

Stratificarea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 în corelație cu modul de viață și cu parametrii de laborator

Stratification of cardiovascular risk in type 2 diabetic patients in correlation with lifestyle and laboratory parameters

Szócs-Molnár Terézia^{1*}, Nemes-Nagy Enikő², Gyenge Elisabeta Olivia³, Kósa Beáta⁴, Al-Aissa Zahra⁴, Jákó Zsuzsanna⁴, Kovács Emese⁵, Mareș-Ferencz Gizella², Szabó Mónika⁶, Victor Balogh-Sămărghișan², Ștefan Hobai²

1 – Laboratorul Clinicii de Pediatrie II. Târgu Mureș,

2 – Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș, Disciplina de Biochimie,

3 - Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș, absolventă,

4 – Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș,

5 - University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Clinical Research Center,

6 – Spitalul Clinic Județean din Târgu Mureș, Centrul de Diabetologie

Rezumat

Scopul studiului a fost evaluarea factorilor de risc cardiovascular la un lot de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 din cazuistica Centrului de Diabetologie, în corelație cu analizele de laborator și stilul de viață. Material și metode: S-a evaluat stresul oxidativ la acești pacienți comparativ cu un lot control, s-au evaluat obiceiurile de viață și alimentație cu un chestionar, s-au analizat unele date din foile de observație. Rezultate: Nivelul de lipoperoxidare este semnificativ mai înalt la diabetici comparativ cu lotul control ($p=0,0078$), în special la cei cu multipli factori de risc cardiovascular, care prezintă valori mai înalte ale colesterolemiei ($p=0,0238$) și trigliceridemie ($p=0,0658$), comparativ cu diabeticii fără alți factori de risc. 79% dintre diabetici sunt obezi, cca. jumătate sunt sedentari, 31% fumează, 28% consumă țărnie, 60% prezintă boli cardiovasculare. Doar 26% utilizează suplimente alimentare, 71% consumă ceaiuri medicinale. Concluzii: Stresul oxidativ este mai intens la pacienții diabetici față de lotul martor, mai ales la cei cu multipli factori de risc, speciile reactive având rol important în dezvoltarea complicațiilor diabetului, în special cele cardiovasculare, frecvent întâlnite la lotul studiat. Utilizarea mai largă a suplimentelor alimentare ar putea diminua stresul oxidativ. Obezitatea, sedentarismul, fumatul, alcoolul, dislipidemiile și stresul sunt factori care agravează boala de bază și facilitează complicațiile. Modificarea stilului de viață și alimentație ar putea îmbunătăți starea de sănătate a acestor pacienți.

Cuvinte cheie: diabet zaharat, lipoperoxidare, boli cardiovasculare

*Adresă de corespondență: Szócs-Molnár Terézia, Str. 22 Decembrie 1989, Nr. 15, Etaj VII, Ap. 26, Târgu Mureș, județul Mureș, România.
Tel: 0365-809285 (RDS), 0746-204354 (mobil). E-mail: molnar.terezia@yahoo.com

Abstract

The aim of the study was to evaluate cardiovascular risk factors in a group of type 2 diabetic patients from the Diabetology Center in Târgu Mureș, in correlation with laboratory parameters and lifestyle. Material and methods: We determined oxidative stress in these patients compared to a control group, we evaluated lifestyle and dietary habits using a questionnaire, and we analysed some data of the medical sheets. Results: Lipoperoxidation level was significantly higher in diabetic patients compared to control group ($p=0,0078$), especially in cases having multiple cardiovascular risk factors, who present higher serum cholesterol ($p=0,0238$) and triglyceride level ($p=0,0658$) compared to diabetics without other risk factors. 79% of the diabetics are obese, around half of them present sedentarism, 31% smoke, 28% drink concentrated alcohol, 60% present cardiovascular diseases. Only 26% take dietary supplements, 71% drink medicinal teas. Conclusions: Oxidative stress is more intense in diabetic patients compared to the control group, especially those presenting multiple risk factors, reactive oxygen species having an important role in diabetes complications, especially cardiovascular diseases, frequently occurred in the studied group. Wider use of dietary supplements could diminish oxidative stress. Obesity, sedentarism, smoking, alcoholism and dyslipidemic parameters are factors that facilitate diabetes complications. Changes in lifestyle and dietary habits could improve state of health in these patients.

