ORDIN Nr. 2.128
din 13 octombrie 2021

privind aprobarea Ghidului de management al diabetului zaharat*)

Publicat în: Monitorul Oficial Nr. 997 bis din 19 octombrie 2021

*) Ordinul nr. 2.128/2021 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 997 din 19 octombrie 2021 şi este reprodus şi în acest număr bis.

Văzând Referatul de aprobare nr. C.A.Z. 1.901 din 13 octombrie 2021 al Direcţiei generale asistenţă medicală, medicină de urgenţă şi programe de sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătăţii,

având în vedere prevederile art. 16 alin. (1) lit. g) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,

ministrul sănătăţii, interimar, emite următorul ordin:

Art. 1 - Se aprobă Ghidul de management al diabetului zaharat, prevăzut în anexă.

Art. 2 - Pe baza ghidului prevăzut la art. 1 fiecare unitate sanitară are obligaţia de a elabora protocoalele terapeutice.

Art. 3 - Direcţiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii, direcţiile de sănătate publică judeţene şi a municipiului Bucureşti, membrii comisiilor de specialitate ale Ministerului Sănătăţii, unităţile sanitare publice şi private, precum şi personalul medical implicat în furnizarea de servicii medicale din specialităţile implicate vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. 4 - Anexa face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 5 - Anexa nr. 12 "Ghid medical pentru îngrijirea pacienţilor cu diabet zaharat" la Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1.059/2009 pentru aprobarea ghidurilor de practică medicală, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 608 şi 608 bis din 3 septembrie 2009, cu modificările ulterioare, se abrogă.

Art. 6 - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătăţii, interimar,
Vass Levente,
secretar de stat

Anexă

Ghid de management al diabetului zaharat

Responsabil: Prof. Univ. dr. Aurel Petru Babeş
Preşedintele Comisiei de diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice a Ministerului Sănătăţii

elaborat de către
Societatea Română de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice
Federaţia Română de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice

2021

Cuprins

1. Diagnosticul şi clasificarea tulburărilor metabolismului glucidic
Simona Cernea

2. Prevenţia diabetului zaharat tip 2
Lidia Arhire

3. Evaluarea pacientului cu diabet zaharat tip 2
Doina Catrinoiu

4. Managementul diabetului zaharat tip 2
   4.1. Stabilirea ţintelor terapeutice în diabetul zaharat
   Anca Cerghizan
   4.2. Modificarea stilului de viaţă
   Anca Cerghizan
   4.3. Tratamentul farmacologic antihiperglicemiant la pacientul cu diabet zaharat tip 2
   Adrian Vlad

5. Managementul bolilor asociate
   5.1. Managementul obezităţii
   Laura Mihalache
   5.2. Managementul bolii cardiovasculare şi a factorilor de risc cardiovascular
      5.2.1. Managementul hipertensiunii arteriale la pacienţii cu diabet zaharat
      Romulus Timar, Simona Popescu

5.2.2. Managementul dislipidemiei la pacienţii cu diabet zaharat tip 2
Emilia Rusu, Andrada Coşoreanu
5.2.3. Boala cardiovasculară aterosclerotică
Cristina-Mihaela Lăcătuşu
5.2.4. Insuficienţă cardiacă
Mariana Graur

6. Complicaţiile microvasculare ale diabetului zaharat
6.1. Retinopatia diabetică
Maria Moţa
6.2. Boala renală diabetică
Cristian Serafinceanu

7. Neuropatia diabetică
Andra Nica, Claudia Ţopea, Gabriela Radulian

8. Piciorul diabetic
Vlad Chirilă, Gabriela Radulian

9. Complicaţiile acute ale diabetului zaharat
Cristina-Mihaela Lăcătuşu, Bogdan Mihai

10. Diabetul zaharat tip 1
10.1. Evaluarea pacientului cu diabet zaharat tip 1
Eosefina Gina Botnariu
10.2. Prevenţia diabetului zaharat tip 1
Eosefina Gina Botnariu
10.3. Managementul diabetului zaharat tip 1
Cristian Guja

11. Tehnologiile noi în diabetul zaharat
Gabriela Roman

12. Hipoglicemia la pacienţii cu diabet zaharat
Simona Georgiana Popa

13. Suportul psihologic în diabetul zaharat
Mihaela Vladu

14. Educaţia terapeutică în diabetul zaharat
Cornelia Bala

15. Diabetul zaharat la vârstnici
Gabriela Roman

16. Diabetul zaharat şi sarcina
Gabriela Roman

17. Diabetul zaharat tip 1 la copil şi adolescent
Iulian Velea, Corina Paul

18. Abordarea pacientului cu diabet zaharat pe perioada spitalizării
Cornelia Bala

19. Alte aspect importante la pacienţii cu diabet zaharat
Mircea Munteanu

20. Prediabetul
Anca Pantea-Stoian

21. Anexe
Laura Gaiţă, Romulus Timar

Abrevieri

AACE =	Asociaţia Americană a Endocrinologilor Clinicieni (American Association of Clinical Endocrinologists)
ACC =	Colegiul American de Cardiologie (American College of Cardiology)
ACE =	Colegiul American de Endocrinologie (American College of Endocrinology)
ADA =	Asociaţia Americană de Diabet (American Diabetes Association)
ADN =	acid dezoxiribonucleic
AGJ =	alterarea glicemiei à jeun
AHA =	Asociaţia Americană a Inimii (American Heart Association)
ASCVD =	boală cardiovasculară aterosclerotică
BCR =	boală cronică de rinichi
BCV =	boală cardiovasculară
BRA =	blocanţii receptorilor de angiotensină II
CKD EPI =	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

DASH = Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCCT = Diabetes Control and Complication Trial
DPP = Programul de prevenţie a diabetului (Diabetes Prevention Program)
DPP-4 = dipeptidilpeptidaza 4
DZ = diabet zaharat
DZG = diabet zaharat gestaţional
EASD = Asociaţia Europeană de Studiu al Diabetului (European Association for the Study of Diabetes)
EDTA = acid etilendiaminotetraacetic
ESC = Societatea Europeană de Cardiologie (European Society of Cardiology)
FDA = Food and Drug Administration
GLP-1 = glucagon like peptide 1
GAD = decarboxilaza acidului glutamic
HAPO = Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HDL = lipoproteine cu densitate mare (high density lipoprotein)
HIV = virusul imunodeficienţei umane
HLA = antigenul leucocitar uman
HTA = hipertensiune arterială
IAA = anticorpi anti insulinici
ICA = anticorpi anti cellule insulare
IDF = Federaţia Internaţională de Diabet (International Diabetes Federation)
IDL = lipoproteine cu densitate intermediară (intermediate density lipoprotein)
IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
IMC = indice de masă corporală
ISPAD = Societatea Internaţională pentru Diabetul Pediatric şi al Adolescenţilor (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes)
LADA = diabet latent autoimun al adultului (latent autoimmune diabetes of the adult)
LDL = lipoproteine cu densitate mică (low density lipoprotein)
MDRD = Modification of Diet in Renal Disease
MODY = maturity onset diabetes in the young
NGSP = Programul Naţional de Standardizare a HbA1c
OMS = Organizaţia Mondială a Sănătăţii
PCSK9 = proprotein convertază subtilisin kexina 9
RAC = raport albumină/creatinină urinară
RFG = rata de filtrare glomerulară
RGFe = rata de filtrare glomerulară estimată
SGLT2 = cotransportor 2 sodiu-glucoză
STG = scăderea toleranţei la glucoză
TTGO = test de toleranţă la glucoză orală
VLDL = lipoproteine cu densitate foarte mică (very low density lipoprotein)
UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study

1. Diagnosticul şi clasificarea tulburărilor metabolismului glucidic

Simona Cernea

Metabolismul glucidelor cuprinde totalitatea reacţiilor biochimice de catabolism şi anabolism ale acestora, reglate prin mecanisme proprii sau de control (1, 2). Alterarea metabolismului glucidic poate să apară prin deficite de substrat, de stocare, dar mai ales prin modificarea concentraţiei şi/sau acţiunii hormonilor implicaţi în reglare (cum ar fi scăderea concentraţiei şi/sau alterarea acţiunii insulinei) (1, 3).

1.1. Diabetul zaharat

Diabetul zaharat (DZ) este un sindrom heterogen caracterizat prin hiperglicemie cronică (bazală şi/sau postprandială), care se poate asocia cu modificări ale metabolismului lipidic, proteic, hidro-electrolitic, respectiv energetic (4).

Diagnosticul DZ se bazează pe dozarea glicemiei à jeun (bazale) (în absenţa unei ingestii calorice de minim 8 ore), a glicemiei la 2 ore după ingestia de glucoză în cadrul testului de toleranţă la glucoză pe cale orală (TTGO), a HbA1c, respectiv a glicemiei măsurate întâmplător (ocazional), în anumite circumstanţe (Tabelul 1.1) (5). Dozarea glicemiei trebuie efectuată din plasmă, iar determinarea HbA1c realizată printr-o metodă certificată NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) şi standardizată la metoda de referinţă DCCT (6). Aceste teste sunt acceptate de către OMS şi ADA şi utilizate inclusiv pentru identificarea prediabetului (hiperglicemiei intermediare) (6 - 9).

Tabelul 1.1. Criteriile ADA de diagnostic pentru DZ (6)

1. HbA1c ≥ 6,5% (48 mmol/mol)
sau
2. Glicemia à jeun ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l)
sau
3. Glicemia la 2 ore (în cursul TTGO) **≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)**
sau
4. Glicemia ocazională (întâmplătoare) (la un pacient cu simptome caracteristice*) de hiperglicemie sau criză hiperglicemică) **≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)**

*) Simptomele caracteristice pentru hiperglicemie sunt polidipsia, poliuria, polifagia, scăderea ponderală inexplicabilă. TTGO se efectuează folosind 75 g(rame de glucoză anhidră dizolvată în apă (adulţi), respectiv 1,75 grame glucoză/kg corp, până la maxim 75 grame (copii). În absenţa unei hiperglicemii neechivoce, criteriile 1 - 3 se vor repeta fără întârziere pentru confirmarea diagnosticului.

Ghidul ESC/EASD din 2019 recomandă ca diagnosticul DZ să se bazeze în principal pe valorile glicemiei à jeun sau ale HbA1c, iar TTGO să fie utilizat în cazul în care acestea sunt neconcludente (9).

