

CURS 4

DIABETUL ZAHARAT - COMPLICAȚIILE CRONICE

EPIDEMIOLOGIA COMPLICAȚIILOR CRONICE ÎN DIABETUL ZAHARAT

Complicațiile vasculare și neuropate sunt cauzele majore de morbiditate și mortalitate pentru diabetici, severitatea acestora corelându-se direct cu nivelul cronic al hiperglicemiei. Incidența complicațiilor microangiopate (renale și retiniene) și macroangiopate (cardio-vasculare) la diabetici a fost și este urmărită prin numeroase studii. Astfel:

-The Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes, finanțat de OMS (WHO MSVDD) a fost inițiat în 1974 pentru a compara prevalența complicațiilor vasculare în 14 centre diferite etnic, geografic și cultural (1, 2, 3). După o supraveghere de 7-9 ani (pentru Oklahoma 11-12 ani) sunt prezentate următoarele rezultate:

-bolile cardio-vasculare au reprezentat cauza principală de deces la 44% din diabeticii tip 1 și la 52% din diabeticii tip 2; afectarea renală a fost prezentă la 21% din diabeticii tip 1 decedați și la 11% din diabeticii tip 2 decedați.

Pentru diabeticii tip 1 rata tuturor cauzelor de mortalitate a fost mai mare în Berlin (bărbați) și Varșovia (femei) și mai mică la bărbații londonezi și la femeile din Zagreb; pentru diabeticii tip 2 cea mai mare rată de mortalitate a fost la bărbații din Varșovia și la femeile din Oklahoma, iar cea mai scăzută la diabeticii din Tokio (4).

-orice formă de retinopatie a fost nou raportată după perioada de urmărire la 47,7% din cazuri în medie, retinopatia proliferativă fiind prezentă la 9,7% din cazuri. Rata cea mai mare de raportare a fost în Oklahoma, Zagreb și Hong Kong, iar cea mai mică a fost în Tokio.

Incidența oricărei forme de retinopatie ca și incidența retinopatiei proliferative a fost mai mare la diabeticii tip 1.

-proteinuria și retinopatia au reprezentat markeri de afectare renală în ambele tipuri de diabet; trigliceridele plasmatice au fost considerate ca un factor predictiv important pentru insuficiența renală în diabetul tip 1; tensiunea arterială a fost considerată un factor predictiv pentru insuficiența renală în diabetul tip 2 (5).

-*importanța tensiunii arteriale, colesterolului seric și proteinuriei* ca factori predictivi pentru mortalitatea cardio-vasculară, infarctul miocardic fatal și non-fatal a fost confirmată pentru ambele tipuri de diabet.

-*trigliceridele plasmatice* s-au asociat cu moartea prin boli cardio-vasculare la diabeticii tip 2 și la femeile diabetice tip 1.

-*nivelul glicemiei pre-prandiale* a fost asociat cu decesul prin boli cardio-vasculare, infarct miocardic și accident vascular cerebral numai în tipul 2 de diabet, glicemia fiind considerată factor de risc independent (6).

-*aspectul electrocardiografic* s-a deteriorat pe parcursul urmăririi de la 11,8% la 25,4% (7).

-***The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)***, desfășurat pe un lot de peste 300.000 pacienți apreciază că indiferent de nivelul tensiunii arteriale sau de valoarea colesterolului plasmatic, mortalitatea prin boli cardio-vasculare este de 4 ori mai mare la diabetici decât la nediabetici (8).

-***The Diabetic Control and Complication Trial Research Group (DCCT)*** și ***United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*** apreciază că severitatea complicațiilor vasculare se corelează cu gradul și intensitatea dezechilibrului glicemic (9, 10).

-***The Nurses Health Study*** corelează riscul de accident vascular cerebral cu diabetul zaharat, riscul relativ fiind de 5,4 (11).

-***EURODIAB Study*** apreciază incidența retinopatiei la un lot de diabetici tip 1, urmăriți timp de 7 ani la 56% (12), în corelație cu nivelele hemoglobinei glicozilate (Hb A1c).

-***Wisconsin Eye Study*** prezintă rezultate similare pe un lot de americani de origine europeană, la patologia retiniană adăugându-se date despre corelația directă a nivelelor Hb A1c cu proteinuria masivă și alterarea funcției tactile și termice (13).

-***The Framingham Heart Study*** argumentează relația pozitivă dintre alți factori de risc cardiovasculari (hipertensiune arterială, dislipidemie, fumat etc.) și declinul funcției renale la pacienții cu prediabet (14).

COMPLICAȚIILE MICROVASCULARE (MICROANGIOPATIA DIABETICĂ)

1. *Boala cronică de rinichi diabetică (15)*

Boala cronică de rinichi (BCR) diabetică este un sindrom clinic caracterizat prin albuminurie persistentă $> 300 \text{ mg/zi}$ sau $> 200 \text{ } \mu\text{g/min}$, confirmată în cel puțin 2 ocazii în decurs de 3-6 luni, cu declin susținut al ratei de filtrare glomerulară (RFG) și cu creșterea valorilor tensiunii arteriale.

În ultimii ani termenul de insuficiență renală cronică a fost înlocuit cu cel de boala cronică de rinichi de către National Kidney Foundation, termen considerat mai adecvat pentru a caracteriza gradul disfuncției renale.

BCR presupune scăderea ratei filtrării glomerulare sub 60 ml/min/1,72mp pentru mai mult de 3 luni, alături de alte anomalii patologice sau markeri ai distrucției renale incluzând anomalii sanguine, urinare sau imagistice (16).

Prevalența micro și macroalbuminuriei în ambele tipuri de DZ este de 30-35%. Riscul bolii renale cronice este mai mare la pacienții cu DZ tip 1 față de cei cu tip 2, dar numărul absolut al pacienților cu DZ tip 2 și nefropatie este mai mare. Unul din doi pacienți cu DZ au afectare renală

Diagnosticul și stadializarea bolii renale diabetice

Criteriile de diagnostic

Microalbuminuria este definită ca fiind cantitatea de albumină eliminată prin urină care nu poate fi detectată prin metode clasice, respectiv $20\text{-}200 \mu\text{g/min}$ sau $30\text{-}300 \text{ mg/zi}$. În DZ tip 1 este primul marker al alterării funcției renale, în timp ce în DZ tip 2 indică un risc crescut nu numai pentru afecțiuni renale dar și cardiovasculare.

Macroalbuminuria se definește prin valori ale albuminuriei ce depășesc $200 \text{ } \mu\text{g/min}$ sau 300 mg/zi .

Pentru confirmarea microalbuminuriei sunt necesare cel puțin două probe pozitive din trei, efectuate în interval de 6 săptămâni - 6 luni, excluzând alte cauze ale acesteia.

Raportul albumină/creatinină este un criteriu de estimare a ratei excreției de albumină în condițiile dificultăților apărute în evaluarea corectă a diurezei. Se poate efectua oricând în cursul zilei. Valorile normale ale acestuia sunt redată în tabelul 2.

Tabelul 1. Factorii care influențează excreția urinară de albumină

AFECTIUNE	EFFECT ASUPRA ALBUMINURIEI
Infecțiile urinare DZ dezechilibrat Efortul fizic crescut Valorile tensionale crescute Insuficiența cardiacă Infecțiile acute febrile sau alte afecțiuni acute Intervențiile chirurgicale, anestezia Menstruația Secrețiile vaginale Administrarea de AA dibazici, gentamicină, doze crescute de insulină Consumul foarte scăzut de lichide Fumatul	Creștere
Tratament cu AINS Tratament cu IECA	Scădere

Tabelul 2. Valorile normale ale raportului albumină/creatinină (RACU) pentru ambele sexe

Bărbați	< 2,5 mg/mmol sau 25 mg/g
Femei	< 3,5 mg/mmol sau 30 mg/g

Eliminarea urinară de albumină (AER – albumin excretion rate) ≥ 30 mg/24h, persistentă mai mult de 3 luni poate indica boala renală diabetică. Valoarea albuminuriei se corelează cu raportul albumină/creatinină (ACR – albumin- creatinin ratio) (tabelul 3)

Tabelul 3. Valorile albuminuriei

	NORMOALBUMINURIE	MICROALBUMINURIE	MACROALBUMINURIE
Bărbați	< 25 mg/g < 2,5 mg/mmol	25-300 mg/g 2,5-20 mg/mmol	> 300 mg/g > 20 mg/mmol
Femei	< 30mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300mg/g > 30 mg/mmol

Declinul ratei filtrării glomerulare

Rinichiul are multiple funcții incluzând funcția excretorie, endocrină, metabolică. RFG este componenta funcției excretorii și este unanim acceptat ca cel mai bun index în aprecierea funcției renale deoarece scade paralel cu afectarea structurală renală și cu declinul celorlalte funcții renale în boala renală diabetică.

Valorile normale oscilează între 105-115 ml/min/1,73mp. O valoare a RFG < 60 ml/min/1,73mp pentru o perioadă de peste 3 luni indică boala renală diabetică. Această valoare este mai mică cu cel puțin jumătate față de valoarea considerată normală de 125 ml/min/1,73mp la adulți, femei și bărbați. RFG-ul are o variabilitate scăzută și o mare specificitate. Poate fi apreciat prin formula CKD-EPI sau MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) realizate prin introducerea datelor în calculatoare online.

Stadializarea

În 1983, Morgensen a clasificat nefropatia diabetică la pacienții cu DZ tip 1 în 5 stadii, clasificare care a mai fost revizuită în anii 1999 și 2000 (17). Deși în prezent această clasificare se dovedește imperfectă în confruntarea cu clasificarea actuală NKF-DOQI din 2002, are încă valoare practică.

Stadiul I – hiperfuncție și hipertrofie renală – apare de la diagnosticarea DZ, este reversibil. Se caracterizează prin creșterea RFG cu 20-50% prin creșterea presiunii și volumului glomerular care se poate normaliza atunci când se obține echilibrul metabolic. Microalbuminuria poate fi tranzitorie în caz de dezechilibru glicemic, efort fizic excesiv, regim hiperproteic. Structural, dimensiunile renale sunt crescute. Tensiunea arterială este în limite normale.

Stadiul II – normoalbuminurie – silențios (rata excreției urinare de albumină < 20μg/min). Apare în primii 5 ani de la diagnosticarea DZ. Se caracterizează prin RFG crescută cu 20-50%, eliminarea urinară de albumină poate fi, dar poate crește tranzitor în anumite situații, tensiunea arterială se menține în limite. Stadiul poate fi identificat numai prin puncție-biopsie renală care pune în evidență îngroșarea membranei bazale glomerulare și expansiune mezangială prin acumulare de matrice extracelulară. Este de asemenea un stadiu cu potențial de reversibilitate.

Stadiul III – nefropatia diabetică incipientă – apare după 6-15 ani de evoluție ai DZ tip 1. Poate dura mai mulți ani. Se caracterizează prin prezența microalbuminuriei (30-300mg/24h sau 20-200μg/min) . RFG are încă valori crescute, dar scade cu aproximativ 3-5 ml/min/an pe măsura ce cresc eliminările urinare de albumină. Tensiunea arterială poate crește. Din punct de vedere structural, la modificările stadiului anterior care devin mai importante se adaugă obstrucții glomerulare alături de o presiune intraglomerulară crescută. Echilibrul metabolic încetinește progresia microalbuminuriei și scăderea RFG.

Stadiul IV – nefropatia diabetică patentă sau clinic manifestă – apare la aproximativ 35% dintre pacienții cu DZ tip 1 după o evoluție de 15-25 ani. Se caracterizează prin macroalbuminurie ($> 300\text{mg}/24\text{h}$). Proteinuria este de origine glomerulară cu tendință la creștere. RFG scade progresiv cu $8\text{-}12\text{ ml/min/an}$. Stadiul IV este împărțit în 3 substadii:

- precoce – filtratul glomerular mai poate fi crescut $>130\text{ ml/min}$
- intermediar - filtratul glomerular scade sub 100ml/min
- avansat - filtratul glomerular scade sub 70ml/min

Stadiile intermediar și avansat se caracterizează prin apariția insuficienței renale cronice. Tensiunea arterială este crescută, valorile crescând în medie cu 5 mmHg/an . Structural apare scleroza glomerulară progresivă cu distrucția treptată a masei renale. Controlul DZ și al TA poate încetini progresia bolii renale.

