

Controlul glicemic și dislipidemia ca factori de risc ai neuropatiei diabetice

Glycemic control and dyslipidemia as risk factors of diabetic neuropathy

Anca Bacârea^{1*}, V. C. Bacârea², Ioana Carmen Crișan³

1. Universitatea de Medicină și Farmacie Tg. Mureș, Disciplina Laborator Biochimie Clinică

2. Universitatea de Medicină și Farmacie Tg. Mureș, Disciplina Epidemiologie

3. Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș

Rezumat

Scopul acestei lucrări este stabilirea rolului duratei de la diagnosticul diabetului, controlul glicemic și dislipidemiei în instalarea neuropatiei diabetice, la pacienți cu diabet zaharat din centrul județean de diabet Mureș.

Eșantionul selectat este de 340 de pacienți din județul Mureș cu diabet zaharat, fiind reprezentativ cantitativ și calitativ pentru calcularea riscului relativ. Prelucrarea datelor și stabilirea nivelurilor de semnificație statistică s-a realizat utilizând EpiInfo.

Analiza factorilor potențiali de risc (hemoglobina glicată, colesterolul seric total, trigliceridele), indică faptul că valorile de risc ale hemoglobinei glicate se confirmă, colesterolul seric total și trigliceridemia fiind semnificativ asociate ca predictori pentru polineuropatia periferică. Dacă controlul glicemic deficitar și vechimea diabetului se confirmă ca factori esențiali în apariția polineuropatiei periferice, hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia nu sunt asociate cu acesta în producerea afecțiunii, dar se combină la același pacient.

Cuvinte cheie: diabet zaharat, neuropatie, HbA1c, dislipidemie

Abstract

The aim of this work is to establish the role of age of diabetes, glycemic control and dyslipidemia in diabetic neuropathy development, in diabetes mellitus patients from diabetic regional center Mures.

Sample size was calculated as 340 patients with diabetes mellitus. We have considered this size as statistically significant for the study population. This study design allows calculating the relative risk (RR). Statistic calculation was performed using EpiInfo and data collection was made with Microsoft Excel.

Potential risk factors analysis (glycated hemoglobin, serum total cholesterol, triglycerides) showed that

*Adresa pentru corespondență: Anca Bacârea, Str. Gh. Marinescu Nr. 66/18, Tg. Mureș
Tel. 0744325277, E-mail: bacareaa@yahoo.com

Adresa instituției: Universitatea de Medicină și Farmacie Tg. Mureș, Disciplina Laborator Biochimie Clinică, str. Gh. Marinescu Nr. 38

glycated hemoglobin is confirmed as risk factor, and hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia were statistically significant as predictors for peripheral neuropathy in diabetic patients.

Ineffective glycemic control and age of diabetes are confirmed as essential risk factor for peripheral neuropathy, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia are not associated with it, but they associate in the same patient.

Key words: diabetes mellitus, neuropathy, HbA1c, dislipidemia

Introducere

Prevalența polineuropatiei la diabetici este de aproximativ 30% și ea poate depăși 75% după 20 de ani de evoluție a diabetului zaharat (DZ). Polineuropatia diabetică (PD) reprezintă una din cele mai comune complicații ale DZ pe termen lung, afectând până la 50% din pacienții cu DZ tip 2^{1,2}.

Afectarea sistemului nervos periferic la persoanele cu DZ reprezintă un proces complex, având deopotrivă aspecte clinice și biologice. Rolul cheie al hiperglicemiei în dezvoltarea neuropatiei a fost demonstrat prin largi studii prospective, dintre cele mai cunoscute fiind Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁶ și United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)³.

Factori etiologici ai neuropatiei. Factorii majori confirmați sunt: controlul glicemic nesatisfăcător și durata bolii. Sunt de asemenea incriminați: hipertensiunea arterială (probabil numai pentru tipul 1 de diabet), vârsta, fumatul, hipoinsulinemia și dislipidemia^{4, 5, 8}.

Scopul acestei lucrări a fost verificarea relației dintre vechimea diabetului, controlul glicemic, dislipidemie și instalarea neuropatiei

diabetice, la pacienții Centrului Județean Mureș de monitorizare a diabetului zaharat.