Atunci când HbA1c este utilizată pentru diagnosticul DZ, trebuie ţinut cont de faptul că aceasta reflectă o medie a valorilor glicemiei şi că există factori care o pot influenţa, în afara concentraţiei glucozei din sânge, şi anume vârsta, rasa, etnia, factori genetici, sarcina, tratamentul pentru HIV, anemii/hemoglobinopatii (6). De fapt, în condiţii asociate cu discrepanţe între valorile HbA1c şi ale glicemiei, datorate unor condiţii cum ar fi anemii, hemoglobinopatii, transfuzii recente, hemodializă, tratament cu eritropoetină, sarcină (trimestrul 2 şi 3), deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, HIV, trebuie folosite doar criteriile bazate pe determinarea

glicemiei (6, 10). Pentru minimalizarea variabilităţii preanalitice a valorilor glicemiei, recoltarea sângelui trebuie făcută pe inhibitori de glicoliză (de exemplu, fluorura de sodiu) şi anticoagulant (EDTA), iar centrifugarea şi separarea plasmei trebuie efectuate imediat după recoltare (6, 11).

Confirmarea diagnosticului de DZ necesită două teste pozitive din aceeaşi probă sau din probe diferite, cu excepţia situaţiilor în care diagnosticul este clar (criză hiperglicemică sau simptome clasice de hiperglicemie, în prezenţa valorilor glicemice ≥ 200 mg/dl) (6). Este preferabil ca acelaşi test să fie repetat pentru confirmare, însă dacă sunt disponibile două teste diferite (de exemplu, HbA1c şi glicemia à jeun) care depăşesc pragul de diagnostic, din aceeaşi probă sau din probe diferite, diagnosticul de DZ este, de asemenea, confirmat (6, 11). Dacă rezultatele a două teste diferite sunt discordante, este recomandat să se repete testul care depăşeşte valoarea-prag de diagnostic, iar diagnosticul de DZ se confirmă pe baza acestuia (6, 11). Este posibil însă ca, la retestare, parametrul repetat să nu mai atingă valoarea de diagnostic (în parte şi datorită variabilităţii preanalitice şi analitice) (6, 11). În acest caz, pacientul va fi atent monitorizat, testele fiind repetate după 3 - 6 luni (6).

Screeningul pentru depistarea DZ la *adulţii asimptomatici* este recomandat de către ADA la persoanele cu suprapondere sau obezitate (indicele de masă corporală (IMC) ≥ 25 kg/m^2) şi care prezintă unul sau mai mulţi factori de risc pentru DZ (Tabelul 1.2) (6). Persoanele cu prediabet vor fi retestate anual, iar cele cu diabet zaharat gestaţional (DZG) la fiecare 3 ani, pe tot parcursul vieţii (6). Pentru toate celelalte persoane adulte, screeningul va începe la vârsta de 45 de ani (6, 11). În plus, anumite medicamente, cum ar fi glucocorticoizii, diureticele tiazidice, unele terapii pentru infecţia cu HIV, respectiv unele antipsihotice atipice cresc riscul de DZ (6). De acest lucru trebuie să se ţină cont în decizia de screening, iar pacienţii aflaţi sub aceaste (Erată G&G: aceste) terapii trebuie urmăriţi cu atenţie (6, 11). În plus, testarea pentru prediabet şi/sau DZ tip 2 trebuie luată în considerate la femeile cu suprapondere/obezitate şi/sau care au unul sau mai mulţi factori de risc pentru DZ şi care planifică o sarcină (6).

Tabelul 1.2. Criteriile ADA de testare a adulţilor asimptomatici (6, 11)

1. Testarea trebuie efectuată la toţi adulţii supraponderali/obezi (IMC ≥ 25 kg/m^2) şi care au factori adiţionali de risc pentru DZ: o rude de gradul întâi cu DZ; o grup etnic/rasial cu risc înalt (afroamericani, hispanici, amerindieni etc.); o istoric de boli cardiovasculare; o hipertensiune arterială (≥ 140/90 mmHg sau terapie antihipertensivă); o HDLc < 35 mg/dl (0,9 mmol/l) şi/sau trigliceride >250 mg/dl (2,82 mmol/l); o sedentarism; o femei cu sindrom de ovar polichistic; o alte condiţii clinice asociate cu insulinorezistenţă (de ex. acantosis nigricans).
2. Persoanele cu prediabet (AGJ, STG sau HbA1c: 5,7 - 6,4%) vor fi testate anual
3. Persoanele cu diagnostic anterior de DZG vor fi testate cel puţin la 3 ani pe tot parcursul vieţii
4. La toate celelalte persoane, screeningul începe la vârsta de 45 de ani.
Dacă rezultatele sunt normale, testarea trebuie repetată la fiecare 3 ani, dar testarea mai frecventă poate fi luată în considerare în funcţie de rezultatele iniţiale şi de statusul de risc.

AGJ = alterarea glicemiei à jeun, STG = scăderea toleranţei la glucoză

De asemenea, *copiii şi adolescenţii asimptomatici* aflaţi la risc de DZ trebuie supuşi unui screening activ, care trebuie să înceapă la vârsta de 10 ani sau la pubertate, oricare situaţie apare mai devreme (6, 11). Criteriile de testare pentru copiii şi adolescenţii asimptomatici în vederea depistării DZ tip 2 sau a prediabetului sunt expuse în Tabelul 1.3.

Tabelul 1.3. Criteriile ADA de testare a copiilor şi adolescenţilor asimptomatici (6)

Testarea trebuie efectuată la toţi copiii şi adolescenţii asimptomatici supraponderali (> percentila 85 pentru vârstă şi sex)/obezi (> percentila 95 pentru vârstă şi sex) şi care prezintă cel puţin 1 factor de risc adiţional: o istoric matern de DZ sau DZG în cursul sarcinii respective; o rude de gradul întâi sau gradul doi cu DZ tip 2; o grup etnic sa rasial cu risc înalt (afroamericani, hispanici, amerindieni etc.); o semne de insulinorezistenţă sau condiţii clinice asociate cu insulinorezistenţă (de ex. acanthosis nigricans, hipertensiune arterială, dislipidemie, sindrom de ovar polichistic sau greutate mică la naştere pentru vârsta gestaţională).
Dacă rezultatele sunt normale, testarea trebuie repetată la fiecare 3 ani, dar testarea mai frecventă poate fi luată în considerare dacă IMC este în creştere.

Diagnosticul de DZ se stabileşte pe baza aceloraşi criterii ca în cazul adulţilor. Trebuie însă menţionat că dozarea glicemiei à jeun şi la 2 ore în cadrul TTGO este preferată (6). Cu toate că există mai puţine date care să valideze şi să susţină utilizarea HbA1c la această categorie de vârstă, dozarea HbA1c poate fi utilizată pentru screening şi diagnostic, dar nu în cazul DZ asociat fibrozei chistice sau în prezenţa simptomelor sugestive pentru debutul acut al DZ tip 1 (6).

În timpul sarcinii, la prima vizită prenatală se utilizează aceleaşi metode standard şi criterii de diagnostic (Tabelul 1.1) (6). Diagnosticul stabilit în primul trimestru de sarcină va fi de DZ clinic manifest (DZ pregestaţional), nu DZG (6, 11). Este recomandabil să se efectueze screeningul pentru DZ în această perioadă la femeile care prezintă factori de risc pentru DZ (Tabelul 1.2).

Diagnosticul de ***diabet zaharat gestaţional*** (DZG) se bazează pe criterii diferite. Studiul HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) a demonstrat faptul că DZG creşte riscul de efecte adverse fetale, neonatale şi materne, în directă asociere cu glicemia maternă din săptămânile 24 - 28 de sarcină, chiar şi la valori considerate anterior normale pentru sarcină (6, 11, 12). În principiu, pentru diagnosticul DZG se poate utiliza una dintre cele două strategii:

o abordarea într-o etapă, prin efectuarea unui TTGO cu 75 grame de glucoză, sau

o abordarea în două etape, prin efectuarea iniţială a unui TTGO cu 50 grame de glucoză, iar pentru persoanele care prezintă un test pozitiv, efectuarea ulterioară a unui TTGO cu 100 grame de glucoză (6).

Nu există încă un consens legat de abordarea optimă a testării pentru DZG. Gravidele fără diagnostic anterior de DZ, vor fi testate în săptămânile 24 - 28 de sarcină printr-una dintre cele două modalităţi (Tabelul 1.4) (6).

Utilizarea HbA1c în săptămânile 24 - 28 de sarcină ca test de screening pentru DZG nu este optimă (13). Persoanele diagnosticate cu DZG vor fi retestate la 4 - 12 săptămâni postpartum,

pentru identificarea DZ persistent, folosind TTGO cu 75 grame glucoză şi criteriile de diagnostic în afara sarcinii (6, 11).

Tabelul 1.4. Screeningul şi diagnosticul DZG (6, 10)

1. Abordarea într-o etapă: Se efectuează un TTGO cu 75 g glucoză, dimineaţa, după un repaus alimentar de minim 8 ore, cu măsurarea glicemiei à jeun, la 1 oră şi la 2 ore, în săptămânile 24 - 28 de sarcină, la femeile fără diagnostic anterior de DZ. Diagnosticul de DZG se va stabili dacă oricare dintre valorile următoare sunt atinse sau depăşite: • glicemia bazală ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l) • glicemia la 1 oră ≥ 180 mg/dl (10 mmol/l) • glicemia la 2 ore ≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l)

Tabelul 1.4 (continuare)

2. Abordarea în două etape: **Etapa 1:** Se efectuează un TTGO cu 50 g glucoză, cu măsurarea glicemiei la 1 oră, în săptămânile 24 - 28 de sarcină, la femeile fără diagnostic anterior de DZ. Acest test nu trebuie efectuat neapărat în condiţii bazale (adică, după un post de 8 ore). Dacă glicemia la 1 oră depăşeşte*) 130 mg/dl, 135 mg/dl, sau 140 mg/dl (7,2 mmol/l, 7,5 mmol/l, sau 7,8 mmol/l), se va trece la etapa a doua. **Etapa 2:** Se efectuează un TTGO cu 100 g glucoză, dimineaţa, după un repaus alimentar de minim 8 ore, cu măsurarea glicemiei la 1 oră, 2 şi 3 ore. Diagnosticul de DZG se va stabili dacă cel puţin 2 dintre valorile următoare sunt atinse sau depăşite (criteriile Carpenter-Coustan): • glicemia bazală ≥ 95 mg/dl (5,3 mmol/l) • glicemia la 1 oră ≥ 180 mg/dl (10 mmol/l) • glicemia la 2 ore ≥ 155 mg/dl (8,6 mmol/l) • glicemia la 3 ore ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

*) Nu există un consens legat de valoarea-prag; oricare valoare poate fi utilizată.