Stadiul V – insuficiență renală cronică terminală – reprezintă etapa finală de evoluție a nefropatiei diabetice după 25-30 ani de vechime a bolii. Eliminarea urinară de albumină este variabilă, poate fi crescută, dar în același timp poate să scadă secundar ocluziilor glomerulare și a distrucției nefronilor. Eliminarea de uree urinară scade sub $10\text{ g}/24\text{h}$. RFG este marcat scăzut sub 10 ml/min . Tensiunea arterială este constant crescută. Din punct de vedere structural, se constată ocluzii glomerulare și leziuni importante ale acestora. Acest stadiu are o durată de ordinul lunilor.

Actual, National Kidney Foundation recomandă stadializarea și clasificarea bolii renale bazată pe etiologie, valoarea RFG, respectiv a albuminuriei (tabelul 4, 5) (18).

Tabelul 4. Clasificarea bolii renale în funcție de valoarea RFG

Stadiul	RFG (ml/min/1,73mp)	Caracteristici
G1	>90	Normal/Crescut
G2	60-89	Ușor scăzut
G3a	45-59	Ușor spre moderat scăzut
G3b	30-44	Moderat spre sever scăzut
G4	15-29	Sever scăzut
G5	<15	Insuficiență renală

Tabelul 5. Clasificarea în funcție de valoarea albuminuriei

Stadiul	AER (mg/24h)	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/g)	Caracteristici
A1	< 30	< 3	< 30	Normal spre ușor crescut
A2	30-300	3-30	30-300	Moderat crescut
A3	>300	>30	>300	Sever crescut

În aceasta nouă clasificare termenul de microalbuminurie nu mai este utilizat.

Screening – dozare albuminurie, raport albumină/creatinină, RFG cel puțin o dată/an la toți pacienții cu DZ tip 2 și la pacienții cu DZ tip 1 cu durată de evoluție a bolii ≥ 5 ani (conform ADA 2019) (19)

Tratament

- dietă hipoproteică (proteine 0,8g/kg/zi), hiposodată
- optimizarea controlului glicemic
- managementul HTA coexistente (IECA sau ARB)
- managementul DLP – statina (atorvastatină)
- se caută și se tratează eventualele ITU

2. Neuropatia diabetică

Mecanismele prin care hiperglicemia poate determina neuropatie diabetică:

- Ischemice (vascular, hipoxic). Acest mecanism vizează atât vasele mari (macroangiopatie) cât și vasele mici (microangiopatie vasa nervorum);
- Metabolice

Clasificarea neuropatiei - bazată pe tabloul clinic

Polineuropatie diabetică: mecanism patogenetic principal = tulburările metabolice.

- Polineuropatie diabetică distală, somatică, predominant senzitivă sau motorie
- Polineuropatie diabetică autonomă.

Neuropatia focală și multifocală: mecanism patogenetic principal = ischemia

- Neuropatia craniană
- Mononeuropatia membrelor.(median, ulnar, radial, femural, peroneal, femural cutanat lateral)
- Mononeuropatia trunchiului
- Radiculopatia
- Neuropatia proximală motorie asimetrică (amiotrofia)
- Mononeuropatia multiplă

Forme mixte:

Polineuropatia diabetică - afectează inițial nervii lungi, cu apariția acuzelor în regiunea distală a membrelor inferioare “în șosetă”, mai rar la nivelul membrelor superioare “în mănușe”. Acuze: parestezii, senzație de rece a extremităților, amorțeli, dureri foarte intense, alterarea sensibilității vibratorii, termice, dureroase, tactile, abolirea reflexelor osteotendinoase, scăderea vitezei de conducere nervoasă, scăderea forței musculare, atrofii musculare, apariția de tulburări trofice – ulcerul plantar. În timp apare osteoartropatia diabetică, piciorul Charcot, cu frecvente ulcere neuropate. Prevenție: asigurarea unui bun control metabolic.

Neuropatia autonomă - este foarte des întâlnită în DZ cu evoluție prelungită, putând pune în pericol viața bolnavilor.

Neuropatia focală - tendință la autolimitare spontană, dar va trebui exclusă orice altă cauză de afectare a acestor nervi.

Tabelul 6. Manifestări frecvente ale neuropatiei autonome

<i>Manifestări cardiovasculare</i>	hipotensiune ortostatică tahicardie cardiopatie ischemică nedureroasă aritmii moarte subită accidente anestezice edeme ale membrelor inferioare
<i>Manifestări gastrointestinale</i>	tulburări esofagiene gastropareză hipotonie a veziculei biliare diaree predominant nocturnă incontinență fecală constipație
<i>Manifestări genito-urinare</i>	disfuncție erectilă ejaculare retrograde vezică neurogenă (bolnavii fiind obligați să urineze în ortostatism cu compresiune hipogastrică)
<i>Manifestări respiratorii</i>	apneea în somn
<i>Tulburări sudorale</i>	apar prin afectarea sistemului nervos simpatic; într-o primă etapă apare hipersudorație în jumătatea superioară a corpului și anhidroză în jumătatea inferioară, ulterior instalându-se anhidroza și în jumătatea superioară
<i>Tulburări pupilare</i>	cu lipsa adaptării la stimuli luminoși

<i>Tulburări neuroendocrine</i>	cu scăderea catecolaminelor, putând duce la hipoglicemii severe, întrucât acești bolnavi nu vor mai prezenta semnalul de alarmă în caz de hipoglicemie (transpirații reci, tremurături, anxietate)
--	--

Screening conform ADA 2019 (19)

- la pacienții cu DZ tip 1 la 5 ani de la diagnosticarea bolii
- la toți pacienții cu DZ tip 2 de la diagnosticare
- cel puțin anual pe parcursul bolii

Semnele și simptomele de neuropatie diabetică vegetativă și autonomă trebuie urmărite la pacienții cu complicații microvasculare

Tratament

Această complicație în evoluția diabetului zaharat **NU are un tratament curativ** (care să o vindece complet).

Măsurile terapeutice au următoarele obiective:

1. să încetinească progresia bolii
2. să reducă durerea
3. să scadă numărul complicațiilor posibile

1. Încetinirea progresiei bolii

Controlul cât mai bun al **nivelului glicemiei** poate încetini progresia neuropatiei diabetice și a altor complicații ale diabetului zaharat.

O schemă propusă de **American Diabetes Association** recomandă:

- glicemia = **90-130 mg/dl** înainte de masă
- glicemia < **180 mg/dl** la 1- 2 ore după masă

Primul pas în tratamentul neuropatiei diabetice este aducerea și menținerea nivelului de glucoză din sânge în limite normale, pentru a preveni deteriorarea în continuare a nervilor. Așadar, este necesar ca pacientul să respecte programul de monitorizare a glicemiei, planificarea meselor, activitatea fizică și să își administreze la timp medicamentele pentru diabet sau insulina. La început, simptomele se pot înrăutăți atunci când glicemia este adusă la normal, dar în timp menținerea nivelurilor de glucoză din sânge la niveluri normale are efect.

2. Terapia durerii pentru neuropatia diabetică

Nu există o schemă unică de tratament pentru toți pacienții cu neuropatie diabetică, de aceea medicul diabetolog va stabili conduita particularizată.

În planul medicației, studiile care se fac permanent au în vedere nu doar tratarea simptomelor, ci și capacitatea lor de a preveni sau chiar de a inversa deteriorarea nervilor.

Vitaminele B (în special B₁, B₆, B₁₂) (Milgamma 100, Milgamma N) au rol vital, participând la metabolismul carbohidraților și al aminoacizilor; deficitul apărute în diabetul zaharat exacerbează complicațiile acestuia. În prezent se poate explica efectul analgezic al acestora, justificându-se rolul lor adjuvant în terapia durerii neuropate. Totuși, sunt necesare mai multe studii pentru a demonstra efectul acestora în managementul durerii neuropate și pentru a extinde recomandările.

Efectele celor trei vitamine B în terapia durerii neuropate pot fi centralizate astfel:

- reglarea metabolismului carbohidraților;
- inhibarea glicării proteinelor, cu inhibarea formării produșilor finali de glicare avansată responsabili de: creșterea eliberării de citokine și factori de creștere la nivelul peretelui vascular, creșterea permeabilității endoteliale, creșterea stresului oxidativ, status procoagulant;
- inhibarea biosintezei diacilglicerolului implicat în stresul oxidativ și inhibarea activității protein-kinazei;
- reducerea nivelului de glutamat și reglarea deschiderii canalelor de calciu, cu inhibarea hiperalgeziei;
- activarea supra- și intraspinală, cu favorizarea eliberării neurotransmițătorilor (serotonină, acid gama-aminoburitic), cu prevenirea neurotoxicității;
- reducerea răspunsului neuronilor talamici la stimuli nociceptivi;

- modularea canalelor de sodiu (a căror expresie și densitate sunt crescute, ceea ce determină creșterea sensibilizării periferice);
- reducerea sintezei prooncogenelor;
- stimularea guanilat ciclazei, cu creșterea GMPc;
- îmbunătățirea conducerii nervoase.

Acidul α lipoic (Thiosen, Thiocacid) este un acid gras cu rol antioxidant și este deosebit de important în procesul de transformare a glucozei în energie. Majoritatea oamenilor sănătoși beneficiază de resurse suficiente din acest acid gras în celule, însă în cazul celor cu diabet zaharat nivelul de acid lipoic poate fi mai redus. Acidul lipoic se găsește atât în alimente (ficat, rinichi, spanac, drojdie, broccoli, cartofi), cât și sub forma suplimentelor alimentare. Se recomandă inițierea tratamentului prin administrarea *i.v.* a unei doze de 600 mg zilnic timp de 5–15 zile, urmată de 600 mg administrat oral, deoarece administrarea neîntreruptă pe cale orală contribuie semnificativ la menținerea eficienței dozelor inițiale administrate injectabil.

Pentru calmarea durerii se folosesc **medicamente din următoarele clase:**

- anticonvulsivante (gabapentin, pregabalin și carbamazepină)
- antidepressive triciclice sau alte tipuri de antidepressive (inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei, cum ar fi duloxetina), pot ameliora durerea cu mai puține efecte secundare.
- opioide și medicamente opioide (tramadol)

Tratamentul simptomatic are ca scop ameliorarea simptomelor neuropatiei dureroase, fără a avea influență asupra proceselor fiziopatologice care conduc la afectarea nervoasă progresivă. În mod specific, tratamentul simptomatic are ca scop ameliorarea durerii și îmbunătățirea calității vieții în rândul pacienților cu polineuropatie diabetică senzitivă (PNDS).

Gabapentina s-a dovedit eficientă în reducerea rapidă a durerii și în îmbunătățirea calității somnului (25, 26). Tratamentul este în general bine tolerat, în ciuda semnalării frecvente a somnolenței și a amețelii. Titrarea dozelor administrate reprezintă cheia

tratamentului, prin creșterea treptată a dozei zilnice (300 mg/zi), până la atingerea dozelor recomandate pentru tratamentul PNDS (900–2.400 mg/zi). Tratamentul poate fi ineficient dacă în timpul titrării nu este atinsă doza maximă eficientă (27).

Pregabalina s-a dovedit eficientă în reducerea durerii și în îmbunătățirea simptomatologiei asociate durerii, precum tulburările de somn. Eficiența maximă este atinsă la administrarea unei doze de 300 sau 600 mg zilnic. Datorită farmacocineticii liniare și acțiunii rapide, nu este necesară titrarea dozelor. Ca în cazul gabapentinei, au fost semnalate efecte secundare precum amețelă, somnolență, edeme periferice și creștere în greutate, dar niciunul dintre acestea nu poate fi considerat sever.

Rezultatele unor studii pe termen scurt sau lung au dovedit că duloxetina prezintă puternic efect analgezic în PNDS, cu instalarea rapidă a efectului și menținerea lui pe termen lung. Titrarea dozelor nu este necesară, o doză zilnică de 60 mg fiind considerată sigură, bine tolerată și eficientă în tratamentul durerii neuropatice. Efectele secundare ale tratamentului cu duloxetină cresc direct proporțional cu dozele administrate; cu toate acestea, tratamentul nu implică un risc pentru apariția unor evenimente cardiovasculare sau a creșterii în greutate.