Key words: diabetes mellitus, lipoperoxidation, cardiovascular diseases

Introducere

Diabetul zaharat afectează un segment tot mai larg din populație, în prezent în jur de 6%, fiind permanent în atenția cercetătorilor printre altele datorită complicațiilor sale cronice micro- și macroangiopatice ^{3, 7, 8, 12}.

Factorii de risc cardiovasculari sunt foarte studiați datorită mai ales prognosticului sever al bolilor aparatului circulator, fiind principala cauză de mortalitate în rândul diabeticilor. Având în vedere importante aspecte clinice și sociale ale diabetului zaharat de tip 2, am considerat utilă efectuarea unui studiu cuprinzând numeroase aspecte ale acestei boli: modul de viață și alimentație în corelație cu factorii de risc cardiovascular și parametrii de laborator.

Stresul oxidativ are implicații profunde în apariția bolii diabetice și a complicațiilor sale ^{1, 2, 9, 10}; astfel, în completarea analizelor curente am recurs la evaluarea nivelului de lipoperoxidare la lotul studiat.

Material și metode

Studiul a fost realizat pe cazuistica Centrului de Diabetologie din cadrul Spitalului Clinic Județean Mureș și a fost finalizat pe parcursul anului 2007. Lotul de diabetici de tip 2 a inclus 67 de cazuri (69% femei), ei au fost interogați cu ajutorul unui chestionar despre obiceiurile de viață și alimentație. Media de **vârstă** la diabetici a fost de 61,80 ani $\pm$ 9,34 (SD).

Chestionarul conceput de către echipa noastră de cercetare a conținut 20 de întrebări referitoare la obiceiurile de viață și alimentație ale pacienților.

S-au prelucrat datele foilor de observație, inclusiv cele de laborator, și la 33 de cazuri s-a dozat malondialdehida (MDA) serică pentru evaluarea lipoperoxidării, valorile fiind comparate cu cele ale lotului control ($n=11$) de vârstă asemănătoare, incluzând persoane nediabetice.

Dozarea MDA s-a realizat printr-o variantă adaptată a metodei TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) ¹¹. S-au efectuat următoarele modificări ale rețetei: pentru precipitare s-a utilizat acid tricloracetic 20%, acidul tiobarbituric (200 mg/dl) a fost dizolvat într-o so-

luție de Na_2SO_4 1M, iar extragerea cromogenului roz a fost facilitată prin sonicare. Absorbanțele au fost citite la spectrofotometrul Beckman DU®-68.

Am urmărit parametri biochimici sanguini cum ar fi: glicemia, colesterolemia, trigliceridemia, hemoglobina glicată, creatinina, acidul uric, creatin-kinaza, lactat dehidrogenaza, etc., precum și analiza urinii. Majoritatea analizelor s-au efectuat la Laboratorul Central al Spitalului Județean Mureș, dozarea MDA s-a desfășurat la Disciplina de Biochimie a UMF Târgu Mureș.

Rezultatele au fost prelucrate statistic cu programul GraphPad InStat, folosind testul *t* nepereche (determinarea valorii "p"), ocazional cu corecție Welch (când între deviațiile standard ale loturilor s-au constatat diferențe semnificative).

Rezultate

Date obținute prin chestionar, completate cu informațiile foilor de observații

70,2% dintre pacienți relatează prezența diabetului zaharat în familie.

Am constatat un procent mare de sedentarism printre diabetici: 71,6% nu prezintă activitate sportivă și doar 27,1% din această categorie efectuează muncă fizică.

Pentru calcularea indicelui de masă corporală (IMC), am utilizat formula: $\text{IMC} = \text{greutate (kg)} / \text{talie}^2 (\text{m}^2)$. Valorile normale sunt cuprinse între 22-25 kg/m^2 . Gradul I de obezitate este definit prin valori între 25-30 kg/m^2 , gradul II între 30-35 kg/m^2 , gradul III între 35-40 kg/m^2 , iar gradul IV prin valori de peste 40 kg/m^2 . Dintre diabetici, 18% au indice ponderal normal, 3% au IMC sub intervalul normal (indivizi subponderali), iar 79% prezintă obezitate de diferite grade (I: 37%, II: 22%, III: 15%, IV: 5%) (Figura 1).

