moldova

Abilități de lucru la calculator:

- Windows, Microsoft Office, Microsoft Excel.
- Cunoștințe avansate de gestiune a platformelor: EBSCO, Web of Knowledge, Science Direct

Limbile cunoscute:

- Limba română (maternă),
- Limba rusă (fluent),
- Limba franceză (fluent),

- Limba engleză (relativ)

Activitatea științifică: Autor al 21 de lucrări științifice publicate în reviste de specialitate, comunicări orale la congrese naționale și internaționale, dintre care 13 au fost prezentate și publicate la foruri internaționale, 2 brevete de invenție.