Antidepresivele triciclice sunt utilizate de decenii în tratamentul durerii neuropatice. Într-un studiu dublu orb, randomizat, încrucișat, activ controlat, amitriptilina a dovedit o eficiență similară duloxetinei, dar cu incidență crescută a efectelor adverse. În fine, opioide precum sulfatul de morfină, oxicodona sau tramadolul și-au dovedit eficiența în reducerea durerii neuropatice prin diferite studii. Totodată, cunoscute fiind lipsa de eficiență pe termen lung a opioidelor, riscul de dezvoltare a dependenței și tolerabilitatea redusă, majoritatea ghidurilor le recomandă ca a doua linie de tratament.

Acupunctura sau fizioterapia pot ajuta la ameliorarea durerii la unele persoane. Tratamente care implica stimularea electrica a nervului, terapia magnetica, cu laser sau cu lumina pot fi de ajutor, dar studiile depe eficienta acestora sunt inca limitate.

3. Controlul complicațiilor

Manifestările tractului urinar. Un orar strict de urinat sau urinarea la fiecare oră, cu aplicarea de presiune ușoară în zona vezicii (sub ombilic). Alte metode, inclusiv autocateterizarea, pot fi necesare pentru eliminarea urinei dintr-o vezică afectată neurologic.

Manifestările digestive. Pentru a diminua simptomele gastroparezei (greață, vomă, indigestie) se pot lua câteva măsuri: mese cu cantități mici, mai frecvente, reducerea grăsimilor din dietă, alimente pregătite ca supe și piureuri.

Hipotensiunea ortostatică (scăderea tensiunii la ridicarea din poziție șezând) se recomandă: consum de apă, evitarea alcoolului, schimbarea cât mai lentă a poziției din șezând în picioare, somnul cu capul și toracele mai ridicate, utilizarea ciorapilor compresivi sunt alte măsuri utile.

Disfuncția sexuală – medicația ce se poate folosi pentru corectarea acestei probleme nu este indicată oricui și de aceea este necesar sfatul medicului curant.

Încălțăminte și picioarele cu neuropatie diabetică

- O pereche de pantofi buni pot salva picioarele! Persoanele cu neuropatie trebuie să aibă o grijă deosebită de picioarele lor. Nervii din zona picioarelor sunt cei mai lungi din organism și sunt cel mai des afectați de neuropatie. Pierderea sensibilității în picioare va face rănilor sau leziunile de la nivelul acestora să nu fie observate, de aceea ele se pot infecta și pot gangrena. Problemele de circulație cresc, de asemenea, riscul de ulcerații ale piciorului.
- Statistic, mai mult de jumătate din toate amputările de membre făcute în spitale se fac la persoanele cu diabet zaharat. Medicii estimează ca aproape jumătate din aceste amputări cauzate de neuropatie și de afectarea circulației ar fi putut fi prevenite prin grija atentă.

Recomandări pentru îngrijirea picioarelor

- • igienă zilnică a picioarelor - spălarea picioarelor cu apa caldă, nu fierbinte, și cu un săpun delicat urmată de usucarea lor cu un prosop moale și stergerea cu grijă între degetele de la picioare.
- • Verificarea picioarelor și degetelor în fiecare zi pentru a vedea dacă există calusuri, bășături, eriteme, edeme sau alte probleme. Se poate folosi o oglindă pentru a examina părțile la care nu există vizibilitate directă.
- • Hidratarea picioarelor cu o lotiune specială, dar cu evitarea zonelor interdigitale pentru că umiditatea poate încuraja infecțiile fungice.
- • După baie sau duș, călcâiele sau bășaturile tari se pot freca cu o piatră ponce.
- • Unghiile de la picioare se taie drept, colturile unghiilor se pilesc în fiecare săptămână sau ori de câte ori e cazul.
- • Este recomandată întotdeauna purtarea pantofilor sau a papucilor pentru a proteja picioarele de leziuni – în casa, pe plaja sau la iarbă verde.
- • Pantofii trebuie să fie comizi, să lase degetele de la picioare să respire. Dacă pantofii sunt noi, nu se recomandă purtarea lor imediată pentru mult timp, ci la început câte o oră, apoi cu creșterea duratei de timp treptat.
- • Înainte de a încălța pantofii, se verifică cu atenție pentru a te asigura că nu sunt umezi, nu au margini ascuțite sau obiecte care ar putea răni picioarele.
- • La apariția oricărei leziuni la nivelul picioarelor trebuie contactat medicul specialist.

3. Retinopatia diabetică (RD)

Retinopatia diabetică este principala cauză de cecitate la persoanele cu vârsta cuprinsă între 25-74 de ani în lume.

Pacienții cu diabet zaharat dezvoltă de multe ori complicații oftalmologice, cum ar fi anomalii ale corneei, glaucom, neovascularizația irisului, cataracta. Cea mai frecventă complicație și potențial cauzatoare a orbirii este retinopatia diabetică (20, 21).

Printre factorii de risc ai retinopatiei diabetice se numără durata diabetului, prezența hipertensiunii arteriale, a dislipidemiei și sarcina.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, retinopatia semnificativă clinic poate fi văzută în primii cinci ani după diagnosticul inițial al diabetului. După 10-15 ani, 25-50% dintre pacienții au semne de retinopatie. Această prevalență crește la 75-95%, după 15 ani și se apropie de 100%, după 30 de ani de diabet zaharat. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, poate fi prezentă de la diagnosticarea bolii, iar incidența retinopatiei diabetice crește cu durata bolii.

Clasificarea retinopatiei diabetice

Actual RD este clasificată în două stadii de gravitate progresivă.

Tabelul 7. Clasificarea retinopatiei diabetice (în funcție de gravitate)

RD neproliferativă		
Forma ușoară	Forma medie	Forma severă – una sau ambele leziuni
- rare microanevrisme și hemoragii intraretiniene - exudate dure	- numeroase microanevrisme și hemoragii retiniene - anomalii microvasculare moderate intraretiniene - vene cu aspect de “mătăanii”	- hemoragii intraretiniene extinse și microanevrisme pe tot polul posterior în toate cele patru cadrane - anomalii microvasculare extinse sau modificări venoase (în minim 2 cadrane)
Retinopatia diabetică proliferativă		
Forma de debut		Forma gravă
- vase de neoformație pe discul optic, ocupând mai puțin de $\frac{1}{4}$ din suprafața discului, fără hemoragii preretiniene sau în vitros; - vase de neoformație pe retină, fără hemoragii preretiniene sau în vitros.		- vase de neoformație pe discul optic cu sau fără hemoragii pre-retiniene sau în vitros; - vase de neoformație retiniene, benzi de proliferare, hemoragii pre-retiniene și vitreene.

O altă clasificare a retinopatiei diabetice ce poate fi folosită în centre fără posibilități de explorare:

Tabelul 8. Clasificarea retinopatiei diabetice (utilizată în centrele fără posibilități de explorare)

Retinopatia de fond sau simplă sau “background”	- microanevrisme asociate cu microhemoragii punctiforme - exudate “dure” cu sau fără edem macular, ce poate scădea acuitatea vizuală
Retinopatia preproliferativă	Asociază modificărilor din stadiul precedent: - exudate “moi” (cotton wool) datorită scurgerii de plasmă în grosimea retinei, prin creșterea permeabilității vasculare - hemoragii retiniene / în vitros, ce se pot resorbi
Retinopatia proliferativă	Asociază la stadiul precedent: - vase retiniene de neoformație - hemoragii preretiniene și vitreene în diverse stadii de resorbție - fibroze - retracții - dezlipire de retina - pierderea completă a vederii

Screening (ADA 2019) (19)

- la pacienții cu DZ tip 1 la 5 ani de la diagnosticarea bolii
- la toți pacienții cu DZ tip 2 de la diagnosticare
- la 1-2 ani pe parcursul bolii - dacă nu sunt modificări de RD la FO
- cel puțin anual – dacă este prezentă RD
- mai frecvent în momentul apariției RD în funcție de decizia medicului oftalmolog
- În sarcină, examen oftalmologic:
 - înaintea unei sarcini programate pentru paciente cu DZ tip 1/DZ tip 2
 - obligatoriu în primul trimestru de sarcină
 - evaluare pe parcursul sarcinii în fiecare trimestru
 - postpartum – evaluare în funcție de gradul RD

Tratament

- ▶ fotocoagulare laser
- ▶ chirurgie vitro-retiniană previne cecitatea.
- ▶ Agenți antivasculari, factori de creștere endotelială

MECANISME PATOGENICE IMPLICATE ÎN MICROANGIOPATIA DIABETICĂ

În condițiile hiperglicemiei cronice (corelată cu severitatea acesteia și durata/vechimea ei) anomaliile vaselor mici (definite generic „microangiopatie”) sunt prezente cu mult timp înaintea exprimării lor clinice, presupunând modificări structurale și

funcționale comune și interdependente, dar și manifestări specifice de țesut pentru retină, rinichi sau țesutul nervos (22).

Modificările comune structurale presupun:

-*îngroșarea membranei bazale vasculare* (comună pentru retinopatie, nefropatie, neuropatie și cardiomiopatie) prin hiperexpresia și depozitarea proteinelor/glicosaminoglicanilor matricei extracelulare, sintetizate de pericite (retină) și mesangiu (glomerul) ca laminina, fibronectina și colagenul tip I, III, IV și VI (proces dovedit și pe culturi celulare în condiții hiperglicemice).

-*proliferarea celulară și moartea celulară*, dependente de tipul de țesut (accentuată de ischemia tisulară subsecventă):

-moartea prematură a pericitelor retiniene, asociată cu proliferarea celulelor endoteliale, care este responsabilă în timp de formarea microanevrismelor retiniene și a vaselor de neoformație;

-proliferarea celulelor mesangiale și musculare netede asociată cu pierderea podocitară la nivelul glomerulului;

-degenerarea celulelor endoteliale și a pericitelor de la nivelul vasa nervorum;

-reducerea angiogenezei și a tonusului vascular în procesul de vindecare a rănilor la diabetici.

Modificările comune funcționale presupun:

-creșterea permeabilității vasculare, urmată de *extravazarea proteinelor plasmatiche*, care se acumulează ca depozite PAS pozitive în pereții vaselor;

-*anomalii hemodinamice* controlate de substanțe vasoactive ca endotelina și prostacilinele;

-*ocluzii / microtomboze microvasculare și hiperagregare plachetară* cu alterarea perfuziei, ischemie și suferință tisulară.

A. Hiperglicemia cronică și consecințele patogenice

Expunerea celulelor la concentrații extracelulare crescute de glucoză și incapacitatea lor de a-și regla fluxul intracelular, cu creșterea consecutivă a concentrației intracelulare de glucoză, par a fi determinante esențiale în inducerea / progresia lezării tisulare.

Mecanismele prin care hiperglicemia cronică induce alterări celulare și tisulare pot fi sintetizate într-o ipoteză recentă, unificatoare, care admite hiperproducția mitocondrială de superoxid (specie reactivă de oxigen) ca rezultat al expunerii prelungite la nivele crescute de glucoză și poate oferi argumente pentru așa numita „memorie hiperglicemică” (un fenomen relativ inexplicabil, care conduce la progresia complicațiilor microvasculare, în ciuda echilibrării diabetului zaharat, respectiv a coborârii, la nivele acceptabile, a concentrațiilor glicemiei).

Consecințele hiperglicemiei cronice sunt reprezentate de:

a) creșterea intracelulară a produșilor finali de glicozilare avansată

Formarea și structura produșilor finali de glicozilare avansată (AGE)

AGE sunt formați în urma reacției dintre glucoză sau și alți produși glicozilați (3-deoxiglucoson, metilglioxal, glioxal) cu proteinele și acizi nucleici (Figura II.1).

Studiul formării AGE și a consecințelor lor reprezintă unul dintre cele mai promițătoare domenii de cercetare astăzi. Se pare că nu toți AGE au fost identificați și nici procesele chimice și căile de formare nu sunt complet elucidate.