31,3% dintre diabetici sunt fumători, și la toți acești pacienți am constatat prezența unei

boli cardiovasculare. Dintre cei chestionați 40% consumă alcool, majoritatea lor (30%) sub formă de bere, vin alb sau vin roșu în cantitate mică/ medie. Vinul roșu are efecte benefice sănătății, dar excesele sunt de evitat, mai ales la hipertensivi. Tărie consumă 28,4% dintre pacienți în cantitate mică/medie, alcoolul concentrat reprezentând un pericol pentru organism.

Dintre bolnavi, 69% sunt supuși unui stres mediu/mare. Majoritatea lor au precizat că și cauză locul de muncă, mulți au relatat despre stresul legat de familie, mediul ambiant și lipsa resurselor materiale. Numai 16% au precizat boala diabetică drept sursa stresului.

Dintre obiceiurile alimentare sănătoase amintim că 79% consumă fructe și legume crude în cantități medii/mari, 73% utilizează curent mirodenii precum ceapa sau usturoiul, 84% consumă preparate de pește (din care 30% în cantități medii sau mari), iar 75% nu consumă aproape deloc afumături, prăjeli, preparate foarte sărate.

Numeroase ceaiuri medicinale posedă efecte hipoglicemizante și antioxidante. Se comercializează preparate conținând amestecuri de plante destinate în special pacienților diabetici. Dintre diabeticii chestionați, 71% consumă ceaiuri medicinale în cantitate medie/mare, iar 29% nu consumă sau le consumă în cantitate mică. Ceaiul cel mai des consumat este cel de mentă (*Mentha piperita*), folosit de 43,4% dintre pacienți.

Suplimentele alimentare conțin numeroase vitamine și microelemente în doze optime organismului. 66% dintre diabetici nu consumă

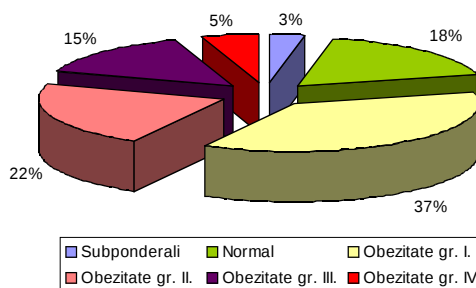


Figura 1. Indicele ponderal la diabeticii studiați

Tabel 1. Valorile glicemice la diabetici și la grupul control

Loturi	Control	DZ tip 2	Diferența între loturi
Număr persoane	20	43	
Glicemia (mg/dl +/- DS)	94,28 +/- 14,48	175,48 +/- 81,08	p<0,0001

Tabel 2. Concentrația de MDA la lotul diabetic și cel control

Loturi	Control	DM de tip 2	Diferența între loturi
Nr. persoane	11	33	
Concentrația MDA (nmol/ml +/- DS)	2,207 +/- 0,56	2,965 +/- 0,84	p= 0,0078

deloc suplimente alimentare, 26% utilizează de obicei sau zilnic mai ales preparate de multivitamine.

Parametri de laborator

Valorile glicemice și de lipoperoxidare prezintă diferențe semnificative între lotul diabeticilor de tip 2 și grupul control ned diabetic de vârstă asemănătoare (Tabel 1 și 2). În cadrul tabelelor, valorile medii sunt urmate de deviațiile standard (DS).

Valoarea medie a hemoglobinei glicozilate la diabetici a fost 8,74% +/- 1,93 (DS), minima fiind 6,18 % iar maxima 12,8 %. Această analiză a fost disponibilă la un număr destul de mic de pacienți.

Nivelul mediu al colesterolului seric la lotul diabetic este de 192,95 +/- 52,39 (DS) mg/dl, minima fiind 100,62 mg/dl, iar maxima 317,34 mg/dl. La puțini bolnavi s-au determinat valorile colesterolului HDL, media fiind 43,63 +/- 11,51 (DS) mg/dl, minima 24,82 mg/dl, maxima 72,83 mg/dl.

Media trigliceridemiei la pacienții diabetici este 157,61 +/- 82,63 (DS) mg/dl, valoarea minimă fiind 43,75 mg/dl, cea maximă 419,03 mg/dl.

Nivelul creatininei serice s-a situat peste limita fiziologică (1,2 mg/dl) la 34% dintre pacienți (analiza s-a efectuat la 59 de persoane), media fiind 1,25 mg/dl +/- 1,021 (DS) mg/dl, valoarea minimă a fost 0,51 mg/dl, iar cea maximă 8,0 mg/dl (aparținând unui pacient cu insuficiență renală cronică).