Clasificarea DZ este încă imperfectă datorită complexităţii şi heterogenităţii sale etiologice, patogenetice şi clinice. În prezent, se foloseşte clasificarea etiopatogenică propusă de ADA, care a încercat o cât mai bună sistematizare, şi agreată de OMS (3, 10). Aşadar, DZ poate fi clasificat în (3, 6, 10, 14):

I. *DZ tip 1* (datorat distrucţiei progresive şi importante a celulelor β pancreatice, de regulă cu un deficit absolut de insulină), cu 2 subtipuri:

A. Autoimun (~5 - 10% dintre cazurile de DZ; caracterizat prin distrugerea marcată şi selectivă a celulelor β pancreatice prin procese autoimune; sunt prezenţi markeri genetici şi de autoimunitate (autoanticorpi) specifici); prezintă 3 stadii distincte (Tabelul 1.5).

Tabelul 1.5. Stadiile DZ tip 1 (6)

	Stadiul 1	Stadiul 2	Stadiul 3
Caracteristici	o Autoimunitate o Normoglicemie o Fără simptome	o Autoimunitate o Disglicemie o Fără simptome	o Autoimunitate o Hiperglicemie o Simptome specifice
Criterii de diagnostic	• Autoanticorpi specifici • Glicemii normale (fără GBM sau STG)	• Autoanticorpi specifici • Disglicemie: AGJ şi/sau STG HbA1c: 5,7 - 6,4% sau creştere cu ≥ 10%	• Autoanticorpi specifici • Simptome specifice • DZ prin criterii standard

AGJ = alterarea glicemiei à jeun, STG = scăderea toleranţei la glucoză

B. Idiopatic (etiologia încă neclarificată; insulinopenie şi tendinţă la cetoacidoză, fără markeri de autoimunitate sau asociere cu sistemul HLA; mai ales la pacienţii de origine africană şi asiatică).

II. *DZ tip 2* (~90 - 95% dintre cazurile de DZ; caracterizat de un deficit al secreţiei de insulină şi insulinorezistenţă, ambele cu grade diferite de severitate şi preponderenţă; procesul etiopatogenic este complex, multifactorial);

III. *Alte tipuri specifice de DZ* (~1 - 2% dintre cazuri; cuprind forme asociate cu unele sindroame şi stări patologice; denumit anterior DZ secundar):

A. Defecte genetice ale celulelor β (defecte monogenice relevante pentru funcţia β celulară; asociate cu deficit al secreţiei de insulină); includ:

o diabetul mitocondrial (mutaţii ale ADN mitocondrial; asociat cu surditate şi hiperglicemie uşoară);

o sindroamele MODY (maturity-onset diabetes of the young) (< 5% dintre cazurile de DZ; caracterizate prin anomalii genetice transmise autozomal dominant la nivelul mai multor gene (Tabelul 1.6) şi hiperglicemie apărută de obicei înainte de vârsta de 25 de ani; de aceea, persoanele care prezintă DZ (necaracteristic pentru tipul 1 sau 2), la vârsta < 25 de ani, prezent la generaţii succesive, ar trebui să beneficieze de testare genetică pentru MODY).

Diagnosticul de MODY este suţinut (Erată G&G: susţinut) de:

- DZ instalat precoce (< 25 de ani);
- DZ fără carateristici (Erată G&G: caracteristici) tipice pentru DZ tip 1 sau tip 2 (autoanticorpi negativi; fără obezitate; fără alte caracteristici metabolice, mai ales cu istoric familial important de DZ);
- hiperglicemie uşoară, stabilă (glicemia à jeun între 100 şi 150 mg/dl (5,5 - 8,5 mmol/l), HbA1c stabilă între 5,6 şi 7,6% (38 - 60 mmol/mol), mai ales în lipsa obezităţii;

o diabetul neonatal, permanent sau tranzitoriu (diagnosticat de obicei la vârsta < 6 luni, ar trebui să beneficieze imediat de testare genetică);

o alte forme.

Tabelul 1.6. Diabet monogenetic (MODY şi diabet neonatal) (6, 10)

Gena	Transmitere	Caracteristici clinice
MODY		

GCK	AD	GCK-MODY: hiperglicemie à jeun stabilă, neprogresivă; de obicei nu necesită tratament; complicaţiile microvasculare sunt rare; creştere minoră a glicemiei la 2 ore în cursul TTGO (< 54 mg/dl)
HNF1A	AD	HNF1A-MODY: defect progresiv insulinosecretor cu debut la adolescent/adult tânăr; prag renal de glucozurie scăzut; creştere importantă a glicemiei la 2 ore în cursul TTGO (>90 mg/dl); răspund la SU
HNF4A	AD	HNF4A-MODY: defect progresiv insulinosecretor cu debut la adolescent sau adult tânăr; pot avea greutate mare la naştere şi hiperglicemie tranzitorie neonatală; răspund la SU
HNF1B	AD	HNF1B-MODY: boală renală (de obicei chistică); anomalii genitourinare; atrofia pancreasului; hiperuricemie; gută
Diabet neonatal		
KCNJ11	AD	permanent sau tranzitoriu; RCIU; posibile întârzieri de creştere şi epilepsie; răspunde la SU
INS	AD	permanent; RCIU; necesită insulină
ABCC8	AD	permanent sau tranzitoriu; RCIU; rare întârzieri de creştere; răspunde la SU
6q24 (PLAGL1, HYMA1)	AD	tranzitoriu; RCIU; macroglosie; hernie ombilicală; poate fi tratat şi fără insulină
GATA6	AD	permanent; hipoplazie pancreatică; malformaţii cardiace; insuficienţă pancreatică exocrină; necesită insulină
EIF2AK3	AR	permanent; sindrom Wolcott-Rallison: displazie epifizeală; insuficienţă pancreatică exocrină; necesită insulină
FOXP3	X-linked	permanent; sindrom IPEX (dereglare imună, poliendocrinopatie, enteropatie; X-linked): DZ autoimun; tiroidită autoimună; dermatită exfoliativă; necesită insulină

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recesiv; GCK = glucokinaza; HNF = hepatic nuclear factor (factorul nuclear hepatic); SU = sulfonilureice; RCIU = retard de creştere intrauterină

B. Defecte genetice ale acţiunii insulinei (forme rare, cauzate de defecte genetice ale acţiunii insulinei (mutaţii ale genei receptorului de insulină sau anomalii post-receptor); caracterizate prin insulinorezistenţă; includ:

o sindromul insulinorezistenţei tip A (insulinorezistenţă importantă; chiste ovariene; hirsutism; pot prezenta acantosis nigricans);

o leprechaunismul (insulinorezistenţă severă; modificări craniofaciale);

o sindromul Rabson-Mendenhall (insulinorezistenţă severă; hiperplazia glandei pineale; anomalii dentare şi unghiale);

o diabetul lipoatrofic;

o alte forme.

C. Afecţiuni ale pancreasului exocrin (care interesează difuz pancreasul); cuprind:

o pancreatita (acută şi cronică);

o traumatismele/pancreatectomia;

o neoplaziile pancreatice;

o fibroza chistică (screeningul anual pentru DZ asociat fibrozei chistice trebuie iniţiat la vârsta de 10 ani, cu TTGO, la pacienţii fără diagnostic anterior de DZ; dozarea HbA1c nu este recomandată);

o hemocromatoza;

o pancreatopatia fibrocalculoasă (dureri abdominale şi calcificări pancreatice);

o boli genetice rare;

o forme idiopatice.

D. Endocrinopatii (afecţiuni în care apare o secreţie excesivă a hormonilor de contrareglare sau hormoni care induc hipopotasemie; hiperglicemia se poate remite după corectarea excesului hormonal/excizia tumorii); includ: acromegalia, sindromul Cushing, glucagonomul, feocromocitomul, somatostatinomul, aldosteronomul, hipertiroidismul, altele.

E. DZ indus de medicamente sau substanţe chimice (pot altera secreţia şi/sau acţiunea insulinei; de exemplu: glucocorticoizi, acid nicotinic, hormoni tiroidieni exogeni, diazoxid, vacor, agonişti α-adrenergici, diuretice tiazidice, γ-interferon, pentamidină, dilantina, altele).

DZ post-transplant de organ. Hiperglicemia poate fi indusă de medicaţia utilizată posttransplant şi/sau de stres şi se poate remite sau nu. Ca terminologie, se poate vorbi despre:

o NODAT ("New-onset diabetes after transplantation", DZ nou instalat post-transplant) - DZ cu debut după un transplant de organ; exclude pacienţii cu DZ preexistent nediagnosticat şi hiperglicemia post-transplant tranzitorie;

o PTDM ("posttransplantation diabetes mellitus", DZ post-transplant) - DZ diagnosticat post-transplant, indiferent de momentul debutului.

Pacienţii trebuie supuşi screeningului pentru hiperglicemie după un transplant de organ, când au terapie stabilă imunosupresoare şi în absenţa unei infecţii, de preferat cu un TTGO (dozarea glicemiei à jeun şi/sau a HbA1c se poate utiliza pentru identificarea persoanelor la risc).

F. Infecţii (cu citomegalovirus, virusul rubeolei congenitale, altele).

G. Forme rare de DZ mediat imun (includ sindromul "stiff-man", afecţiune autoimună a sistemului nervos central, caracterizată prin rigiditatea musculaturii axiale şi spasme dureroase, cu titruri crescute de anticorpi anti-decarboxilază a acidului glutamic (GAD), afecţiunea determinată de producerea de anticorpi anti-receptor de insulină (anterior denumită sindromul de insulinorezistenţă tip B), care poate însoţi alte afecţiuni autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, şi altele).

H. Alte sindroame genetice asociate uneori cu DZ (sindromul Down, sindromul Klinefelter, sindromul Turner, sindromul Wolfram, ataxia Friedreich, coreea Huntington, sindromul Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotonică, porfiria, sindromul Prader-Willi, şi altele).