În afara diabetului zaharat AGE au fost identificați și în alte afecțiuni diferite ca artrita reumatoidă, boala Alzheimer, insuficiența renală, fără a se putea preciza rolul lor.

In vitro s-a demonstrat implicarea AGE în interacțiunile complexe dintre stresul oxidativ și afectarea vasculară din ateroscleroză.

Studii histopatologice au demonstrat acumularea de AGE în diverse structuri: ateromul coronarian, cortexul renal, mesangiul glomerular și membrana bazală glomerulară, derm, plăcile amiloide din boala Alzheimer, cartilajul din artrita reumatoidă, mușchiul cardiac, plămân și ficat.

AGE au fost identificați, de asemenea, în tutun și în alimentele încălzite.

În ciuda complexității și a distribuției patologice largi, AGE produc același rezultat: legături covalente între proteine.

Rata formării AGE depinde de concentrația intracelulară a glucozei, creșterea acesteia reprezentând evenimentul inițiator al formării AGE intracelular și extracelular.

Zaharuri reducătoare, cum este glucoza, reacționează neenzimatic cu grupuri amino din proteine, lipide și acizi nucleici, formând baze Schiff și produși Amadori, în procesul cunoscut de la începutul anilor 1900 ca și reacția Maillard.

Produșii de glicozilare apar după o perioadă de săptămâni, afectând proteinele cu viață lungă.

Componentele structurale ale matricei țesutului conjunctiv sau ale membranelor bazale, așa cum este colagenul, sunt primele ținte, dar și mielina, tubulina, complementul C3, activatorul plasminogenului, fibrinogenul pot fi afectate. În uremie, unde au fost descrise concentrații mari de AGE, chiar și compușii cu viață scurtă, cum sunt constituienții lipidici sau acizii nucleici, pot fi interesați.

Glucoza are o rată de glicozilare înceată, în timp ce alte zaharuri intracelulare (fructoza, glucozo-6-fosfatul) au o rată mai rapidă. Dacă oxidarea însoțește glicozilarea, produșii finali se numesc produși de glicooxidare (pentosidina și N-carboxi-metil lisina-CML).

O etapă importantă în timpul reacției Maillard o reprezintă sinteza produșilor reactivi intermediari, în timpul rearanjării Amadori.

Acești compuși sunt cunoscuți ca alfa-carbonil sau oxoaldehide și includ 3-deoxiglucosonul (3-DG) și metilglioxalul (MGO). 3-DG poate proveni și din fructoza-3-fosfat, pe calea poliol, iar MGO poate proveni din glicoliza anaerobă sau prin descompunerea oxidativă a acizilor grași polinesaturați.

De asemenea, MGO poate deriva din metabolismul fructozei, din catabolismul corpurilor cetonice și al treoninei. Astfel, produși rezultați pe căi non-oxidative pot induce stres oxidativ și apoptoză.

Recent s-a propus ca 3-DG, MGO și glioxalul să fie acceptați ca rezultante ale tuturor etapelor procesului de glicozilare.

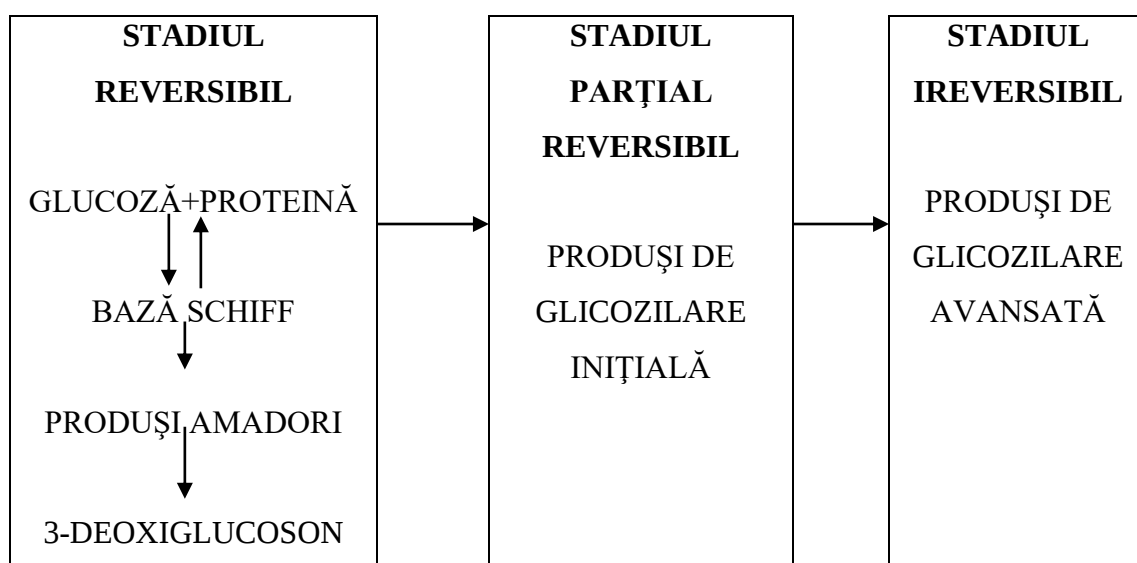
Astfel, alfa-oxalaldehidele pot fi considerate ca un moment esențial în producerea AGE din reacția Maillard, din calea poliol, sau din catabolismul corpurilor cetonice și al treoninei ca și din peroxidarea lipidelor.

Acumularea precursorilor reactivi di-carbonil produce “stresul carbonil”, observat în diabetul zaharat și uremie, fiind implicat în afectarea vasculară din ambele afecțiuni.

Structura unor AGE a fost identificată: CML, pentosidina, piralina; ei circulă legați de proteine ca albumina, hemoglobina sau LDL-colesterol. În sânge, CML și pentosidina circulă legate de albumină în proporție de 90%, restul de 10% fiind liber.

Cei mai bine identificați produși ca AGE sunt CML și pentosidina. CML provine și din oxidarea acizilor grași polinesaturați, astfel CML poate servi ca bio-marker pentru stresul oxidativ rezultat din oxidarea carbohidraților și lipidelor.

Figura 1. Glicozilarea neenzimatică a proteinelor



Hemoglobina glicozilată A1c nu este un AGE, pentru că ea reflectă echilibrul glicemic numai pentru 6-12 săptămâni, în timp ce AGE reflectă un proces mai îndelungat.

În ciuda heterogenității structurale a produșilor de glicozilare consecința comună a producerii lor o reprezintă formarea legăturilor covalente încrucișate cu proteine stabile și cu viață îndelungată, așa cum este collagenul.

Consecința acestui proces este creșterea rigidității proteinelor matriceale și afectarea procesului de remodelare tisulară. Acest proces este întâlnit în procesul de îmbătrânire și este accelerat în diabetul zaharat.

Argumentele histologice, obținute pe aortă umană, analizată post-mortem, susțin corelația dintre acumularea tisulară de AGE și rigiditatea aortei. Asociat, metode imunologice au demonstrat acumularea de pirralină, crosslină și pentosidină în rinichiul subiecților diabetici (23).

Rezultatul acumulării de AGE este reprezentat de scleroza glomerulară, îngroșarea membranei bazale glomerulare și ateroscleroză.

În plus, procesul de ateroscleroză implică și cuprinderea de lipoproteine în AGE din matricea pereților vasculari, aceasta afectând efluxul de colesterol, cu acumulare de lipoproteine și boala macrovasculară.

Interacțiunea AGE –receptori AGE (RAGE)

Au fost identificați câțiva receptori pentru AGE: receptorii tip I și tip II ai macrofagelor “scavenger”, receptori pentru AGE (RAGE), oligozaharil-transferaza 48 (AGE-R1), 80K-H fosfoproteina (AGE-R2), 3-galactina (AGE-R3), expimați într-o largă paletă de celule: celule musculare netede, monocite, macrofage, celule endoteliale, podocite, astrocite și microglie. Expresia unora din acești receptori este crescută în diabetul zaharat (24).

Cel mai bine cunoscut este RAGE, localizat în celulele endoteliale (în special în ariile aterosclerotice), și în rinichiul diabetic.

Studiile in vitro au arătat că legătura AGE-RAGE din macrofage și microglie duce la stres oxidativ cu activarea cascadei MAP-kinazei și a factorului de transcripție nuclear NF-κB, responsabil de modularea genelor de transcripție pentru endotelina-1, VCAM-1, factorul tisular și trombomodulină; în plus, complexul AGE-RAGE este implicat în depleția statusului anti-oxidant, cu reducerea glutatationului, vitaminei C și a oxidului nitric.

Modelul propus pentru explicarea disfuncției vasculare indusă de AGE presupune o interacțiune inițială AGE-RAGE, urmată de activarea celulară și inflamație, la care se adaugă acumularea lipoproteinelor în ateroscleroză, conducând la inflamație cronică și accelerarea aterosclerozei.

În ciuda dovezilor in vivo, se știe puțin despre liganzii pentru RAGE in vivo. Sunt cunoscuți trei liganzi majori: AGE, amfoterina (implicată în creșterea tumorală) și peptidul beta-amiloidic, implicat în patogenia bolii Alzheimer.

Efectul postreceptor AGE-RAGE la nivel tisular

Cele mai multe cercetări s-au axat asupra diabetului zaharat și a complicațiilor acestuia. Se admite în prezent faptul că diabetul zaharat este asociat cu ateroscleroză precoce și că disfuncția endotelială și stresul oxidativ au un rol important (Tabel II.1).

Glicozilarea neenzimatică este accelerată în condiții hiperglicemice, dar nu procesul în sine este periculos, ci numai produșii rezultați din acesta. Rata acumulării de produși de glicozilare se corelează cu severitatea complicațiilor.

La diabetici, acest lucru se concretizează în apariția neuropatiei, nefropatiei, retinopatiei și afectarea cristalinului (25).

Tabel 9. Efectele celulare și tisulare ale AGE

MECANISME	MEDIATORI	EFECTE
Disfuncție endotelială/ peroxidarea lipidelor	-creșterea producției speciilor reactive de oxigen -scăderea funcției superoxid dismutazei -scăderea oxidului nitric -creșterea endotelinei-1	-creșterea peroxidării lipidelor -creșterea vasoconstricției
Stimularea unei funcții celulare neadekvate	-creșterea VCAM-1 -creșterea secreției de citokine IL1, TNF-beta, IGF-1 -accelerarea mitogenezei -accelerarea chemotaxiei celulelor mononucleare -accelerarea stimulării T-celulare și a producției de interferon gama	-accentuarea procesului de remodelare celulară -îngroșarea membranei bazale
Modificări structurale	-alterarea ordinii moleculare și modificări conformaționale -modificări ale colagenului -legături covalente încrucișate ireversibile între proteine	-creșterea opacității cristalinului, orbire -îmbătrânire prematură, ca în diabetul zaharat

	-modificări matriceale și ale membranelor celulare -creșterea interferenței celule-matrix	-hipersinteză matricială mezangială și creșterea permeabilității vasculare -afectarea adeziunii și dispersiei celulare
Tomboliza și fibrinoliză	-creșterea factorului tisular -scăderea trombomodulinei -creșterea agregării plachetare și a stabilizării fibrinei -scăderea PGI ₂ (prostaciclină antitrombotică) -creșterea PAI-1 -glicozilarea glicoproteinelor plachetare -glicozilarea anti-trombinei III	-status pro-coagulant -scăderea supraviețuirii plachetare -creșterea vâscozității -scăderea sensibilității fibrinei/fibrinogenului la plasmină -scăderea activității trombinei

Metabolismul AGE

Degradarea celulelor / țesuturilor modificate sub acțiunea AGE se face de către macrofagele tisulare.

După degradare, peptide mici și solubile de AGE sunt eliberate și eliminate prin rinichi. Orice deteriorare a funcției renale duce la acumularea AGE.

Mai nou, s-a sugerat că receptori tip ”scavenger” de la nivelul celulelor sinusoidale hepatice (celule endoteliale și celule Kupffer) sunt mediatori în procesul de preluare endocitară a proteinelor tip AGE din plasmă.

Deficiența acestui proces, hiperproducția de AGE sau ambele pot duce la acumularea plasmatică a acestora, independent de funcția renală.