Nivelul acidului uric a prezentat valori crescute la 27% dintre pacienți, media fiind 5,79 +/- 2,93 (DS) mg/dl, valoarea minimă 2,34 mg/dl, iar cea maximă 20,97 mg/dl (la pacientul cu insuficiență renală).

La unii diabetici s-a efectuat și determinarea CK-MB și LDH, doi pacienți (având antecedente de infarct miocardic și internați cu dureri abdominale de origine neprecizată) au prezentat valoare crescută la ambii parametri. Media determinărilor CK-MB a fost 16,95 U/l +/- 5,89 (DS), valoarea minimă fiind 12,6, iar cea maximă 25,6 U/l.

Examenul sumar al urinei efectuat la 30 diabetici ne-a furnizat informații legate de glucozurie, cetonurie și proteinurie. Glucozuria (50-1000 mg/dl) a fost prezentă (cel puțin episodic) la 36,2%, proteinuria la 13%, iar cetonuria la 6,3% dintre pacienți.

Pe baza **riscului și bolilor cardiovasculare**, am împărțit diabeticii în trei grupe:

- Grupa A: prezența diabetului și a unei boli cardiovasculare (infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, crize de angină pectorală)
- Grupa B: prezența și a altor factori de risc cardiovascular în afara diabetului zaharat (hipertensiune, fumat, nivele crescute ale colesteroliei, obezitate etc.)
- Grupa C: diabet zaharat neasociat cu alți factori de risc cardiovascular.

Este interesant faptul că 31,3% dintre diabeticii chestionați sunt fumători și toate

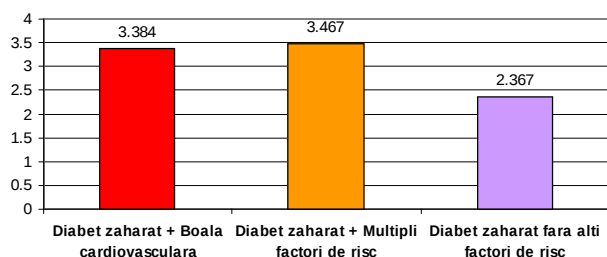


Figura 2. Concentrația malonaldehidei serice (nmol/ml) în cadrul celor trei subloturi

aceste persoane aparțin lotului A (prezintă boală cardiovasculară).

Valoarea concentrației MDA este semnificativ mai mică la grupa C față de grupele A și B. Cei cu multipli factori de risc sau boală cardiovasculară au valori mult mai ridicate: 3,384 +/- 0,71 (DS) nmol/ml pentru grupa A, respectiv 3,467 +/- 0,62 (DS) nmol/ml la grupa B, față de valorile mai mici ale lotului C: 2,367 nmol/ml +/- 0,46 (DS). Între loturile C și A diferența este semnificativă statistic ($p = 0,0015$), la fel și diferența între loturile C și B ($p = 0,0003$) (Figura 2).

Între loturile B și C am găsit diferențe semnificative în nivelul colesterolului seric ($p = 0,0238$), diabeticii din grupa B având valori de colesterol mult mai ridicate (225,31 +/- 61,55 mg/dl) față de valorile lotului C: 166,94 +/- 38,64 mg/dl. Nu am găsit diferență semnificativă între lotul A și C ($p = 0,55$) (Figura 3).

Nivelul mediu al trigliceridelor la lotul A este de 127,26 +/- 57,93 mg/dl, la grupa B este 217,01 +/- 111,0 mg/dl, iar la lotul C este de 128,29 +/- 72,74 mg/dl. Între loturile A – C