IV. DZG (discutat anterior).

Trebuie, totuşi, precizat faptul că actuala clasificare a DZ nu este exhaustivă (14). În practică, stabilirea tipului de DZ (în special, distincţia dintre tipul 1 şi 2) este uneori dificilă din cauza suprapunerii caracteristicilor patofiziologice, respectiv a fenotipurilor clinice şi paraclinice, şi se face circumstanţial, ghidată de câteva criterii simple (vârsta, gradul insulinorezistenţei (estimată empiric prin IMC), gradul deficitului insulinosecretor (evaluat prin nivelul hiperglicemiei, prezenţa cetozei/cetoacidozei, severitatea simptomelor, nevoia percepută de insulină exogenă, eventual dozarea peptidului C) şi prezenţa autoanticorpilor specifici) (14, 15). Însă nici unul dintre criteriile menţionate (cu excepţia autoanticorpilor) nu este exclusiv asociat cu un tip de DZ şi nu au praguri exacte care să permită distincţia clară dintre cele două tipuri (14, 15, 16). De pildă, diabetul latent autoimun al adultului (latent autoimmune diabetes of the adult, LADA), deşi acceptat de către comunitatea profesională ca un subtip de DZ, nu este inclus în clasificarea

actuală. LADA este o formă de DZ autoimun, asemănător DZ tip 1, care debutează mai târziu în viaţă (după >30 de ani), prezintă pozitivitate pentru autoanticorpi specifici (în special anti-GAD), are o progresie mai lentă către necesar absolut de insulină (minim 6 luni după diagnostic), iar pacienţii prezintă fenotip clinic de DZ tip 2 (17). De aceea, în ultima vreme se discută tot mai mult despre necesitatea unei reclasificări a DZ.

1.2. Prediabetul

În fapt, prediabetul nu trebuie văzut ca o entitate clinică independentă, ci mai degrabă o stare asociată cu un risc crescut de DZ şi boli cardiovasculare (6). Pentru identificarea sa se utilizează acelaşi metode de screening ca pentru DZ (Tabelul 1.7), iar screeningul se efectuează la aceleaşi categorii de persoane.

Tabelul 1.7. Categoriile aflate la risc crescut pentru DZ (prediabet) (6, 7)

ADA, 2020 (6)	**OMS, 2006** (7)
1. HbA1c: 5,7 - 6,4 % (39 - 47 mmol/mol) şi/sau	**1. HbA1c: 5,7 - 6,4 % (39 - 47 mmol/mol)** şi/sau
2. Glicemia à jeun: 100 - 125 mg/dl (5,6 - 6,9 mmol/l) (AGJ) şi/sau	**2. Glicemia à jeun: 110 - 125 mg/dl (5,6 - 6,9 mmol/l) (AGJ)** şi/sau
3. Glicemia la 2 ore (TTGO)**: 140 - 199 mg/dl (7,8 - 11 mmol/l) (STG)**	**3. Glicemia la 2 ore** (TTGO)**: 140 - 199 mg/dl (7,8 - 11 mmol/l) (STG)**

AGJ = alterarea glicemiei à jeun, STG = scăderea toleranţei la glucoză)

Pentru fiecare dintre aceste categorii, riscul creşte progresiv, de la valorile mici ale intervalului, şi chiar sub acestea, la cele mari, unde riscul devine disporporţionat (Erată G&G: disproporţionat) de crescut (6, 11). Cum s-a menţionat, aceste categorii necesită monitorizare şi reevaluare periodică, cu o atenţie deosebită la persoanlele (Erată G&G: persoanele) care prezintă valori la limitele superioare, sau care asociază două sau trei categorii de risc.

1.3. Hipoglicemia

Hipoglicemia reprezintă un sindrom clinic definit prin scăderea valorilor glicemiei sub limita inferioară normală, care poate induce semen sau simptome adrenergice (transpiraţii, palpitaţii, tahicardie, tremurături ale extremităţilor, anxietate, senzaţie de căldură, foame etc.) şi/sau neuroglucopenice (cefalee, incapacitate de concentrare, confuzie, tulburări cognitive, tulburări de comportament, tulburări de vedere, dificultăţi de vorbire, labilitate emoţională, convulsii, stupoare, comă etc.). (18, 19).

Diagnosticul de certitudine presupune evidenţierea unor valori glicemice sub limita normală (< 70 mg/dl); în hipoglicemiile organice (mai ales în insulinom), valoarea glicemiei scade < 50 mg/dl (18). Triada Whipple este utilă în diagnosticul hipoglicemiei simptomatice: valori scăzute ale glicemiei; simptome specifice; dispariţia simptomelor în urma administrării de glucoză (19).

Clasificarea hipoglicemiilor se poate face pe baza mai multor criterii.

Conform criteriului *etiopatogenetic* pot fi (18):

o Exogene (discutate în Cap. 12);

o Endogene:

- Organice (asociate unor boli somatice: tumori pancreatice şi extrapancreatice; endocrinopatii - insuficienţă hipofizară, hipotiroidism, insuficienţă hipotalamică selective -; insuficienţe funcţionale de organ - hepatică, renală, cardiacă -; autoimună; din sepsis);
- Funcţionale (idiopatice, reactive);
- Neonatale (hipoglicemia neonatală tranzitorie; "cetozică"; sindromul Beckwith-Widemann; erori înnăscute de metabolism; secundară hiperinsulinismului infantil tranzitoriu).

Conform criteriului *severităţii* pot fi (18):

o uşoare (glicemia < 70 mg/dl; de obicei cu simptome adrenergice);

o moderate (glicemia < 54 mg/dl; de obicei se asociază şi simptomele neuroglicopenice);

o severe (în general, glicemia < 35 - 40 mg/dl; pierderea conştienţei, comă).

ADA clasifică hipoglicemia în mod similar, conform severităţii (Tabelul 1.8).

Tabelul 1.8. Clasificarea hipoglicemiei conform ADA (6)

Grad	Caracteristici
1	Glicemia < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) dar ≥ 54 mg/dl (3 mmol/l)
2	Glicemia < 54 mg/dl (3 mmol/l)
3	Alterarea statusului mental şi/sau fizic, cu necesitatea intervenţiei din partea unei alte persoane

Bibliografie

1. Cernea S. Metabolismul glucidic. Homeostazia glucozei. În: Cernea S. Patogeneza diabetului zaharat. Editura University Press, Târgu Mureş, 2017, pg 13-44.
2. Anghel A, Tămaş L. Metabolismul intermediar şi enegetic (Erată G&G: energetic) al glucidelor, lipidelor şi proteinelor. În: Şerban V (editor). Tratat român de boli metabolice. Editura Brumar, Timişoara, 2010, vol. 1, pg: 21-61.
3. Dobreanu M, Cernea S. Metabolismul carbohidraţilor. În: Dobreanu M (editor). Biochimie clinică. Implicaţii practice. Editura University Press, Târgu Mureş, 2015, Ediţia a 3-a rev., vol 2, pg 1-43.
4. Ionescu-Târgovişte C, Botea V. Diabetul zaharat: definiţie şi clasificare. În: Şerban V (editor). Tratat român de boli metabolice. Ed Brumar, Timişoara, 2010, vol. 1, pg: 69-77.
5. Lee CMY, Colagiuri S. Diagnostic Criteria and Classification. În: Bonora R, DeFronzo RA (editors). Diabetes Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment. Editura Springer International Publishing, 2018, pg 23-40.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. Diabetes Care 2020; 43 (Suppl. 1): S14-31.
7. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/
8. World Health Organization. Use of Glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC)

and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal 2019; 00: 1-69.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl. 1): S81-90.
11. Cernea S. Definiţia, screeningul şi diagnosticul diabetului zaharat. În: Evaluarea pacientului cu diabet zaharat: ghid practic pentru medici de familie şi rezidenţi. University Press, 2014; pg 13- 48.
12. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002.
13. Khalafallah A, Phuah E, Al-Barazan AM, et al. Glycosylated haemoglobin for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. BMJ Open 2016; 6: e011059.
14. Cernea S. Clasificarea diabetului zaharat şi modelul etiopatogenetic general. În: Cernea S. Patogeneza diabetului zaharat. Editura University Press, Târgu Mureş, 2017; pg 149-154.
15. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. Diabetologia. 2016; 59(1): 13-20.
16. Cernea S, Cahn A. Diabetes mellitus: in search of an improved classification and treatment algorithm. Rev Romana Med Lab 2016; 24(1): 9-20.
17. Zampetti S, Buzzetti R. LADA. În: Bonora R, DeFronzo RA (Editors). Diabetes Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment. Editura Springer International Publishing, 2018, 255-298.
18. Şerban V, Sima A, Popa SG. Hipoglicemiile (Erată G&G: Hipoglicemiile) endogene. În: Şerban V (editor). Tratat român de boli metabolice. Editura Brumar, Timişoara, 2010, vol. 2, 189-200.
19. Desimone ME, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. În: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. (editors). Source Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.

2. Prevenţia diabetului zaharat tip 2

Lidia Arhire

Motivarea măsurilor preventive

Diabetul zaharat (DZ) tip 2 este o problemă majoră de sănătate publică prin prevalenţa în continuă creştere, complicaţiile cronice, faptul că se constituie în factor de risc major pentru bolile cardiovasculare (BCV) şi generează o povară economică enormă prin costuri directe şi indirecte. Este importantă prevenţia prin optimizarea stilului de viaţă care duce la o reducere semnificativă a sarcinii sociale şi a costurilor economice (1).

Strategiile de prevenţie a DZ tip 2, ca a oricărei boli cronice, pot fi clasificate în patru etape:

- *Prevenţia primordială* este adaptarea strategiilor în faza de toleranţă normală la glucoză pentru a opri apariţia factorilor de risc;
- *Prevenţia primară* înseamnă diagnostic/screening în stadiul de prediabet - alterare glicemiei à jeun (AGJ) şi/sau scăderea toleranţei la glucoză (STG) - şi intervenţii active;
- *Prevenţia secundară* include strategiile care sunt realizate după ce DZ tip 2 a fost detectat pentru a preveni sau întârzia dezvoltarea complicaţiilor cronice ale bolii;
- *Prevenţia terţiară* se realizează în stadiul în care s-au instalat deja complicaţii, cu scopul de a preveni progresia acestora.

Prevenţia primară este posibilă în stadiul de prediabet, fiind o alegere adecvată şi accesibilă.

Prediabetul

Prediabetul poate fi descris ca un continuum de la normoglicemie, prin înrăutăţirea disglicemiei, spre valorile hiperglicemice diagnostice pentru DZ tip 2. Prediabetul are de 5 ori prevalenţa DZ tip 2. Rata de progresie către DZ tip 2 a persoanelor cu STG este de aproximativ 7% pe an, deci după 10 ani DZ tip 2 se va dezvolta la aproximativ 70% dintre pacienţi (2). Factorii de risc ai prediabetului sunt aceiaşi ca în cazul DZ tip 2 (3 - 6). Defectele fiziopatologice cunoscute care stau la baza DZ tip 2 sunt recunoscute în starea de prediabet (7): creşterea rezistenţei la insulină şi tulburarea funcţiei celulelor β pancreatice (8 - 11), odată cu creşterea în greutate. Studiile epidemiologice au arătat că prediabetul este un predictor puternic al BCV (12, 13) rezultat şi din studiile DECODE, Funagata Diabetes Study (14) şi San Antonio Heart Study (15). Obezitatea şi supraponderea, factori de risc cunoscuţi pentru DZ tip 2 şi prediabet, au fost, de asemenea, asociaţi cu riscul de BCV (16), la fel dislipidemia aterogenă şi hipertensiunea arterială (17, 18).