Studii in vitro au propus și un alt mecanism, mediat de insulină, prin intermediul IRS și al fosfatidil-inozitol-3-OH kinazei (PI3 kinazei), cale care pare a fi protectoare, prin creșterea oxidului nitric și al transportului de glucoză insulino-dependent în adipocite și mușchiul scheletic.

b) creșterea activității proteinkinazei C (PKC)

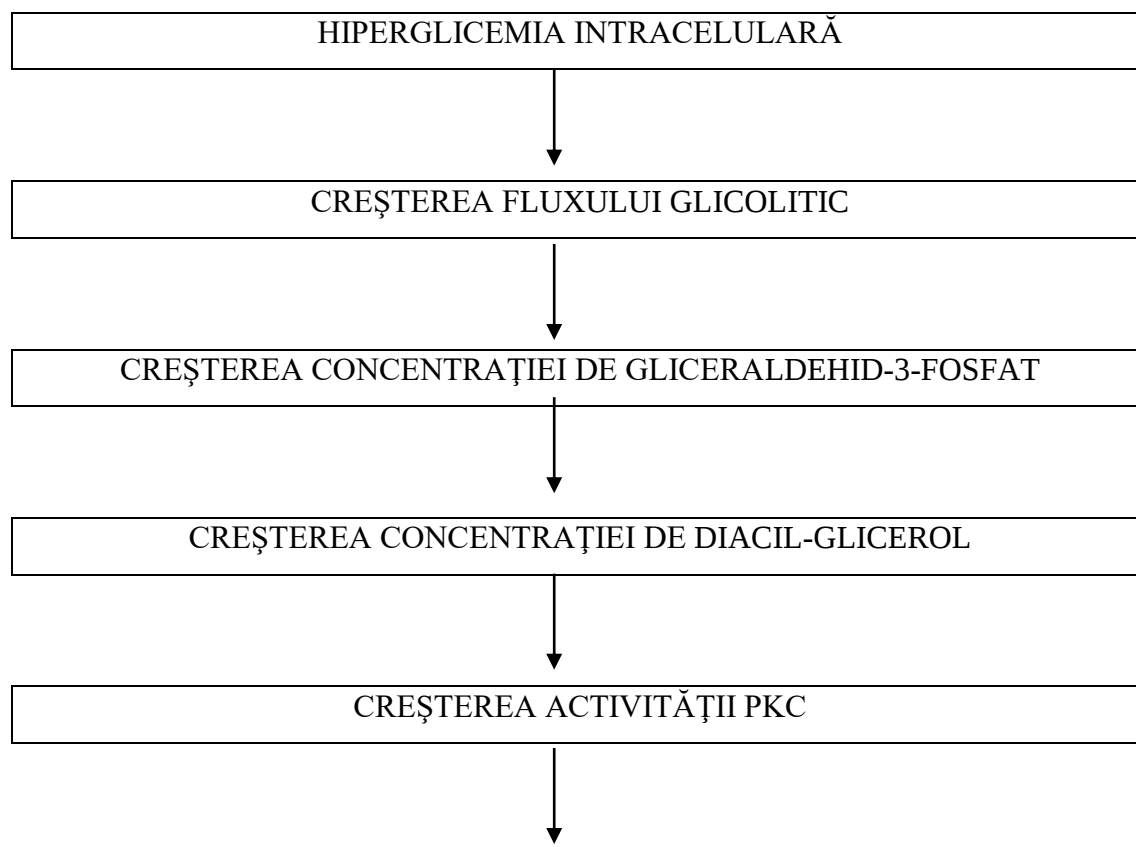
În diabetul zaharat s-a demonstrat că alterarea activității multiplelor cascade de semnalizare intracelulară conduce la leziuni celulare și tisulare, un rol cheie avându-l activarea PKC, care este, în același timp și cauză și efect, printr-un proces autoîntreținut.

PKC este o familie de serin-treonin kinaze, cu rol în fosforilarea a numeroase proteine, larg răspândită în țesuturile mamiferelor, cu cel puțin 12 isoforme, dintre care 9 sunt activate de diacil-glicerol (DAG).

Factorii care duc la activarea PKC, constatați în statusul diabetic sunt reprezentați de:

-*creșterea concentrației de DAG* (Figura 2) (hiperglicemia crește fluxul prin calea glicolică, cu acumulare de gliceraldehid-3-fosfat și sinteză de novo a DAG);

Figura 2. Sinteza DAG de novo și activarea PKC



EFECTE CELULARE, TISULARE ȘI VASCULARE

- creșterea concentrației de acizi grași liberi
- hiperexpresia unor factori vasoactivi, factori de creștere și citokine (VEGF,)
- formarea de AGE și și activarea complexului AGE-RAGE
- accentuarea stresului oxidativ

Efectele activării PKC, în special a isoformei beta, sunt multiple, în special la nivelul țesutului vascular (Tabel II.2):

- inhibarea producerii de oxid nitric și generarea ROS, cu creșterea stresului oxidativ;
- creșterea expresiei mediatorilor vasoactivi (ET-1, VEGF) și a factorilor profibrotici (TGF-beta1, CTGF);
- hiperexpresia moleculelor de adeziune (PECAM, ICAM);
- hiperexpresia COX-2, TNF-alfa și NFkB cu accentuarea răspunsului inflamator, cu
- hiperexpresia pentru PAI-1;

Tabel 10. Efectele activării PKC

MECANISME	EFECTE
Activarea pRB	Creșterea celulară și apoptoza Angiogeneză
Reglarea expresiei genelor pentru TGF-beta1, CTGF	Fibroză tisulară Îngroșarea membranei bazale
Alterarea expresiei pentru ET-1, VEGF, PDGF și eNOS	Angiogeneză Creșterea permeabilității vasculare Modificări hemodinamice
Activarea COX-2 și NFkB	Inflamație
Hiperexpresia PECAM, ICAM și PAI-1	Hiperagregare, hipercoagulabilitate
Activarea NADPH-oxidazei	Generarea ROS și stres oxidativ

c) activarea aldoreductazei și a căii polioli (Figura 3)

În țesuturile unde preluarea celulară a glucozei nu depinde de insulină (țesut nervos, retină, cristalini, glomerul și perete vascular), concentrația intra-celulară a glucozei crește paralel cu cea extracelulară.

Actorii implicați în metabolizarea glucozei în exces pe calea polioli sunt:

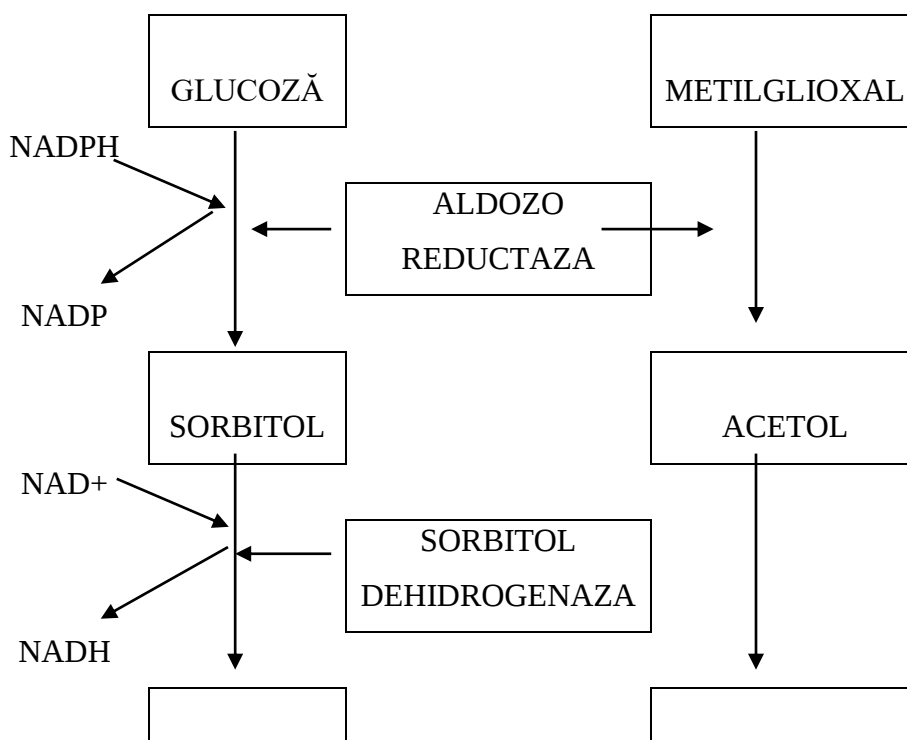
-*aldoreductaza*, enzimă prezentă în țesuturile menționate mai sus, care reduce glucoza, dar și alți compuși carbonil, derivați din glucoză, cum este metilglioxalul, substrat pentru formarea de AGE;

-*sorbitolul*, rezultat al reducerii glucozei, osmotice activ, oxidat la fructoză sub acțiunea sorbitol-dehidrogenazei;

-*NADPH* (consumat în procesul de reducere a glucozei la sorbitol) și *NAD⁺* (reduc la NADH în procesul de oxidare a sorbitolului în fructoză);

-*ATP-aza Na⁺/K⁺ dependentă*, inhibată prin activarea căii polioli și prin hiperproducția a doi metaboliți (arahidonatul și prostaglandina E2), sub acțiunea PKC, stimulată de hiperglicemie.

Figura 3. Calea polioli



FRUCTOZĂ

AGE

Efectele activării căii polioli sunt reprezentate de: —→

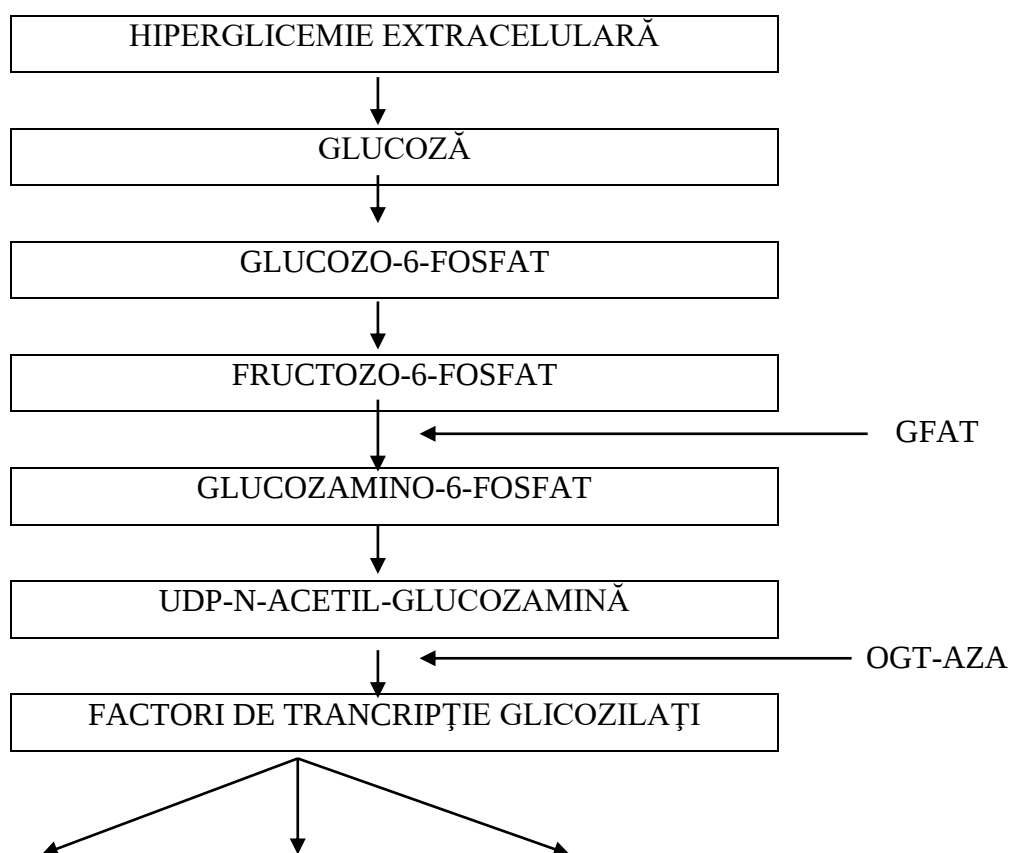
-*stres osmotic*, determinat de acumularea de sorbitol și fructoză;

-*depleție de NADPH citosolic*, cofactor necesar reducerii glutatationului (GSH), important „scavenger” pentru ROS; astfel se accentuează stresul oxidativ intracelular;

-*creșterea raportului NADH/NAD⁺*, care duce la inhibarea gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenazei (GA-3PDH), cu creșterea celulară a triofo-fosfaților, sursă de metilglioxal (precursor pentru AGE) și diacilglicerol, activator al PKC;

d) creșterea fluxului metabolic pe calea hexozaminelor (Figura 4)

Figura 4. Calea hexozaminelor



REGLAREA TRANSCRIPTIEI GENETICE	ACTIVAREA NFkB	ALTERAREA FOSFORILĂRII PROTEINELOR
↓	↓	↓
HIPEREXPRESIE TGFalfa TGFbeta PAI-1	INFLAMAȚIE	SCĂDEREA ACTIVITĂȚII ANTIOXIDANTE

Calea hexozaminelor a fost propusă ca un mecanism autoreglator celular pentru reglarea preluării și utilizării glucozei și se pare că joacă un rol important în insulino-rezistența hiperglicemic- sau lipidic indusă.