Material și metodă

Eșantionul selectat prin metoda includerii sistematice (metodă probabilistică – fiecare element din populația țintă are o șansă non zero de a fi inclus în eșantionul de studiu) este de 340 de pacienți (170 sex masculin și 170 sex feminin), fiind reprezentativ cantitativ și calitativ pentru calcularea riscului relativ, în condițiile în care culegerea datelor a fost tip „eșantion reprezentativ”. Pacienții au fost investigați în ambulatorul de specialitate al Spitalului Clinic Județean Mureș, unde s-a apreciat prezența sau absența PD de către clinician. Fiecărui pacient i s-a recoltat în ziua examinării o probă de sânge din care s-a dozat profilul lipidic complet și hemoglobina glicată. S-a codificat ca și dislipidemie prezența unei concentrații a colesterolului total >185 mg/dl, a unei trigliceridemii >150mg/dl și a unui HDL-col < 39 mg/dl, dacă pacientul nu a fost anterior investigat lipidologic. Prezența unui diagnostic anterior de dislipidemie în fișa pacientului, a fost înregistrată ca

Tabel Nr. 1 Recomandările IDF referitoare la aprecierea nivelului de risc cardiovascular în funcție de parametrii lipidici

	Risc absent	Risc moderat	Risc crescut
Colesterol total mg%	Sub 185	185 - 230	Peste 230
LDL-col mg%	Sub 115	115 - 155	Peste 155
HDL-col mg%	Peste 46	39 – 46	Sub 39
TG mg%	Sub 150	150 - 200	Peste 200

Tabelul Nr. 2. HbA1c > 6,5%, factor de risc pentru polineuropatia periferică

Control glicemic	Neuropatie periferică		TOTAL
	Prezentă	Absentă	
Control bun	41	134	175
Control deficitar	159	6	165
TOTAL	200	140	340

RR = 4,1131 (3,1414-5,3852), IC 95%

atare, independent de valorile lipidice rezultate în urma examenului de laborator la momentul intrării în studiu. Valoarea hemoglobinei glicate (HbA1c) a fost încadrată în două niveluri reprezentând gradul echilibrului glicemic: adecvat ($\leq 6,5\%$) și neadecvat ($> 6,5\%$), atât pentru tipul 1 cât și pentru tipul 2 de DZ (conform recomandărilor IDF - Federația Internațională de Diabet)⁷.

Prelucrarea datelor și stabilirea nivelurilor de semnificație statistică s-a realizat utilizând EpiInfo. Pragul de semnificație folosit este de 0,05 iar testele de semnificație: Chi pătrat și Fisher.

Am considerat valorile recomandărilor IDF ca valori prag pentru studiul nostru (Tabel Nr. 1).

Rezultate

Distribuția lotului studiat în funcție de tipul de diabet a fost: 33 de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 (9,70%) și 307 cu diabet zaharat

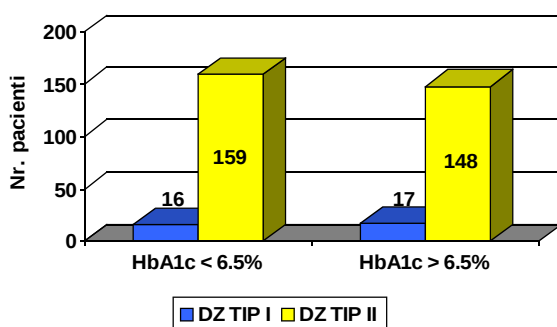


Figura Nr. 1. Echilibrul glicemic la pacienții cu diabet zaharat, exprimat prin valoarea hemoglobinei glicate

rat de tip 2 (90,30%).

Hemoglobina glicată

Valoarea medie a hemoglobinei glicate la lotul studiat a fost 8,06% (7,90- 8,22), interval de confidență (IC) 95%, semnificativ crescută față de valoarea prag ($p < 0,0001$).

Considerând HbA1c > 6,5% limita de la care este neadecvat nivelul echilibrului glicemic, am dorit să cunoaștem procentul pacienților cu nivel normal și adecvat, versus neadecvat al echilibrului glicemic. Distribuția observată pe eșantionul studiat ne indică faptul că, din totalul persoanelor cu DZ tip 1, un procent de doar 48,5% (30,8%-66,5%) IC 95%, au un echilibru glicemic optim, iar din totalul persoanelor cu DZ tip 2, un procent de 51,8% (46,0%-57,6%) IC 95%, au un echilibru glicemic optim.

Având în vedere intervalele de confidență care includ valoarea de 50%, concluzionăm că distribuția controlului glicemic deficitar la ambele tipuri de diabet este aproximativ egală în rândul pacienților cu diabet analizați de noi (Figura Nr. 1).

În tabelul de contingență (Tabel Nr. 2) se poate observa relația dintre valoarea hemoglobinei glicate mai mare de 6,5% și polineuropatia diabetică. Din analiza statistică a datelor (Test Chi pătrat), putem afirma că această asocieră este semnificativă statistic ($p < 0,0001$).