Screeningul pentru detectarea prediabetului şi intervenţiile în acest stadiu au cel mai mare potenţial de impact asupra evoluţiei şi tratamentului DZ tip 2 (19).

Studii intervenţionale de prevenţie a progresiei de la prediabet la DZ tip 2

Există dovezi de înaltă calitate, din studii randomizate, controlate, de prevenţie primară, care sprijină eficienţa intervenţiilor în stilul de viaţă în prevenirea/întârzierea evoluţiei prediabetului spre DZ tip 2 şi scăderea BCV (20 - 23). Cea mai puternică dovadă provine din Programul de prevenţie a diabetului (DPP) (24), care a demonstrat că o intervenţie intensivă în stilul de viaţă la persoane cu STG şi care a dus la o scădere în greutate de 5 - 7%, a redus incidenţa DZ tip 2 cu 58% pe parcursul a trei ani. S-a comparat intervenţia asupra stilului de viaţă cu intervenţia medicamentoasă (metformin) şi un grup de control (placebo) timp de peste 2,8 ani. Fiecare grup analizat a avut un beneficiu mai mare la intervenţia asupra stilului de viaţă decât de la metformin (24), la un raport aproape de 2:1. În DPP Outcomes Study (DPPOS) s-a studiat dacă prevenirea diabetului împiedică şi BCV aferentă. S-a arătat că persoanele a căror glicemie a revenit la normal au prezentat o reducere de 56% pe termen lung a incidenţei DZ tip 2 în comparaţie cu cei care au rămas disglicemici (25 - 26). La 27% dintre participanţii care au luat parte la DPP, pe braţul activ, efectele se văd în continuare, şi anume DZ tip 2 este prevenit sau este întârziat cu cel puţin cu 15 ani. Participanţii care au continuat să ia metformin au avut o şi ei întârziere în dezvoltarea diabetului, în comparaţie cu participanţii care au luat placebo (27).

Studiul finlandez de prevenire a diabetului (DPS) (28) a fost primul studiu controlat, randomizat, care a examinat efectul unei intervenţii în stilul de viaţă în prevenirea DZ tip 2. Timp de 3,2 ani, 522 de persoane cu suprapondere/obezitate, cu STG au fost atribuite fie la o intervenţie în stilul de viaţă, fie la un grup de control. Incidenţa DZ tip 2 în grupul de intervenţie a fost mai mică de jumătate din cea observată în cadrul grupului de control (28).

Studiul Da Qing (29) a examinat timp de 6 ani efectul unei diete şi a exerciţiilor fizice la chinezi cu STG (577 adulţi) şi o vârstă medie de 45 de ani. Intervenţia nutriţională a fost asociată cu reducerea cu 31% a riscului de dezvoltare a DZ tip 2, intervenţia prin exerciţiu fizic a prezentat o reducere de 46%, dieta combinată cu exerciţii fizice o reducere cu 42% a DZ tip 2 (29). Urmărirea pe termen lung a studiului Da Qing a demonstrat că prevenirea diabetului prin modificarea stilului de viaţă a fost asociată cu scăderea mortalităţii generale şi cardiovasculare după 23 de ani (30).

Există mai multe ipoteze pentru a explica de ce exerciţiul fizic este eficient în prevenirea progresiei către DZ tip 2. Acestea includ îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină, modularea adipocitokinelor, îmbunătăţirea funcţiei celulelor beta, modificări favorabile ale profilurilor lipoproteinelor şi scăderea tensiunii arteriale (31, 32).

Intervenţii asupra stilului de viaţă

Scăderea ponderală

Persoanele cu prediabet au, de obicei, obezitate androidă (grăsime visceral) care favorizează inflamaţia şi rezistenţa la insulină, ceea ce creşte semnificativ riscul de DZ tip 2 (33). Pierderea, chiar minoră, în greutate poate contribui la reducerea acestui risc, pentru fiecare kilogram pierdut riscul de diabet a scăzut cu 16% (34). Schimbarea greutăţii medii la subiecţii rămaşi normoglicemici faţă de cei care au progresat către prediabet a fost 2,6 kg faţă de 5,2 kg în timpul unei urmăriri de 6 ani (6). Alegerea unui mod de alimentare pe termen lung este esenţială pentru pierderea în greutate (24, 34, 35). Modelele alimentare sănătoase, sărace în calorii, trebuie încurajate (36). Un model alimentar care poate fi de ajutor pentru cei cu prediabet este dieta mediteraneană (37 - 40). Cercetări suplimentare, pentru persoanele cu prediabet, sunt necesare în ceea ce priveşte dietele de slăbire cu aport scăzut de glucide (41). Scăderea ponderală ar trebui să fie de 5 - 7% din greutate în timp de 3 luni, în caz contrar alte măsuri terapeutice, inclusiv chirurgia bariatrică, trebuie luate în calcul. Chirurgia bariatrică produce o pierdere semnificativă în greutate şi conduce la o inversare de la starea disglicemică la starea glicemică normală şi reducerea ratei incidenţei DZ tip 2 la cei cu prediabet şi obezitate morbidă (42 - 45).

Nutriţia

Terapia comportamentală structurată de pierdere în greutate, care include mese reduse caloric şi activitate fizică planificată, este importantă mai ales pentru cei cu risc înalt de dezvoltare a DZ tip 2, care au suprapondere sau obezitate (24, 46, 47). Persoanele cu prediabet au adesea alţi factorii de risc, inclusiv hipertensiune arterială şi dislipidemie (48) şi sunt cu risc crescut de BCV (49). Dieta mediteraneană este atrăgătoare ca o recomandare nutriţională specifică asupra obiectivelor cardiometabolice. Rezultatele studiului intervenţional PREDIMED pentru prevenirea primară a BCV au arătat o reducere cu 40% a incidenţei DZ tip 2 la participanţii repartizaţi la o dietă mediteraneană suplimentată cu ulei de măsline extra-virgin, în comparaţie cu cei alocaţi unei diete de control cu conţinut scăzut de grăsimi (38, 50). Dieta mediteraneană s-a dovedit a duce la o pierdere în greutate mai mare, împreună cu îmbunătăţirea markerilor de inflamaţie, comparativ cu consilierea generală a stilului de viaţă (14 kg vs. 3 kg, $p < 0,001$) (51).

Următoarele indicaţii detaliate ar putea fi date:

- *Eliminarea/limitarea zahărului şi a glucidelor rafinate din dietă*

Consumul alimentelor cu conţinut ridicat de glucide şi de zahăr rafinat, băuturile îndulcite cu zahăr cresc glicemia şi insulinemia, ceea ce poate duce creşterea riscului de DZ tip 2 (52). Mai mult, înlocuirea lor cu alimente cu indice glicemic mic poate ajuta la reducerea riscului (53 - 55). S-a constatat că persoanele cu cel mai mare aport de glucide cu absorbţie rapidă au o şansă cu 40% mai mare de a dezvolta diabet decât cele cu consum mai scăzute (41, 56, 57).

- *Diete cu un aport foarte scăzut de glucide*

Dietele cu un aport scăzut de glucide au dovezi puternice în favoarea lor, scad constant nivelul glicemiei, cresc sensibilitatea la insulină şi reduc alţi factori de risc pentru DZ tip 2 (58, 59). La persoanele prediabetice care, timp de 12 săptămâni, au consumat fie o dietă cu conţinut scăzut de grăsimi, fie cu conţinut scăzut de glucide, glicemia a scăzut cu 12%, iar insulinemia cu 50% în

grupul cu aport scăzut de glucide, iar în grupul cu conţinut scăzut de grăsimi, glicemia a scăzut doar cu 1%, iar insulinemia cu 19% (60).

- *Dimensiunile porţiilor*

Scăderea dimensiunilor porţiilor poate ajuta la prevenirea creşterilor glicemiei şi ale insulinemiei. Studii efectuate pe pacienţi cu prediabet au descoperit că, la cei la care s-a redus mărimea porţiilor alimentare şi s-au practicat şi alte comportamente nutriţionale sănătoase, riscul de a dezvolta diabet a fost cu 46% mai mic faţă de cei la care nu s-au implementat modificări în stilul de viaţă (61, 62).

- *Dietele bogate în fibre*

Studiile efectuate la persoanele cu obezitate, vârstnice şi cu prediabet au arătat că dietele bogate în fibre ajută la menţinerea nivelului scăzut al glicemiei şi al insulinemiei (63), prin încetinirea ritmului absorbţiei alimentelor şi echilibrarea microbiotei intestinale (64). Majoritatea alimentelor vegetale neprocesate conţin fibre, cu accent pe cereale integrale, leguminoase, fructe de pădure (65), legume, mai puţin alimentele rafinate şi procesate (52, 66, 67).

- *Optimizarea nivelurilor de vitamina D*

Studiile au descoperit că persoanele ale căror niveluri sangvine de vitamină D sunt scăzute (≥ 30 ng/ml) au un risc mai mare pentru toate tipurile de diabet (68). Persoanele cu cel mai ridicat nivel dangvin (Erată G&G: sangvin) al vitaminei D au o probabilitate cu 43% mai mică de a dezvolta DZ tip 2 faţă de cele cu cel mai scăzut nivel (69). Atunci când persoanele deficiente iau suplimente de vitamina D (2.000 - 4.000 UI de vitamina D zilnic), riscul de diabet se reduce semnificativ (70). Sursele alimentare bune de vitamina D includ peştele gras, uleiul de ficat de cod, dar şi expunerea la soare este un element important pentru asigurarea unui nivel optim de vitamina D.

- *Scăderea aportului de alimente procesate*

Studiile sugerează că reducerea alimentelor rafinate, înalt procesate poate contribui la scăderea riscului de diabet (52, 71). Acest lucru se poate datora parţial efectelor protectoare ale alimentelor integrale, cum ar fi nucile, legumele, fructele şi alte vegetale (72).