Calea hexozaminelor este activată în condiții de hiperglicemie (pentru a drena excesul de metaboliți din calea glicolică supraîncărcată), de activarea PKC și de stresul oxidativ.

Actorii implicați în calea hexozaminelor sunt reprezentați de:

-*fructozo-6-fosfatul*, provenit din calea glicolică

-*glucozamino-6-fosfatul*, rezultat din fructozo-6-fosfat și glutamină, sub acțiunea glutamin:fructozo-6-fosfat-aminotransferazei (GFAT)

-*glutamin:fructozo-6-fosfat-aminotransferazei* (GFAT), enzima reglatoare a căii hexozaminelor

-*uridin-difosfat-N-acetil glucozamina* (UDP-N-acetil glucozamina)

-*O-glucozamino-N-acetil tranferaza* (OGT-aza) care catalizează glico-oxidarea factorilor de transcripție

Consecințele glicozilării factorilor de transcripție sunt:

-*hiperexpresia factorilor profibrotici și protrombotici* (TGF, PAI-1)

-*hiperexpresia factorilor proinflamatori* (NFkB)

-*creșterea stresului oxidativ* prin scăderea activității eNOS

e) hiperproducția de superoxid de către lanțul mitocondrial al transportorilor de electroni

Procesul stă la baza și interferează cu toate cele 4 mecanisme expuse anterior (26).

Substratul principal mitocondrial este piruvatul, produs în urma glicolizei aerobe. În condițiile hiperglicemiei, rata de producție a piruvatului este crescută, acesta intrând în ciclul Krebs în matricea mitocondrială, unde este oxidat.

Datorită potențialului de membrană mitocondrială înalt, transportul electronilor este imperfect, mitocondria fiind principala sursă de superoxid.

Deci, hiperglicemia duce la o creștere marcată a producției de superoxid, prin creșterea potențialului de membrană, ca rezultat al unei supraproducții de donori de electroni în ciclul Krebs (27).

Producția de superoxid mitocondrial accelerată de hiperglicemie poate explica în parte fenomenul denumit „memorie hiperglicemică”, care pare a fi responsabil de continuarea lezărilor celulare, în ciuda corecției hiperglicemiei. Superoxidul produce mutații ale ADN-ului mitocondrial, mutații care să fie responsabile de defecte ale subunităților implicate în transportul electronilor, rezultatul fiind, în continuare, producția excesivă de superoxid, cu înlănțuirea celorlalte căi patogene.

B. Rolul inflamației în afectarea vasculară

Markeri ai inflamației au fost observați atât în diabetul tip 1 cât și în diabetul tip 2, fiind implicați în disfuncția endotelială și implicit în apariția și progresia complicațiilor cardio-vasculare (28, 29).

Astfel:

- hiperglicemia induce hiperexpresia genelor pentru ciclooxygenaza 2 (COX2), responsabilă de producerea prostanoizilor, reglatori ai răspunsului inflamator;

- hiperglicemia induce, prin intermediul MAPK, PKC și AGE, activarea NFκB, care la rândul lui, favorizează hiperexpresia genelor pentru TNF-alfa și pentru moleculele de adeziune (ICAM);

- prezența în sângele diabeticilor a IL-6 și a proteinei C reactive argumentează rolul inflamației în patogenia complicațiilor vasculare.

C. Factorii umorali și patogenia complicațiilor vasculare

În statusul diabetic acționează simultan numeroși mediatori intra și extracelulari (factori de creștere, hormoni, citokine, factori de transcripție nucleară, molecule de semnalizare) într-un proces auto-întreținut, responsabil de inducerea/progresia complicațiilor vasculare.

a) factori de creștere cu efect angiogenic:

-*VEGF*, cu specificitate înaltă pentru celulele endoteliale, considerat factorul cheie în patogeneza retinopatiei diabetice (30), dar cu rol important și în nefropatia diabetică;

-*PDGF*, cu specificitate mai mică decât *VEGF* pentru celulele endoteliale, este implicat, de asemenea în proliferarea, migrația și apoptoza celulelor vasculare, în special pentru pericite (31) și celule musculare netede (care, în mod normal, stabilizează vasele nou formate);

b) factori de creștere cu efect profibrotic (responsabili de îngroșarea membranei bazale, prin hiperexpresia și acumularea proteinelor matrixului extracelular):

-*TGF- β 1*, a cărui expresie este crescută, ca urmare a stresului oxidativ, a activării *PKC*, a interacțiunii *AGE-RAGE* și a excesului căilor polioli și fructozaminei, are acțiune profibrotică, proangiogenică și proinflamatorie, fiind implicat în hipertrofia glomerulară (32).

-*CTGF*, implicat, de asemenea în inducerea / progresia glomerulosclerozei / nefropatiei diabetice, prin expansiune și hipertrofie mezangială, este rezultatul acțiunii hiperglicemiei, interacțiunii *AGE-RAGE* și activării *PKC*, *TGF- β 1* și *VEGF* (33).

c) factori umorali implicați în reglarea tonusului vascular:

-*endotelina-1*, cu efect vaso-constrictor puternic, prin acțiune pe celulele musculare netede vasculare, induce hipoxie și ischemie endoneurală, dar și proliferare glomerulară și modificarea fluxului vascular retinian (34).

-*angiotensina II*, agent puternic vasoconstrictor, exercită efect hipertensiv prin acțiunea directă asupra vasculaturii, dar și prin scăderea sensibilității tisulare la insulină; adițional, favorizează proliferarea celulară, apoptoza, remodelarea și fibroza tisulară (35).

-*insulina*, hormon vasodilatator, poate fi prezentă în exces în ambele forme de diabet (în diabetul tip 1 prin administrare exogenă, iar în diabetul tip 2 ca rezultat al

insulinorezistenței) și influența ei poate fi compensată de activarea sistemului nervos simpatic (36).

-*peptidul natriuretic atrial* este crescut în diabetul tip1 fără complicații dar răspunsul vasodilatator la infuzia de peptid natriuretic scade la diabetici tip 1 cu evoluție îndelungată a bolii.

-*oxidul nitric*, per se, mediază vasodilatația dependentă de endoteliu.

d) factori proagreganți/procoagulanți/protrombotici:

-*creșterea factorilor procoagulanți* (factorul VII, factorul X, factorul von Willebrand, fibrinogenul) se constată în ambele tipuri de diabet și are o strânsă corelație cu boala aterotrombotică, dar și cu complicațiile microvasculare, în special nefropatia (37);

-*creșterea PAI-1*, secretat în exces de celulele hepatice, celulele endoteliale și adipocite, sub acțiunea insulinei, a trigliceridelor și a citokinelor inflamatorii tip TNF-alfa, duce la alterarea profundă a fibrinolizei (38);

D. Disfuncția endotelială în diabetul zaharat

Endoteliul vascular este definit astăzi ca un organ complex, autocrin și paracrin, fiind sediul esențial al integrității și funcționalității vasculare, prin producția componentelor matricei extracelulare subendoteliale și prin sinteza a numeroși mediatori (39):

-*oxidul nitric* (exercită efect vasodilatator, antiplachetar, antiagregant, antiproliferativ, antiinflamator și stabilizator al permeabilității vasculare);

-*factori vasoactivi*, ca prostanoizii, endotelina și angiotensina II;

-*factori implicați în cascada coagulării* (trombomodulină, antitrombină, factor von Willebrand);

-*factori reglatori ai fibrinolizei* (t-PA, PAI-1);

-*molecule de adeziune* (E-selectina, VCAM-1);

Disfuncția endotelială se definește prin pierderea proprietăților, și afectarea de organ (îngroșarea membranei bazale, cu rigidizare arterială și creșterea permeabilității vasculare,

creșterea tonusului vascular și a permeabilității, cu hipertensiune arterială și aterogeneză, activitate protrombotică și antifibrinolică etc.).

Aceste alterări pot să nu se producă simultan, injuria endotelială depinzând de tipul de agresiune și de proprietățile intrinseci ale endoteliului (venos, arterial sau capilar).

Disfuncția / lezarea endotelială nu poate fi determinată direct la om dar poate fi apreciată prin determinarea factorilor implicați în funcționarea endoteliului și prin determinarea microalbuminuriei.

E. Alterări ale microcirculației în diabetul zaharat

Microcirculația definește, generic, teritoriul vascular ce include arteriolele, capilarele și patul limfatic, având ca roluri principale transportul și distribuția apei și a substanțelor nutritive către țesuturi. Reglarea tonusului vascular periferic presupune mecanisme locale, de autoreglare și mecanisme sistemice.

Pierderea capacității reglatoare în diabetul zaharat duce la alterarea funcțiilor de transport și nutriție, având drept consecințe suferința teritoriilor de distribuție prin ischemie, lezare endotelială, creșterea permeabilității vasculare, amorsând astfel instalarea și progresia complicațiilor cronice vasculare (40).

Se admite astăzi faptul că leziunile infraclinice ale microcirculației preced cu mult timp exprimarea lor clinică, în ambele forme de diabet, numai mecanismele patogenice fiind diferite.

În diabetul zaharat tip 1 instalarea complicațiilor microvasculare este corelată cu prezența, gradul și durata hiperglicemiei, asociate cu riscul individual pentru microangiopatie (41).

O teorie unificatoare a patogeniei tulburărilor microcirculației în diabetul tip 1 presupune creșterea perfuziei microvasculare, direct proporțională cu controlul glicemic, creșterea forțelor de forfecare la nivelul endoteliului, creșterea fluxului de apă și substanțe nutritive, creșterea permeabilității vasculare, îngroșarea membranei bazale (prin hialinoză și creșterea matrixului extracelular) cu pierderea capacității de autoreglare și limitarea capacității maxime hiperemice.

În diabetul tip 2 „primum movens” pare a fi reprezentat de insulinorezistență (42), fenomen ce precede cu mult timp instalarea tulburărilor de glicoreglare.

Insulinorezistența, la care se pot asocia și alte mecanisme, duce la creșterea rezistenței arteriolare, la hipertensiune arterială (prevalența hipertensiunii arteriale fiind de 30-40% în diabetul zaharat tip2, în timp ce în diabetul zaharat tip1, fără nefropatie, prevalența hipertensiunii arteriale este comparabilă cu cea din populația nediabetică), la hipertensiune capilară, scleroză microvasculară și pierderea mecanismelor locale de autoreglare, cu limitarea capacității hiperemice.

Instalarea hiperglicemiei accentuază tulburările hemodinamice de la nivelul microcirculației.

COMPLICAȚIILE MACROVASCULARE (MACROANGIOPATIA DIABETICĂ)

Macroangiopatia diabetică (atingerea vaselor cu diametru $\geq 1\text{mm}$) se confundă practic cu ateroscleroza, proces ce afectează arterele elastice și musculare. O altă modalitate a macroangiopatiei este reprezentată de mediocalcoza Monckeberg, care apare rar în general, aproape exclusiv la diabetici.