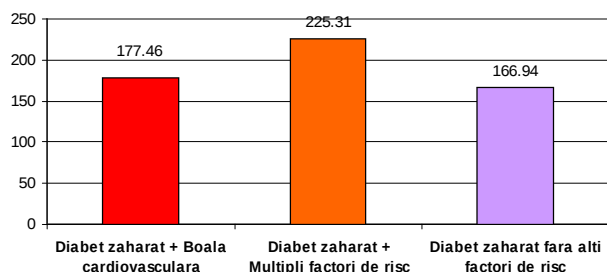


Figura 3. Media colesterolului seric în cadrul celor trei subloturi

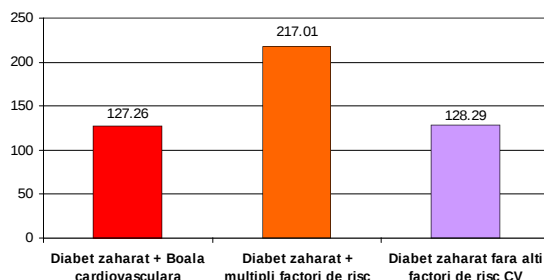


Figura 4. Nivelul trigliceridemie în cadrul celor trei subloturi

($p = 0,9701$) nu am găsit diferențe semnificative, respectiv între loturile B – C diferența este la limita semnificației statistice ($p = 0,0658$) (Figura 4).

Discuții

Numeroase studii atestă contribuția importantă a factorilor alimentari la dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Riscul este cu atât mai mare, cu cât alimentația nesănătoasă, neechilibrată se îmbină cu alți factori dăunători cum ar fi sedentarismul, stările frecvente de stres, fumatul și consumul de alcool.

Obezitatea este prezentă la 79% dintre bolnavi, fapt ce influențează negativ echilibrul metabolic, favorizând complicațiile.

Fumatul se găsește între obiceiurile mai multor diabetici. Unii privesc obiceiurile nocive ca pe o formă de revoltă. Situația ar putea fi remediată printr-un program cuprinzător de educație.

Doar 40% dintre diabeticii chestionați au recunoscut consumul de alcool, la 30% este vorba despre cantități mici de bere, vin alb sau vin roșu, cu efect benefic asupra sănătății, în schimb tăria preferată de o parte a bolnavilor are efecte nocive asupra organismului. Despre fumat și consumul de alcool este greu de obținut informații reale, este posibil ca procentele să fie în realitate ușor mai ridicate.

Afirmativ, 69% dintre diabetici sunt supuși unui stres zilnic, majoritatea bolnavilor au precizat locul de muncă, respectiv familia ca fi-

ind sursa stresului. Situația ar putea fi remediată prin diminuarea factorilor stresanți la care sunt supuși acești bolnavi.

Mare parte dintre adulții cu diabet de tip 2 nu prezintă deloc activitate fizică. Sedarismul favorizează apariția obezității și este un factor important în agravarea rezistenței la insulină, respectiv contribuie la apariția complicațiilor cardiovasculare.

Procentul mare de diabetici care consumă ceapă și usturoi este îmbucurător, deoarece aceste plante, în afară de potențialul antioxidant și hipoglicemiant, au și efect antiseptic, protejând pacienții de infecții, care pot dezechilibra boala diabetică.

Preparatele de pește sunt consumate de majoritatea diabeticilor, dar, din păcate, în cantități mici datorită problemelor financiare. Consumul de fructe și legume crude în cantitate mare se numără printre obiceiurile sănătoase.

Mulți consumă ceaiuri medicinale, dar puțini folosesc suplimentele alimentare, deși există preparate speciale destinate diabeticilor. Utilizarea mai largă a acestora ar putea avea efect benefic în privința deficitului de magneziu și zinc observat la mulți diabetici^{6, 13} și ar îmbunătăți statusul oxidativ. Numeroase studii au constatat o apărare antioxidantă precară la diabetici, interesând antioxidanții enzimatici și neenzimatici, scăderea fiind datorată probabil utilizării lor excesive în organism în urma proceselor oxidative intensificate^{4, 5}.

Am constatat afectarea sistemului cardiovascular la 60% dintre pacienți, bolile cardiovasculare fiind cauze de deces frecvent întâlnite la diabetici. Momentan am găsit valori patologice la jumătate dintre pacienți în ceea ce privește hipertensiunea arterială. Nefropatia apare la 13% dintre pacienți, deși 34% prezintă valori crescute ale creatininei serice. Retinopatia a fost diagnosticată în numai 15% dintre cazuri, deși adesea vederea opacă ne atrage atenția asupra bolii diabetice.

Se poate afirma că, în cadrul diabeticilor studiați, există mulți pacienți într-un echili-

bru metabolic nesatisfăcător, în ciuda terapiei zilnice, urmăririi lunare și instruirii corecte. Putem observa valori de hemoglobină glicată nesatisfăcătoare, glicemiile foarte ridicate, glucozuria de peste 1000 mg/dl în numeroase cazuri, și concentrații de MDA în intervalul 4 – 4,76 nmol/ml.