- *Recomandarea consumului de apă*

Apa este cea mai naturală băutură. Cercetătile (Erată G&G: Cercetările) efectuate au arătat că nici băuturile îndulcite artificial, nici sucurile de fructe nu au fost eficiente pentru prevenirea diabetului (73, 74). Adulţii cu suprapondere care au înlocuit băuturile carbogazoase dietetice cu apă (de la robinet) au înregistrat o scădere a rezistenţei la insulină, a glicemiei şi a insulinemiei (75).

- *Consumul de cafea sau ceai*

Cercetările sugerează că includerea cafelei sau a ceaiului în dietă poate ajuta în prevenţia diabetului. Studiile au raportat că un consum zilnic de cafea a redus riscul de DZ tip 2 cu 8 - 54%, cu cel mai mare efect la persoanele cu cel mai mare consum (76, 77). Cafeaua şi ceaiul conţin antioxidanţi (polifenoli) care pot intervene (Erată G&G: interveni) în prevenţia diabetului. Ceaiul verde conţine un compus antioxidant unic numit galat de epigalocatechină (EGCG) care s-a dovedit că acţionează la nivel hepatic şi creşte sensibilitatea la insulină (78).

- *Unele plante naturale*

Există câteva plante care pot ajuta la creşterea sensibilităţii la insulină şi la reducerea probabilităţii de progresie a diabetului. Curcumina este o componentă a turmericului (ingredientul principal din curry). Are proprietăţi antiinflamatorii puternice şi a fost folosit în India timp de secole ca parte a medicinei ayurvedice. Există dovezi că poate scădea rezistenţa la insulină şi reduce riscul de progresie a diabetului (79, 80). Berberina se găseşte în mai multe

ierburi şi a fost folosită în medicina tradiţională chineză de mii de ani. Studiile au arătat că berberina combate inflamaţia şi este la fel de eficientă în scăderea glicemiei ca metforminul (81).

- *Renunţarea la fumat*

Fumatul creşte riscul de DZ tip 2 în medie cu 44%, chiar cu 61% la persoanele care fumează mai mult de 20 de ţigarete zilnic (82, 83). După cinci ani de la renunţarea la fumat, riscul s-a redus cu 13% şi după 20 de ani foştii fumători au avut acelaşi risc ca persoanele care nu au fumat niciodată (84).

Exerciţiul fizic/Evitarea comportamentelor sedentare

Inactivitatea fizică este cea mai mare problemă de sănătate globală (85). Persoanele care efectuează activităţi care consumă energie de 1,5 MET sau mai puţin, pot fi considerate sedentare. Cercetările arată că numai 21% dintre adulţi îndeplinesc recomandările privind activitatea fizică, în timp ce mai puţin de 5% efectuează 30 de minute de activitate fizică pe zi (86). Inactivitatea fizică poate creşte riscul supraponderii şi al obezităţi, al sindromului metabolic, al DZ tip 2 (87, 88), al sarcopeniei şi al osteoporozei. Activitatea fizică este definită larg ca o "acţiune musculară amplă de mişcare a corpului" (89) şi poate lua diferite sensuri în funcţie de contextul cultural şi socio-economic. "Activitatea fizică" (*Physical activity*), "exerciţiul fizic" (*exercise*) şi "condiţia fizică" (*physical fitness*) sunt termeni care descriu concepte diferite, deşi sunt adesea confundate unul cu celălalt, termenii fiind folosiţi uneori interschimbabil. Activitatea fizică intensă şi cea sportivă trebuie însă atent supravegheate, gradate, pentru a fi în concordanţă cu antrenamentul şi capacitatea funcţională a fiecăruia (90). Activitatea fizică de intensitate moderată de 150 minute/săptămână, cum ar fi mersul rapid pe jos, a prezentat efecte benefice la cei cu prediabet (24). Activitatea fizică de intensitate moderată îmbunătăţeşte sensibilitatea la insulină şi reduce grăsimea abdominală la copii şi adulţi tineri (91). Aceste tipuri de activităţi pot fi activitate aerobă, dar şi antrenamentul de rezistenţă (92 - 96). Efectele exerciţiului par să se extindă la prevenirea diabet zaharat gestaţional (97). Intervenţiile asistate de tehnologie (smartphone şi aplicaţii bazate pe web şi telehealth) pot schimba efectiv stilul de viaţă, reduce greutatea şi, prin urmare, scădea riscul de DZ (1, 98 - 102). Includerea activităţii fizice în programele generale de pierdere în greutate şi de reducere a riscului de diabet în medicina primară are potenţialul de a economisi costuri şi timp (103 - 105).

Intervenţiile farmacologice

Metforminul, inhibitorii de α-glucozidază, agoniştii receptorilor glucagon-like peptide 1 (GLP-1), tiazolidinedionele şi multe preparate utilizate în tratamentul DZ tip 2, precum şi medicamente utilizate pentru scăderea ponderală au fost folosite în studii de cercetare la cei cu prediabet pentru diminuarea incidenţei DZ tip 2 (13, 24, 106 - 111). Niciunul dintre aceste medicamente nu a primit aprobarea FDA (Food and Drug Administration) ca administrare specială pentru prevenţia DZ tip 2. Metforminul are cele mai multe dovezi în acest sens (112) şi a demonstrat siguranţă pe termen lung ca terapie farmacologică pentru prevenirea diabetului (110). Metforminul a fost, în general, mai puţin eficient decât modificarea stilului de viaţă în DPP şi DPPOS, deşi diferenţele între grupuri au scăzut în timp şi metforminul poate economisi costuri pe o perioadă de 10 ani (110). A fost la fel de eficient ca modificarea stilului de viaţă la participanţii cu IMC ≥ 35 kg/m^2, dar nu semnificativ mai bun decât placebo la cei peste 60 de ani (24). În DPP, pentru femeile cu istoric de diabet gestaţional, metforminul şi stilul de viaţă modificat intensiv au redus cu 50% riscul de diabet (113) şi ambele intervenţii au rămas extrem de eficiente pe parcursul unei perioade de urmărire de 10 ani (114). Pe baza descoperirilor din DPP, metforminul ar trebui recomandat ca o opţiune pentru persoane cu risc ridicat (de exemplu,

cei cu istoric de diabet gestaţional sau cei cu IMC ≥ 35 kg/m^2). Este de luat în considerare monitorizarea nivelurilor de vitamina B12 la cei care iau metformin cronic pentru a verifica un posibil deficit (115). Există studii care arată beneficii potenţiale dintr-o varietate de farmacoterapii diferite (5). S-a constatat că pioglitazona scade riscul de diabet cu ~ 70% la subiecţii cu obezitate şi prediabet în studiul ACTNOW (13, 116). Studii randomizate controlate, pertinente, au demonstrat o scădere semnificativă a progresiei prediabetului către diabet: STOP-NIDDM (reducere de risc de 25%), Xendos (reducere risc de 45%), DREAM (reducere risc 62%), CANOE (reducere risc 26%) şi braţul Valsartan din studiul NAVIGATOR (reducere risc de 14%) (18, 107, 117 - 119)**.**

Educaţia pentru automanagement şi sprijin

Standardele pentru autogestionarea diabetului, educaţie şi sprijin se pot aplica şi la persoanele cu prediabet. În prezent, există bariere semnificative în calea furnizării educaţiei de automanagement persoanelor cu prediabet care să poată preveni sau întârzia dezvoltarea DZ (47, 120), unele dintre acestea fiind costurile. Integrarea asistenţei primare cu sănătatea publică în prevenţia DZ tip 2 este o necesitate. Imensa povară a sănătăţii publice impusă de DZ justifică acţiuni la nivel populaţional (121). Prevenirea DZ tip 2 prin modificarea stilului de viaţă poate produce şi alte efecte benefice (reducerea riscului BCV şi anumite tipuri de cancer). Cei mai mulţi dintre factorii determinanţi ai aportului caloric, ai gestionării greutăţii şi ai activităţii fizice sunt prea puţin influenţabili de către medicii specialişti, aceşti factori fiind mai accesibili celor care se ocupă de medicina primară şi de sănătatea publică. Politicile la nivelul comunităţii pot fi mai eficiente din punctul de vedere al costurilor, cu un grad mai mare de impact asupra populaţiei generale şi pot crea sinergie cu stilul de viaţă structurat şi cu intervenţiile de farmacoterapie adaptate persoanelor cu risc ridicat (103). Prevenirea DZ tip 2 trebuie să fie integrată într-un program major intersectorial care să abordeze prevenirea altor tulburări legate de stilul de viaţă, cum ar fi BCV şi unele forme de cancer.

Bibliografie

1. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. Ann Intern Med 2005; 142: 323-332.

2. Jarrett RJ, Keen H, McCartney P. The Whitehall study: ten year follow-up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening of diabetes and predictors of death. Diabet Med 1984; 1: 279-283.

3. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, et al. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. Epidemiol Rev 2007; 29: 115-128.

4. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015; 386: 2287-2323.

5. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet 2012; 379: 2279-2290.

6. Defronzo RA, Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58: 773-795.

7. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, et al. Beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. Diabetes Care 2014; 37: 1751-1758.

8. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999; 104: 787-794.

9. Kitabchi AE, Temprosa M, Knowler WC, et al. The Diabetes Prevention Program Research Group. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. Diabetes 2005; 54: 2404-2414.

10. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 1992; 326: 22-29.

11. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Nathan DM, et al. Longitudinal association of glycemia and microalbuminuria: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care 2002; 25: 977-983.

12. Golledge J, Quigley F, Velu R, et al. Association of impaired fasting glucose diabetes and their management with the presentation outcome of peripheral artery disease: a cohort study. Cardiovasc Diabetol 2014; 13: 147.

13. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2011; 364: 1104-1115.

14. Zhang L, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. DECODE Study Group. The impact of dyslipidaemia on cardiovascular mortality in individuals without a prior history of diabetes in the DECODE Study. Atherosclerosis 2009; 206: 298-302.

15. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? JAMA 1990; 263: 2893-2898.

16. Liu T. A Comparison of Biological and Physical Risk Factors for Cardiovascular Disease in Overweight/Obese Individuals with and Without Prediabetes. Clin Nurs Res 2016; 26(6): 1-20.

17. Li C, Ford E, Zhao G, et al. Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among U.S. adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. Diabetes Care 2009; 32: 342-347.

18. Navigator Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010; 362: 1477-1490.

19. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. Endocrinol Metab Clin North Am 2018; 47(1): 33-50.

20. Diabetes Prevention Program Research Group . Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3(11): 866-875.

21. Gilinsky AS, Kirk AF, Hughes AR, et al. Lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention in women with prior gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of behavioural, anthropometric and metabolic outcomes. Prev Med Rep 2015; 2: 448-461.