Boala cardiovasculară aterosclerotică (BCVA) este principala cauză a morbidității și a mortalității la persoanele cu DZ.

Boala cardiovasculara aterosclerotică (BCVA) - termeni

- * Sindroame coronariene acute
- * Istoric de infarct miocardic
- * Angină stabilă sau instabilă
- * Revascularizarea arterială coronariană sau alte arteriale
- * Accident vascular cerebral

- * Atac ischemic tranzitor
- * Boala arterială periferică - de origine ATS.

Importanța BCVA la persoanele cu DZ

- Mortalitatea în DZ: 70% din cauza BCVA (2-4x ↑).
- 2,5 x crește riscul de AVC.
- DZ este responsabil pentru 25% din intervențiile chirurgicale cardiace.
- 50% din toate amputațiile non-traumatice.

Factorii de risc - la toți pacienții cu DZ, factorii de risc CV ar trebui evaluați sistematic cel puțin o dată pe an:

- * dislipidemie
- * hipertensiune arterială
- * fumat
- * prezența albuminuriei
- * un istoric familial de boală coronariană prematură
- * creșterea agregabilității și adezivității plachetare
- * leziunile endoteliului arterial
- * exacerbarea coagulării
- * asocierea mai frecventă a obezității
- * posibila aterogenitate a insulinei, prin hiper insulinemie spontană (DZ tip 2) sau terapeutică.

Mecanisme patogenice:

- Hiperglicemia - determină o creștere a stresului oxidativ
- Neuropatia vegetativă cardiacă - afectează funcția miocardică și fluxul de sânge, tulburări cardiace.
- Episoadele hipoglicemice - considerate a influența negativ performanța cardiacă

Caracteristicile aterosclerozei în DZ:

- mai precoce, în medie cu 10 ani față de nediabetici
- mai severă
- egalizează sexele, îndepărtând protecția hormonală la femeie
- de 2-4 ori mai frecventă
- mai distală

- se asociază cu alterarea concomitentă a vaselor medii ($\geq 0,1\text{mm}$ diametrul) și mici (sub $0,1\text{mm}$ diametrul)
- este ubiquitară
- gravitatea ei este dată în special de localizarea cardiacă (cardiopatia ischemică), cerebrală (boala vasculară cerebrală) și periferică (arteriopatia membrelor inferioare).

Cardiopatia ischemică cronică (CIC) apare de 2-3 ori mai frecvent decât la nediabetici, mai precoce, și este mai severă decât la nediabetici. Apare cu aceeași frecvență și la femei. Din punct de vedere clinic CIC poate îmbrăca aceleași forme ca și la nediabetici.

Infarctul miocardic (IM) este de 10 ori mai frecvent decât la nediabetici. La 10-20% din pacienții cu infarct miocardic depistarea acestuia este întâmplătoare, prin EKG, ei nesimțind durerea, datorită unei neuropatii severe a plexului cardiac. Durata supraviețuirii după IMA este mai limitată la diabetici, rata mortalității atingând 25% în primul an după infarct.

Moartea subită este mult mai frecventă la diabetici și se datorează unui infarct miocardic atipic, tulburărilor de ritm precipitate de ischemie, pe fondul neuropatiei și al miocardopatiei diabetice.

Afectarea cardiacă în diabet presupune intervenția a 4 factori: macroangiopatia, microangiopatia, neuropatia diabetică vegetativă, miocardopatia dismetabolică.

Boala arterială periferică (arteriopatia membrelor inferioare)

- apare la 20-40% din pacienții diabetici
- apare de 2 ori mai frecvent la diabetici decât la nediabetici: scade raportul de frecvență bărbați/femei la 3/1, comparativ cu 5/1 la nediabetici
- claudicația intermitentă lipsește adeseori, datorită neuropatiei;
- macroangiopatia se însoțește de leziuni în vasele mai mici și arteriole, de mediocalcoză (calcificarea evidentă a pereților arterei pedioase și a altor artere mai mari) (43). Când apar leziuni trofice la nivelul picioarelor, cu puls periferic prezent, acestea se datorează cel mai adesea neuropatiei, nu microangiopatiei.

Stadializare:

Stadiul I – asimptomatic, obiectivat prin indicele gleznă/brat $< 0,9$ sau imagistic.

Stadiul II - caracterizat prin prezența claudicației intermitente.

Stadiul III - durere permanentă, bolnavii stau cu picioarele atârinate pe marginea patului.

Stadiul IV - apariția necrozei și a gangrenei. Când neuropatia diabetică este severă, cu analgezie, se poate depista arteriopatia direct în stadiul IV.

Diagnosticul arteriopatiei obliterante

Pentru diagnosticarea arteriopatiei obliterante a membrelor inferioare sunt necesare următoarele:

- **Examen fizic** : în timpul examenului fizic pot fi observate semnele bolii. Acestea sunt: puls slab sau absent la nivelul arterei obstrucționate, răni care nu se vindecă, presiunea sangvină scăzută, tegumente reci, palide și uscate.
- **Indexul braț – picior (IGB $< 0,9$)**: este un test comun utilizat pentru diagnosticul bolii arteriale periferice. Cu ajutorul acestui test este comparată presiunea sangvină de la nivelul brațului cu presiunea sangvină de la nivelul gambei. În boala Monckeberg, poate exista o tensiune arterială la nivelul membrelor inferioare fals crescută, motiv pentru care IGB poate avea valori $> 1,4$. IGB.
- **Angiografie**: se injectează o substanță de contrast în vasele sangvine. Cu ajutorul tehnicilor de imagerie fluxul sangvin poate fi vizualizat la trecerea prin artere descoperind astfel locul și gradul obstrucției.
- **Doppler cu ultrasunete**: poate fi vizualizată locația și extensia aterosclerozei
- **Tomografia computerizată**: imagini directe ale sistemului arterial ca o alternativă la angiografie
- **Teste de sânge**: permit măsurarea colesterolului și al trigliceridelor și de asemenea nivelul glicemiei.

Tratamentul in arterioptia obliterantă

Tratamentul arteriopatiei obliterante a memebrelor inferioare urmărește mai mult obiective :

- Ușurarea simptomelor, în special durerea

- Ameliorarea mersului (creșterea distanței parcurse fără obligativitatea de oprire)
- Prevenirea progresiei aterosclerozei pentru a reduce risul atacului de cord
- Prevenirea complicațiilor
- Ameliorarea calității vieții cotidiene

Alegerea tratamentului depinde de stadiul bolii :

- Tratamentul medicamentos este indispensabil, indiferent de stadiu
- Chirurgia este propusă în stadiile III și IV

Tratamentul medicamentos al arteriopatiei obliterante

1. Supresia factorilor de risc cardiovascular este indispensabilă :
 - Încetarea totală și definitivă a fumatului
 - Reducerea excesului de colesterol cu ajutorul unui medicament din familia statinelor
 - Echilibrarea diabetului
 - Tratamentul hipertensiunii arteriale
 - Respectarea regulilor igieno dietetice în caz de obezitate
2. Tratamentul antiagregant plachetar (aspirină, clopidogrel, ticlopidină) este introdus în stadiul II pentru evitarea formării cheagurilor de sânge
3. Tratament complementar cu vasodilatatoare periferice (pentoxifilina, prostaglandine) poate fi prescris pentru îmbunătățirea calibrului vaselor sangvine.
4. medicație hipolipemiantă (statine – atorvastatină, rosuvastatină)

Tratamentul chirurgical al arteriopatiei obliterante

Multiple tehnici chirurgicale sunt disponibile. Alegerea lor depinde de :

- Locul obstrucției arteriale
- Severitatea leziunilor
- Starea generală a pacientului

Angioplastia consistă în dilatarea arterei la nivelul plăcii de aterom cu ajutorul unui balonaș gonflabil montat în vârful sondei. Sonda este trecută prin artera femurală până la locul

leziunii. Odată ajuns la nivelul obstrucției, balonașul este umflat și determină aplatizarea blocajului în peretele arterei.

Deseori, la nivelul blocajului se poate monta o endoproteză sau stent care permite menținerea deschisă a arterei și restabilirea circulației sangvine.

Endarteriectomie permite înlăturarea plăcii de aterom. Se practică doar la nivelul arterelor mijlocii și mari.

Bypass – prin această tehnică este utilizată o grefă vasculară dintr-o altă parte a corpului sau un vas de sânge sintetic. Este permisă ocolirea arterei blocate sau îngustate.

Gangrena diabetică

Există trei cauze importante ce participă în apariția și evoluția gangrenei diabetice:

- neuropatia diabetică
- factorul vascular (microangiopatia prezentă la toți pacienții cu DZ cu gangrenă și macroangiopatia, ce apare la 15% din aceștia)
- factorul infecțios este obligator, dar secundar celorlalți 2 factori.

Boala vasculară periferică (BVP) și neuropatia sunt factorii predispozanți ai amputațiilor piciorului. Amputațiile piciorului sunt de 15 ori mai frecvente la individul cu DZ și se presupune ca cel puțin 85% dintre amputații ar putea fi prevenite printr-o îngrijire adecvată a picioarelor.

Tabelul 11. Diagnosticul diferențial dintre gangrena neuropată și arteriopată

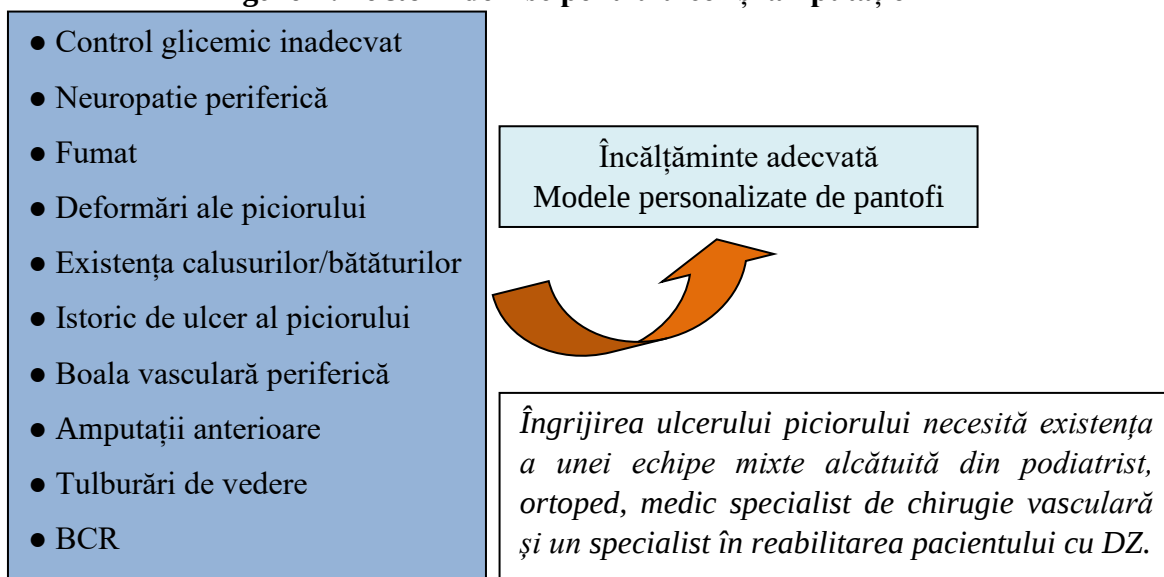
Gangrena arteriopată	Gangrena neuropată
Puls arterial absent	Puls arterial prezent
Tegumente uscate, palide sau cianotice, cu temperatură scăzută	Edeme, turgescență venoasă, tegumente cianotice, cu temperatură normală sau crescută
Leziuni intens dureroase, variabile ca extensie	Leziuni nedureroase, întinse ades în zone de hiperkeratoză
Gangrenă uscată sau umedă	Gangrenă umedă sau uscată
Sensibilitate normală sau diminuată	Hipoestezie tactilă, termică, dureroasă, vibratorie
Unghii îngroșate, picioare efilate, lipsa	Deformări ale piciorului și degetelor, cu zone

deformărilor osoase	hipertrofice
ROT normale de obicei	ROT abolite
Tratament medicamentos fără rezultate, de obicei	Poate răspunde favorabil la tratamentul medicamentos, dacă nu au apărut leziunile osoase

Îngrijirea piciorului diabetic - recomandări conform ADA 2019 (19)

- ▶ Evaluare cuprinzătoare a piciorului pentru a identifica factorii de risc pentru ulcer și amputații cel puțin o dată/an.
- ▶ Inspecția piciorului pacienților cu DZ la fiecare vizită la medic.
- ▶ Obținerea unui istoric de ulceratii, amputații, picior Charcot, chirurgie vasculară sau angioplastie, fumat, retinopatie, BCR și identificarea simptomelor de neuropatie (durere, arsură, furnicături) sau de boală vasculară (oboseală, claudicație).
- ▶ Examinarea ar trebui să includă inspecția pielii, deformările piciorului și examenul neurologic cu monofilamentul și evaluarea vasculară (pulsul periferic)
- ▶ La pacienții cu simptome de claudicație sau cu modificări ale pulsului periferic se va determina indicele gleznă/braț.