Unele analize importante cum ar fi hemoglobina glicată sau HDL-colesterolul se efectuează la un număr prea restrâns de pacienți, din considerente financiare.

Datele obținute confirmă prezența stresului oxidativ la pacienții diabetici prin valorile mai ridicate ale concentrației de MDA comparativ cu lotul control de vârstă asemănătoare. Aceste date sunt în conformitate cu cele bibliografice^{2, 4, 10}. Diabeticii cu multipli factori de risc cardiovasculari, respectiv cei cu boală circulatorie prezintă stres oxidativ mai intens. Valorile mici ale trigliceridemie la subloturile A și C, respectiv valorile ridicate la sublotul B s-ar putea explica printr-o atenție sporită în privința alimentației și stilului de viață corespunzător la diabeticii cu complicații cardiovasculare.

Pe baza datelor din literatură, scăderea glicemiei diminuează lipoperoxidarea, ca urmare a corelației dintre valorile de hemoglobină glicată și concentrația lipoperoxizilor⁴.

Concluzii

Dintre factorii de risc cardiovascular se constată prezența sedentarismului, obezității, fumatului, hipertensiunii arteriale, stresului cotidian la un procent important de pacienți din cadrul lotului studiat, alături de dislipidemie, dezechilibru metabolic glucidic și stres oxidativ intensificat.

Având în vedere implicațiile stresului oxidativ în diabet zaharat, ar fi benefică utilizarea medicamentelor antioxidante în tratamentul de durată al acestor pacienți (vitamina C, E, seleniu, acid lipoic, nicotinamidă, sau suplimente alimentare vegetale cu substanțe bioactive com-

plexe), respectiv consumul de alimente și ceaiuri cu conținut ridicat în substanțe antioxidante².

Mulțumiri

La realizarea acestei lucrări au contribuit membri ai personalului din Laboratorul Central al Spitalului Clinic Județean Mureș, în special laborantul Szántó Géza și asistenta de cercetare Preda Terezia.

Listă de abrevieri

CK:	creatin kinază
DZ	diabet zaharat
HDL:	lipoproteine cu densitate mare
IMC:	indice de masă corporală
LDH:	lactat dehidrogenază
MDA:	malondialdehidă
DS:	deviație standard
TBARS:	thiobarbituric acid reactive substances

Bibliografie

1. Baynes J.W.: Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, *Diabetes*, 1991, 40: p. 405-412
2. Dejica D.: Stresul oxidativ în bolile interne, Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2000
3. Dinu V., Gîlcă M.: Mecanisme moleculare în aterogeneză, *Spitalul*, 1996, 1, p. 11-19
4. Duma L., Duma V., Erdősy S., et al: Aspecte ale lipoperoxidării la pacienții diabetici cu și fără microangiopatie diabetică, *Infomedica*, 1998, 3: p. 21-23
5. Duma L., Duma V., Erdősy S., et al: Apărarea antioxidativă la diabeticii cu și fără microangiopatie diabetică, *Infomedica*, 1998, 5: p. 43-45
6. Faure P., Benchaman P.Y., Perard A., et al.: Lipid peroxidation in insulin dependent diabetic patients with early retinodegenerative lesions, effects of an oral zinc supplementation, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1995, 49: p. 282-288
7. Harrison: Principii de Medicină Internă ediția 14, Ed. Teora, București 2003, p. 2265-2287
8. Kaplan M.: Internal Medicine lecture notes, USA – Kaplan Inc, 2002, p. 49-54
9. Olinescu R.: Radicali liberi în fiziopatologia umană, Ed. Tehnică, București, 1994
10. Răducanu-Lichiardopol C., Moța M., Bistriceanu M., et al.: Stresul oxidativ în diabetul zaharat, *Infomedica*, 2000, 73(3): p. 4-8
11. Satoh K.: Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method, *Clinica Chimica Acta*, 1978, 90, p. 37-43
12. Tierney L., McPhee S., Papadakis M.: Current Medical Diagnosis and Treatment, Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, 2003, p. 1152-1199
13. Vereșiu I.A.: Implicațiile magneziului în diabetul zaharat, *Infomedica*, 2000, 3(73): p. 10-12