RR = 4,1131 (3,1414-5,3852), IC 95%

Vechimea diabetului

Lotul studiat a fost împărțit pe următoarele categorii de vechime a bolii: 0-4 ani, 5-9 ani, 10-14 ani, 15-19 ani, 20-24 ani, peste 25 de

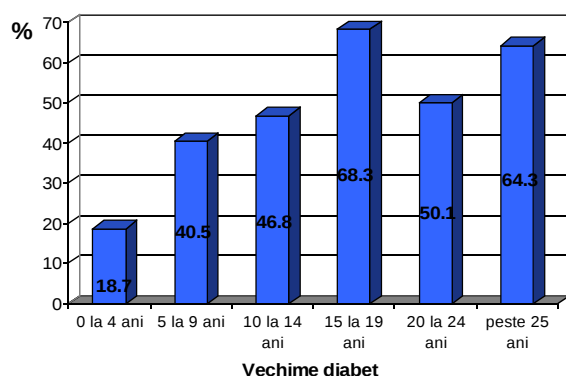


Figura Nr. 2. Frecvența polineuropatiei diabetice în funcție de vechimea DZ

ani. Se remarcă o creștere a frecvenței polineuropatiei periferice odată cu creșterea vechimii bolii, relația fiind semnificativă statistic $p = 0,0399$ (Figura Nr. 2).

Dislipidemia

Distribuția observată pe eșantionul studiat ne indică faptul că din totalul persoanelor cu DZ un procent de 67,4% (62,1%-72,3%), IC 95%, au fost diagnosticate cu dislipidemie.

Valoarea medie a colesterolului total în populația țintă a fost 204,40 mg/dl, cu IC 95% (199,41 – 209,38), semnificativ crescută față de valoarea maximă considerată fără risc (185 mg/dl) ($p < 0,0001$).

Media concentrației colesterolului seric total la pacienții fără polineuropatie diabetică a fost 197,74 mg/dl IC95% (191,64-203,84), iar la pacienții diagnosticați cu polineuropatie 214,7 mg/dl (206,46-222,94), IC95%. Diferența între medii este de 16,96 mg/dl (6,663 - 27,257), IC95%. Din analiza statistică a datelor (test Fisher), rezultă că, deși există semnificație

statistică ($p = 0,0190$) și $RR=1,246$, studiind IC 95% (1,046-1,485) putem afirma ca asocierea hipercolesterolemie - polineuropatie este slab semnificativă științific, valoarea RR fiind apropiată de 1.

Considerând recomandările IDF⁷ privind cuantificarea nivelurilor de risc ale pacienților cu dislipidemie, am analizat la momentul screening-ului, câți pacienți (diagnosticați sau nu cu dislipidemie) prezentau colesterolul seric total sub 185 mg/dl, deci erau eficient evaluați și tratați. Distribuția observată pe eșantionul studiat ne indică faptul că din totalul persoanelor cu DZ, doar 55,0% (49,5%-60,4%), IC 95%, au un colesterol seric total sub 185 mg/dl.

Valoarea medie a LDL-colesterolului la lotul studiat a fost 123,05 mg/dl (118,32-127,78) IC 95%, la $p < 0,0001$.

Valoarea medie a HDL - colesterolului în populația masculină țintă a fost 44,42 mg/dl (43,71- 45,13) IC 95%, la $p < 0,0001$. Valoarea medie a HDL - colesterolului în populația feminină țintă a fost 44,88 mg/dl (43,79- 45,98) IC 95%, la $p < 0,0001$. Distribuția observată pe eșantionul studiat ne indică faptul că, din totalul persoanelor cu DZ, un procent de 65,9% (60,6% - 70,9%), IC 95%, au un HDL-colesterol sub 39 mg/dl, având un risc crescut pentru bolile cardiovasculare, conform recomandărilor IDF. Analiza statistică (Test Chi pătrat) indică o valoare $p = 0,2364$, asocierea fiind nesemnificativă statistic.