Figura 4. Factorii de risc pentru ulcer și amputație



Boala vasculară cerebrală

Diabetul zaharat crește riscul de ateroscleroză carotidiană severă (44, 45). Pacienții cu diabet zaharat sunt susceptibili de a suferi leziuni cerebrale ireversibile prin embolie la nivelul carotidelor, care produc astfel doar atacuri ischemice tranzitorii la persoanele fără diabet zaharat. Aproximativ 13% dintre pacienții cu diabet zaharat cu vârsta > 65 de ani au avut un AVC ischemic (46).

MECANISME PATOGENICE IMPLICATE ÎN MACROANGIOPATIA DIABETICĂ

Atât diabetul tip 1 cât, mai ales diabetul tip 2 prezintă un mare risc pentru dezvoltarea aterosclerozei (a macroangiopatiei), cele două forme diferind numai prin contribuția factorilor patogeni (factori de risc).

Riscul cardio-vascular al diabetului zaharat este de 2-4 ori mai mare decât al subiecților nediabetici, fără diferențe de sex, dar cu diferențe regionale, riscul cardio-vascular fiind considerat crescut la populațiile la care se previzionează și creșterea incidenței diabetului zaharat.

Deși procesul aterosclerotic al diabetului nu prezintă diferențe morfo-patologice față de subiecții nediabetici, el este mai precoce, mai extins și cu o mai mare predispoziție la instabilitatea / complicarea plăcii de aterom.

Studiul Framingham a raportat un risc de deces prin cardiopatie ischemică la pacienții diabetici de 3,2 ori mai mare decât la cei nediabetici.

Riscul crescut persistă și după ajustarea făcută pentru ceilalți factori de risc cunoscuți, iar impactul diabetului asupra riscului relativ de cardiopatie ischemică este mai mare la femei decât la bărbați.

Femeile diabetice par să nu beneficieze de relativa protecție premenopauzală comparativ cu femeile nediabetice.

Diverse alte studii, efectuate în ultimii ani, confirmă riscul mult crescut la pacienții diabetici:

-mortalitate cumulată prin cardiopatie ischemică de 35% până la vârsta de 55 de ani pentru diabeticii tip 1; că un pacient de sex masculin în vârstă de 45 de ani cu diabet de tip 1 are o probabilitate de 39% să decedeze prin cardiopatie ischemică în următorii 15 ani (47).

-risc pentru infarctul miocardic nonfatal și deces prin cardiopatie ischemică la diabeticii tip 2 de 6,7 ori mai mare decât la pacienții nediabetici (48).

-mortalitatea prin cardiopatie ischemică la pacienții cu diabet de tip 2 care nu au avut în antecedente un infarct miocardic este mai mare decât la pacienții nondiabetici care au avut un infarct miocardic în antecedente (49).

De asemenea mulții factori de risc cardiovascular, precum hipertensiunea, dislipidemia și obezitatea viscerală sunt frecvenți la adulții cu diabet de tip 2, dar ei nu sunt responsabili în totalitate pentru riscul crescut la pacienții diabetici.

Spre exemplu într-o urmărire de 12 ani în studiul MRFIT riscul absolut pentru deces de cauză cardiovasculară a fost mult mai mare la bărbații diabetici decât la cei nediabetici la orice vârstă și nivel al factorilor de risc, iar la bărbații diabetici riscul crește mult mai abrupt decât crește nivelul factorilor de risc.

Mecanismele patogenice implicate în inducerea / progresia / complicarea plăcii de aterom sunt consecința agregării unor elemente clinice și paraclinice, care o dată apărute, se autoîntrețin.

Excesul de risc cardiovascular, poate fi explicat prin trei tipuri de fenomene:

- a)consecințele anomaliilor metabolismului glucidic*
- b)creșterea incidenței factorilor clasici de risc cardiovascular*
- c)factori de risc specifici diabetului zaharat*

Aterogeneza presupune intervenția unor numeroase elemente, care acționează în interrelație directă.

Etapale principale sunt reprezentate de:

- a)acumularea excesivă în intimă a lipoproteinelor aterogene*
- b)recrutarea monocitelor macrofage în intimă*
- c)penetrarea intimală a ionilor superoxid, responsabili de oxidarea LDL*
- d)alterarea celulelor endoteliale, cu permeabilizarea crescută a intimei și favorizarea acțiunii plachetelor asupra peretelui arterial*
- e)proliferarea și migrarea celulelor musculare netede din medie în intimă, cu pătrunderea celulelor sanguine (limfocite, monocite) în peretele arterial*

f)transformarea monocitelor macrofage și a celulelor musculare netede în celule spumoase

g)construirea excesivă la nivelul intimei a unei matrice extracelulare fibroase

Diabetul zaharat pare capabil să influențeze toate etapele aterogenezei, intermediarii presupuși pentru aceasta fiind cel puțin trei:

-hiperglicemia

-anomaliile lipidice

-cercul vicios realizat de hiperinsulinism și insulinorezistență

În complicarea plăcii aterosclerotice (ulcerație, tromboză), diabetul zaharat intervine prin anomalii ale funcțiilor plachetare, ale coagulării și fibrinolizei.

Bibliografie

- 1.Dincă M. Complicațiile cronice ale diabetului zaharat. Vol 1. 2005
- 2.Keen H, Jarret RG (1979) WHO multinational study of vascular disease in diabetes: Macrovascular disease prevalence. Diabetes Care 2: 187-195.
3. Jarrett RJ, Keen H, (1979). WHO multinational study of vascular disease in diabetes: 3.Microvascular disease. Diabetes Care 2:196-201.
- 4.Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H and WHO Multinational Study of vascular disease in diabetes(2001). Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia 44 (Suppl.2):S14-S21.
- 5.Colhoun HM, Lee ET, Bennet PH, Lu M, Keen H and the WHO Multinational Study Group (2001). Risk factors for the renal failure: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia 44 (Suppl 2): S46-S53.
- 6.Fuller Jh, Stevens LK, Wang S-L and the WHO Multinational Group (2001). Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia 44 (Suppl.2): S54-S64.
- 7.Keen H, Morrish N, Lee ET and WHO Multinational Study Group (2001). An analysis of serial Minnesota ECG code changes in the London cohort of the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia 44 (Suppl 2): S72-S77.

8. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wenworth D (1993). Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the MRFIT.
9. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986.
10. The UK Prospective Diabetes Study Group (1998). Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352: 837-853.
11. Manson J, Colditz G, Stampfer M et al (1991). A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 151: 1141-1147.
12. Chaturvedi N, Sjoelie A, Porta M et al. (2001). Markers of insulin-resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24:284-289.
13. Klein R, Klein BEK, Moss SE. (1996). Relation of glycemic control to diabetic microvascular complication in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 124:90-96.
14. Fox CS, Larson MG et al (2005). Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 28:2436-2440.
15. Lind M, Olsson M, Rosengren A, et al. The relationship between glycaemic control and heart failure in 83,021 patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;
16. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl. 1): S1–266.
17. Morgensen CE. Definition of diabetic renal disease in insulin dependent diabetes mellitus based on renal function tests. In: Morgensen CE, editor. *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*, 5-th ed. Boston: Kluwer Academic Publisher, 2000: 13-29
18. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013; 3 (1): 5-8. Available at <http://www.kidney-international.org>
19. American Diabetes Association. Standards of medical care. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42(Supplement 1): S1-S2.
20. Aiello LM, Cavallerano JD, Aiello LP, Bursell SE. Diabetic retinopathy. In: Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang S, et al, eds. *Retina Vitreous Macula*. Vol 2. 1999:316-44.
21. Benson WE, Tasman W, Duane TD. Diabetes mellitus and the eye. In: *Duane's Clinical Ophthalmology*. Vol 3. 1994.
22. Skyler J (1996). Diabetic complication: the importance of glucose control. *Endocrinol Metab North Am* 25:243-254.

- 23.Furth A (1997). Glycated proteins in diabetes. *Br J Biomed Sci* 54:192-200.
- 24.Stern DM, Yan SD, Schmidt AM. (2002) Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complication of diabetes. *Ageing Res Rev* 1:1-15.
- 25.Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. (2001). Advanced glycation end-product: a review. *Diabetologia* 44:129-146.
- 26.Brownlee M (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication. *Nature* 414:813-820.
- 27.Baynes JW, Thorpe SR (1999). Role of oxidative stress in diabetes complications. *Diabetes* 48:1-9.
- 28.Theuma P, Fonseca VA (2003). Inflammation and emerging risk factors in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Curr Diab Rep* 3:248-254.
- 29.Schram MT, Chaturvedi N et al (2003). Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 26:2165-2173.
- 30.Boulton M, Foreman D, Williams G, McLeod D. (1998). VEGF localisation in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 82:561-568.
- 31.Lindblom P, Gerhardt H, Liebner S et al (2003). Endothelial PDGF-B retention is required for proper investment of pericytes in the microvessel wall. *Genes Dev* 17:1835-1840.
- 32.Border WA, Yamamoto T, Noble NA (1996). Transforming growth factor beta in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Rev* 12:309-339.
- 33.Chen Y, Blom IE, Sa S, Goldschmeding R, Abraham DJ, Leask A (2002). CTGF expression in mesangial cells: involvement of SMADs, MAPkinase and PKC. *Kidney Int* 62:1149-1159.
- 34.Hopfner RL, Gopalakrishnan V (1999). Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. *Diabetologia* 42:1383-1394.
- 35.Feener EP (2001). The renin—angiotensin system in diabetic cardio-vascular complications. In Johnston MT, Veves A (ed), *Diabetes and cardiovascular disease*. Totowa, NJ, Humana press.
- 36.Anderson EA, Mark AL (1993). The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 21:136-141.
- 37.Meigs JB, Mittleman MA, Nathan D et al (2000). Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis. The Framingham Offspring Study, *JAMA* 283:221-228.

38. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I (1997). Production of PAI-1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 46:860-867.
39. Stehouwer CDA, Serne EH, Gans ROB (2000). Endothelial function in diabetes. In Walker M, Butler P, Rizza RA (eds). *The Diabetes Annual*, 13th edn, Amsterdam Elsevier Science, p.77-95.
40. Tooke JE (1993). Microvascular hemodynamics in diabetes. *Eye* 7:227-229.
41. Tooke JE (1992). Microvascular physiology and its clinical relevance with special reference to diabetes. *Q J Med* 304:567-573.
42. Jaap A. Tooke JE (1995). The pathophysiology of microvascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Clin Sci* 89:3-12.
43. Peripherall arteriall disease can be a killer. *NIH Medline Plus* 2008; 3(3): 19
44. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Relation of carotid artery wall thickness in diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Stroke*. 1994;25:66–73.
45. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1992;23:1752–1760.
46. Kuller LH, National Diabetes Data Group. Stroke and diabetes. In: *Diabetes in America*. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995:449–456.
47. Cucuianu M (1998) Patogeneza cardiopatiei ischemice. În *Cardiopatia ischemică*, Nour Olinic și Dumitru Zdrengea. Editura Clusium: 47-75.
48. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA (1999). Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*: 230-235.
49. Hâncu N. Vereșiu IA. Căpâlneanu R, Iancu A, Măgherușan M (1995) Factorii de risc cardiovascular. Editura Diab Man Cluj-Napoca: 2-111.