Valoarea medie a trigliceridelor în populația țintă a fost 185,08 mg/dl (170,97-199,18), IC 95% la $p < 0,0001$. Am urmărit la momentul screening-ului câți pacienți (diagnosticați sau nu cu dislipidemie) au trigliceride sub 150 mg/dl. Distribuția observată pe eșantionul

Tabel Nr. 3. Rezultate regresie logistică privind factorii potențiali de risc: hemoglobina glicată, colesterolul seric total, trigliceridele evaluați împreună la același pacient

	Odds Ratio	C.I. 95%	P-Value
Colesterol	1,5612	0,7443 - 3,2745	0,2385
HbA1c	83,1084	31,9920 - 215,8977	0,0000
Trigliceride	1,3446	0,6394 - 2,8276	0,4349

studiat ne indică faptul că, din totalul persoanelor cu DZ, doar 45,0% (39,7%-50,5%), IC 95%, au TG sub 150 mg/dl. Din analiza statistică a datelor (Test Chi pătrat cu corecție Yates), rezultă că o valoare a trigliceridelor peste 150 mg/dl reprezintă un factor de risc pentru polineuropatia diabetică la pacienții cu DZ: RR=1,3783, IC 95% (1,1543-1,6457), cu $p = 0,000591$.

Media trigliceridelor la pacienții fără polineuropatie a fost 197,74 mg/dl, IC95% (168,66-186,29), iar la pacienții diagnosticați cu polineuropatie 216,71 mg/dl IC95% (189,06-244,37). Diferența între medii este de 39,241 mg/dl, IC95% (10,001 - 68,480). Din analiza statistică a datelor (Test Chi pătrat), putem afirma că asocierea hipertrigliceridemie – polineuropatie este semnificativă statistic ($p = 0,0027$), cu un risc relativ RR=1,351, IC95% (1,105-1,651).

Analiza globală prin aplicarea regresiei logistice, încadrând factorii potențiali de risc (hemoglobina glicată, colesterolul seric total, trigliceridele), indică faptul că valorile de risc ale hemoglobinei glicate se confirmă, colesterolul total și trigliceridemia fiind nesemnificativ asociate ca predictor pentru polineuropatia periferică (Tabel Nr. 3).

Discuții

Multe date din literatura de specialitate relaționează PD cu durata bolii. EURODIAB relaționează PD cu vârsta pacientului, vechimea bolii, echilibrul glicemic și factorii majori de risc cardiovasculari. Dorind să stabilim influența vechimii bolii asupra frecvenței PD, lotul a fost împărțit în grupele de vechime a bolii prezentate. Am demonstrat creșterea frecvenței PD odată cu creșterea vechimii bolii. Se poate remarca un trend constant ascendent, cu excepția categoriei de vechime 20-24 de ani unde frecvența este de 50%.

Controlul glicemic este determinant esențial pentru prevalența și progresia compli-

cațiilor neuropatice. DCCT⁶ demonstrează acest lucru. Rezultatele EURODIAB au sugerat de asemenea relația dintre valoarea HbA1c și prevalența neuropatiei.

După cum sugerează Tesfaye^{4, 5}, în afara ameliorării controlului glicemic, identificarea factorilor de risc pentru PD potențial modificabili este de o importanță deosebită. EURODIAB a identificat corelații pozitive semnificative statistic între prevalența PD și durata diabetului, nivelul trigliceridelor, prezența hipertensiunii arteriale, vârstă.

În lotul nostru de studiu, controlul glicemic deficitar s-a confirmat ca factor de risc esențial în apariția polineuropatiei periferice, dar hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia nu au fost asociate cu acesta în producerea afecțiunii ($p = 0,2385$, respectiv $p = 0,4349$), dar s-au asociat la același pacient ($p < 0,0001$), ceea ce indică preponderența dislipidemiei mixte la pacienții diabetici.

Valoarea $p < 0,0001$ privind nivelul de asociere la același pacient a valorilor crescute de colesterol, trigliceride și hemoglobină glicată, indică faptul ca acești trei factori de risc sunt prezenți cu mare probabilitate în asociere.

Concluzii

Controlul glicemic deficitar este factor de risc pentru apariția polineuropatiei periferice la persoanele diabetice: RR=4,1131 (3,1414-5,3852), IC95%.

Dislipidemia, prin factorii urmăriți (trigliceridemia și colesterolemia), este de asemenea factor de risc pentru apariția polineuropatiei. Valoarea RR foarte apropiată de 1, indică însă o asociere mai redusă.

Bibliografie

1. Boulton A.J.M., Malik R.A.: Diabetic neuropathy. *Med Clin N Am* 82: 909-929, 1998.
2. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes care*;

- 27:1458-1486, 2004.
3. Stratton IM, Adler Ai, Neil HAW, et al on behalf of the UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *Br Med J*; 321:405-412, 1999
 4. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*; 352: 341-350, 2005.
 5. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M., et al.: Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 39: 1377-1384, 1998.
 6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*; 122: 561-568, 1995.
 7. www.idf.org – IDF Consensus on diabetes prevention - consensus
 8. Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom. *Diabetes Care* 27: 942-946, 2004.