22. Howells L, Musaddaq B, McKay AJ, et al. Clinical impact of lifestyle interventions for the prevention of diabetes: an overview of systematic reviews. BMJ Open 2016; 6: e013806.

23. Baker MK, Simpson K, Lloyd B, et al. Behavioral strategies in diabetes prevention programs: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2011; 91: 1-12.

24. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346(6): 393-403.

25. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903-1913.

26. Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, et al.; The Diabetes Prevention Program Research Group. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program outcomes study. Diabetes Care 2014; 37: 2622-2631.

27. Ely EK, Gruss SM, Luman ET, et al. A national effort to prevent type 2 diabetes: participant level evaluation of CDC's National Diabetes Prevention Program. Diabetes Care 2017; 40: 1331- 1341.

28. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care 2003; 26(12): 3230-3236.

29. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997; 20(4): 537-544.

30. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 474-480.

31. Devlin JT, Hirshman M, Horton ED, Horton ED. Enhanced peripheral and splanchnic insulin sensitivity in NIDDM after single bout of exercise. Diabetes 1987; 36: 434-439.

32. King DS, Baldus PJ, Sharp RL, et al. Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people J Appl Physiol 1995; 78: 17-22.

33. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Dysfunctional Adiposity and the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Obese Adults. JAMA 2012; 308(11): 1150-1159.

34. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al., for the Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of Weight Loss With Lifestyle Intervention on Risk of Diabetes. Diabetes Care 2006; 29(9): 2102-2107.

35. Beavers KM, Case LD, Blackwell CS, et al. Effects of weight regain following intentional weight loss on glucoregulatory function in overweight and obese adults with pre-diabetes. Obes Res Clin Pract 2015; 9(3): 266-271.

36. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3: 866- 875.

37. Salas-Salvad´o J, Bull´o M, Babio N, et al.; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. Diabetes Care 2011; 34: 14-19.

38. Salas-Salvad´o J, Guasch-Ferr´e M, Lee C-H, et al. Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. J Nutr 2016; 146: 920S-927S.
39. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, et al. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016; 165: 491-500.
40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvad ´o J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med 2018; 378: e34.
41. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Longterm low-carbohydrate diets and type 2 diabetes risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Gen Fam Med 2016; 17: 60-70.
42. Carlsson LMS, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2012; 367(8): 695-704.
43. O'Brien P, McDonald L, Anderson M, et al. Long term outcomes after bariatric surgery: Fifteen year follow up after gastric banding and a systematic review of the literature. Annals of Surgery 2013; 257: 87-94.
44. Lee PC, Tan HC, Pasupathy S, et al. Effectiveness of bariatric surgery in diabetes prevention in high-risk Asian individuals. Singapore Med J 2018; 59(9): 472-475.
45. Carlsson LMS, Sjoholm K, Karlsson C, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(4): 271-279.
46. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 2006; 368: 1673-1679.
47. Parker AR, Byham-Gray L, Denmark R, Winkle PJ. The effect of medical nutrition therapy by a registered dietitian nutritionist in patients with prediabetes participating in a randomized controlled clinical research trial. J Acad Nutr Diet 2014; 114: 1739-1748.
48. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, et al. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 392-403.
49. Huang Y, Cai X, Mai W, et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 355: i5953.
50. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, et al. Incidence of new-onset diabetes impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarctionthe effect of clinical lifestyle risk factors. Lancet 2007; 370: 667-675.
51. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, et al. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. BMJ Open 2015; 5(8): e008222.
52. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. Lancet 2014; 383(9933): 1999-2007.
53. Weeratunga P, Javasinghe S, Perera Y, et al. Per capita sugar consumption and prevalence of diabetes mellitus--global and regional associations. BMC Public Health 2014; 14: 186.
54. Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig RH. The Relationship of Sugar to Population-Level Diabetes Prevalence: An Econometric Analysis of Repeated CrossSectional Data. PLoS ONE 2013; 8(2): e57873.

55. Maki KC, Phillips AK. Dietary substitutions for refined carbohydrate that show promise for reducing risk of type 2 diabetes in men and women. J.Nutr 2015; 145(1): 159S-163S.
56. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. Am J Clin Nutr 2008; 87(3): 627-637.
57. International Diabetes Federation. Dietary Recommendations to Reduce the Risk of Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2014 in International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. Ch.1 pp 22. http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html.
58. Gower BA, Goss AM. A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes. J Nutr 2015; 145(1): 177S-183S.
59. Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, et al. A Randomized Pilot Trial of a Moderate Carbohydrate Diet Compared to a Very Low Carbohydrate Diet in Overweight or Obese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus or Prediabetes. PLoS ONE 2014; 9(4): e91027.
60. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. Lipids 2009; 44(4): 297-309.
61. Ram J, Selvam S, Snehalatha C, et al. Improvement in diet habits, independent of physical activity helps to reduce incident diabetes among prediabetic Asian Indian men. Diabetes Res Clin Pract 2014; 106(3): 491-495.
62. Melanson KJ, Summers A, Nguyen V, et al. Body composition, dietary composition, and components of metabolic syndrome in overweight and obese adults after a 12-week trial on dietary treatments focused on portion control, energy density, or glycemic index. Nutr J 2012; 11: 57.
63. Dodevska MS, Sobajic SS, Djordjevic PB, et al. Effects of total fibre or resistant starch-rich diets within lifestyle intervention in obese prediabetic adults. Eur J Nutr 2016; 55(1): 127-137.
64. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. J Nutr 2008; 138(3): 439-442.
65. Mursu J, Virtanen JK, Tuomainen T-P, et al. Intake of fruit, berries, and vegetables and risk of type 2 diabetes in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Am J Clin Nutr 2014; 99: 328-333.
66. Jacobs S, Harmon BE, Boushey CJ, et al. A priori-defined diet quality indexes and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. Diabetologia 2015; 58: 98-112.
67. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. J Nutr 2012; 142: 1009-1018.
68. Gao S, Han L, Fu J, et al. Vitamin D Levels Are Associated with Risk Factors for Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome in Chinese Youths. Diabetes 2018; 67(Supplement 1).
69. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. Eur J Clin Nutr 2011; 65(9): 1005-1015.
70. Dutta D, Mondal SA, Choudhuri S, et al. Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: An open label randomized prospective study from Eastern India. Diabetes Res Clin Pract 2014; 103(3): e18-23.
71. Maghsoudi Z, Ghiasvand R, Salehi-Abargouei A. Empirically derived dietary patterns and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis on prospective observational studies. Public Health Nutr 2016; 19(2): 230-241.

72. Xi P, Liu RH. Whole food approach for type 2 diabetes prevention. Mol Nutr Food Res 2016; 60(8): 1819-1836.
73. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, metaanalysis, and estimation of population attributable fraction. Br J Sport Med 2016; 50(8): 496- 504.
74. Lofvenborg JE, Andersson T, Carlsson PO, et al. Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes. Eur J Endocrinol 2016; 175(6): 605- 614.
75. Madid A, Taylor MA, Delavan A, et al. Effects on weight loss in adults of replacing diet beverages with water during a hypoenergetic diet: a randomized, 24-wk clinical trial. An J Clin Nutr 2015; 102(6): 1305-1312.
76. van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. JAMA 2005; 294(1): 97-104.
77. Iso H, Date C, Wakai K, et al.; JACC Study Group. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. Ann Intern Med 2006; 144(8): 554-562.
78. Liu K, Zhou R, Wang B, et al. Effect of green tea on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2013; 98(2): 340-348.
79. Jimenez-Osorio AS, Monroy A, Alavez S. Curcumin and insulin resistance-Molecular targets and clinical evidences. Biofactors 2016; 42(6): 561-580.
80. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, et al. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. Diabetes Care 2012; 35(11): 2121-2127.
81. Wang H, Zhu C, Ying Y, et al. Metformin and berberine, two versatile drugs in treatment of common metabolic diseases. Oncotarget 2018; 9(11): 10135-10146.
82. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 298(22): 2654-2664.
83. Pan A, Wang Y, Talaei M, et al. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3(12): 958-967.
84. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ, British Regional Heart Study. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. Diabetes Care 2001; 24(9): 1590-1595.
85. Blair SN. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. Br J Sports Med 2009; 43(1): 1-2.
86. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, et al., on behalf of SBRN Terminology Consensus Project Participants. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. Int J Behav Nutr Physical Activity 2017; 14: 75.
87. Dempsey PC, Owen N, Yates TE, et al. Sitting Less and Moving More: Improved Glycaemic Control for Type 2 Diabetes Prevention and Management. Curr Diab Rep 2016; 16(11): 114.
88. Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2012; 55(11): 2895-2905.

89. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GH. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep 1985; 100(2): 126-131.
90. Berge HM, Clarsen B Striking the balance between too little and too much physical activity. Br J Sports Med 2015; 49: 701.
91. Fedewa MV, Gist NH, Evans EM, Dishman RK. Exercise and insulin resistance in youth: a metaanalysis. Pediatrics 2014; 133: e163-e174.
92. Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. Diabetes Care 2002; 25(12): 2165-2171.
93. Sigal RJ, Alberga AS, Goldfield GS, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2014; 168: 1006-1014.
94. Thorp AA, Kingwell BA, Sethi P, et al. Alternating bouts of sitting and standing attenuate postprandial glucose responses. Med Sci Sports Exerc 2014; 46: 2053-2061.
95. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, et al. Breaks in sedentary time: beneficial associations with metabolic risk. Diabetes Care 2008; 31: 661-666.
96. Malin SK, Solomon TP, Blaszczak A, et al. Pancreatic β-cell function increases in a linear dose-response manner following exercise training in adults with prediabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2013; 305(10): E1248-1254.
97. Russo LM, Nobles C, Ertel KA, et al. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2015; 125: 576-582.
98. Grock S, Ku J-H, Kim J, Moin T. A review of technology-assisted interventions for diabetes prevention. Curr Diab Rep 2017; 17: 107.
99. Sepah SC, Jiang L, Peters AL. Translating the Diabetes Prevention Program into an online social network: validation against CDC standards. Diabetes Educ 2014; 40: 435-443.
100. Sepah SC, Jiang L, Peters AL. Long-term outcomes of a Web-based diabetes prevention program: 2-year results of a single-arm longitudinal study. J Med Internet Res 2015; 17: e92.
101. Bian RR, Piatt GA, Sen A, et al. The effect of technology-mediated diabetes prevention interventions on weight: a meta-analysis. J Med Internet Res 2017; 19: e76.
102. Chen F, Su W, Becker SH, et al. Clinical and economic impact of a digital, remotely-delivered intensive behavioral counseling program on Medicare beneficiaries at risk for diabetes and cardiovascular disease. PLoS One 2016; 11: e0163627.
103. Ackermann RT, Finch EA, Brizendine E, et al. Translating the Diabetes Prevention Program into the community. The DEPLOY Pilot Study. Am J Prev Med 2008; 35: 357-363.
104. Balk EM, Earley A, Raman G, et al. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2015; 163: 437-451.
105. Li R, Qu S, Zhang P, et al. Economic evaluation of combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2015; 163: 452-460.
106. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359: 2072-2077.

107. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004; 27: 155-161.

108. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017; 389: 1399-1409.

109. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al.; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1096-1105.

110. Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. Diabetes Care 2012; 35(4): 723-730.

111. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. Diabetes Care 2014; 37: 912-921.

112. Moin T, Schmittdiel JA, Flory JH, et al. Review of metformin use for type 2 diabetes prevention. Am J Prev Med 2018; 55: 565-574.

113. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 4774-4779.

114. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1646-1653.

115. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 1754-1761.

116. Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, et al. Diabetes Incidence and Glucose Tolerance after Termination of Pioglitazone Therapy: Results from ACT NOW. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 2056-2062.

117. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment the risk of cardiovascular disease hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003; 290: 486-494.

118. Zinman B, Harris SB, Neuman J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. Lancet 2010; 376:103-111.

119. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1096-1105.

120. Butcher MK, Vanderwood KK, Hall TO, et al. Capacity of diabetes education programs to provide both diabetes self-management education and to implement diabetes prevention services. J Public Health Manag Pract 2011; 17: 242-247.

121. Green LW, Brancati FL, Albright A, Primary Prevention of Diabetes Working Group. Primary prevention of type 2 diabetes: integrative public health and primary care opportunities, challenges and strategies. Family Practice 2012; 29: i13-i23.

3. Evaluarea pacientului cu diabet zaharat tip 2

Doina Catrinoiu

Obiectivele terapeutice pentru diabetul zaharat (DZ) tip 2 sunt prevenirea sau întârzierea complicaţiilor şi menţinerea calităţii vieţii. Pentru acest deziderat este necesar controlul glicemiei, managementul factorilor de risc cardiovascular, urmărirea periodică, evitarea inerţiei terapeutice şi o abordare centrată pe pacient pentru personalizarea terapiei şi pentru a creşte implicarea acestuia în activităţi de îngrijire proprie (1).

Evaluarea pacientului cu DZ tip 2 cuprinde trei piloni esenţiali:

- îngrijirea centrată pe pacient;
- evaluarea medicală completă;
- evaluarea complicaţiilor.

Îngrijirea centrată pe pacient

Îngrijirea centrată pe pacient cuprinde următoarele etape (2):

• cunoaşterea caracteristicilor pacientului;
• identificarea factorilor specifici care influenţează alegerea terapiei;
• crearea planului de management împreuna cu pacientul;
• acceptarea şi implementarea planului de management;
• monitorizarea şi suportul psihologic pentru pacient;
• reevaluarea periodica şi aprobarea noilor măsuri.

O evaluare medicală riguroasă este importantă pentru decizia terapeutică adecvată şi personalizată şi aceasta ar trebui să înceapă prin stabilirea unei relaţii de colaborare între medic şi pacient, care să permită individualizarea recomandărilor medicale.

Planul de management ar trebui să ţină cont de o serie de factori cum ar fi: vârsta pacientului, abilităţile cognitive, programul de muncă, nivelul de instruire, modelele alimentare, activitatea fizică, situaţia socială, factorii culturali, precum şi o serie de informaţii legate de istoricul bolii, durata şi complicaţiile sale, comorbidităţi, tipuri de terapie şi speranţă de viaţă. Alegerea diverselor strategii şi tehnici trebuie să se concretizeze într-un act medical ce sprijină pacientul în eforturile de autogestionare, inclusiv oferirea de educaţie privind abilităţile de rezolvare a problemelor pentru toate aspectele legate de diabet.

Evaluare medicală completă

La prima vizită este necesară evaluarea medicală completă care să cuprindă:

• stabilirea diagnosticului conform criteriilor de diagnostic în uz;
• evaluarea complicaţiilor şi a comorbidităţilor;
• revizuirea terapiei anterioare pentru pacienţii aflaţi în tratament;
• evaluarea şi controlul factorilor de risc;

• elaborarea planului de management ţinând cont de particularităţile fiecărui pacient şi de implicarea acestuia în decizia terapeutică, inclusiv stabilirea ţintelor terapeutice;

• elaborarea planului de îngrijire pe termen lung.

La această vizită, medicul va completa datele necesare pentru o evaluare cât mai completă.

Istoric medical personal şi familial

- Istoricul bolii: data debutului, simptome la debut, spitalizare, frecvenţă, cauze, severitatea diagnosticului;

- Istoricul familial: istoric de diabet la rude de gradul I, istoric familial de boli autoimune;

- Prezenţa complicaţiilor şi a comorbidităţilor: complicaţii micro- şi/sau macrovasculare, comorbidităţi frecvente în contextul sindromului metabolic (obezitate, apnee în somn etc.), hipertensiune arterială (HTA), dislipidemie, hipoglicemie la care se va consemna frecvenţa, severitatea, contextul în care apare, prezenţa sau nu a semnelor de alarmă, examenul fundului de ochi, alte afecţiuni.

Factori sociali

- Factori legaţi de stilul de viaţă: obiceiuri alimentare, curba greutăţii, activitatea fizică, tulburări de somn, prezenţa fumatului, consum de alcool/droguri.

Medicaţie: tratamentul actual, aderenţa la medicaţie, efecte adverse sau intoleranţe.

Sisteme de monitorizare: dacă foloseşte automonitorizarea, dacă foloseşte un sistem de monitorizare continuă, dacă este purtător de pompă de insulină.

Condiţii psihosociale: istoric de depresie, anxietate, tulburări alimentare, condiţii sociale, grad de instruire, tulburări cognitive, suport familial.

Evaluarea educaţiei teraputice (Erată G&G: terapeutice) şi a automonitorizării: cunoştinţe legate de dietă şi stil de viaţă, capacitate de automonitorizare şi titrare a terapiei, capacitate de gestionare a conţinutului de glucide şi de titrare a insulinoterapiei.

Pentru femeile în perioada fertilă: planificarea sarcinii, contracepţia, stabilirea riscurilor legate de sarcină, criterii de urmărire a sarcinii.

După această evaluare completă este necesar examenul fizic ce aduce date complementare importante, ce ajută medicul curant în alegerea terapiei personalizate şi stabileşte criteriile de urmărire în planul de management pe termen lung.

Examenul fizic

• măsurarea înălţimii, greutăţii şi calculul indicelui de masă corporală (IMC);

• măsurarea tensiunii arteriale în clino- şi ortostatism;

• examenul fundului de ochi;

• examinarea tiroidei;

• examinarea tegumentelor pentru determinarea unor modificări ce ar sugera insulinorezistenţa importantă (acanthosis nigricans) sau ce pot influenţa echilibrul glicemic (lipodistrofii, echimoze la locul de injectare);

• examinarea atentă a picioarelor pentru detectarea în faza incipientă a leziunilor, a calusului, a deformărilor. Se va lua pulsul la pedioasă, se va determina indicele gleznă-braţ, se va determina temperatura la nivelul tegumentelor, sensibilitatea vibratorie, tactilă, termică şi dureroasă (cu pin-prick, monofilament, diapazon).

Teste de laborator

1. HbA1c;
2. profil lipidic: colesterol total, LDLc, HDLc, trigliceride;
3. teste hepatice;
4. raport albumină/creatinină urinară, creatinină serică, estimarea ratei de filtrare glomerulară;

5. nivelul seric al vitaminei B12 pentru pacienţii în tratament cu metformin;

6. ionograma, în special potasiu, pentru cei care au tratament cu diuretice, inhibitori de enzimă de conversie sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină;

7. teste pentru funcţia tiroidiană, mai ales pentru unele tipuri de medicaţie (de ex. agonişti de receptori de GLP-1).

Evaluarea datelor şi planul terapeutic

1. stabilirea ţintelor

• stabilirea ţintelor de HbA1c şi glicemie bazală şi postprandială şi frecvenţa monitorizării;
• stabilirea ţintelor pentru tensiunea arterială;
• stabilirea ţintelor legate de profilul lipidic;
• stabilirea ţintelor de greutate;

2. stabilirea riscului cardiovascular şi stadializarea bolii cronice de rinichi

• istoric de boală cardiovasculară aterosclerotică;
• prezenţa factorilor de risc cardiovascular;
• stadializarea bolii cronice de rinichi;
• încadrarea în clasele de risc;

3. plan terapeutic

• managementul stilului de viaţă;
• terapia farmacologică;
• terapia asociată pentru comorbidităţi;
• implicarea şi altor specialişti acolo unde este cazul.

Evaluarea complicaţiilor

Cancer. Diabetul este asociat cu un risc crescut de cancer, având în vedere că cele două afecţiuni au factori de risc comuni, începând cu obezitatea şi inactivitatea fizică şi mergând până la mecanisme fiziopatogenice comune din care cel mai important este insulinorezistenţa. Localizările cele mai frecvente sunt ficatul, pancreasul, endometrul, colonul, sânul şi vezica urinară (3). Controlul periodic vizând apariţia cancerului poate scădea apariţia acestei afecţiuni prin modificarea stilului de viaţă, scăderea consumului de carne procesată, scăderea în greutate, creşterea activităţii fizice, renunţarea la fumat, sau descoperirea în stadii precoce, ceea ce creşte rata de supravieţuire.

Pancreatită. Persoanele cu diabet au un risc de aproximativ două ori mai mare de a dezvolta pancreatită acută. Diabetul apare la aproximativ o treime din pacienţi după un episod de pancreatită acută, astfel încât putem spune că relaţia este probabil bidirecţională (4).

Evaluarea privind riscul sau prezenţa acestei afecţiuni este esenţială, deoarece această asociere poate determina deteriorarea echilibrului metabolic şi poate influenţa decizia terapeutică privind iniţierea cu agonişti de GLP-1.

Ficat gras nonalcoolic. Se asociază frecvent cu DZ tip 2 şi obezitatea (5). Creşterea enzimelor hepatice poate ridica această suspiciune, impunând extinderea investigaţiilor în scop diagnostic (de ex. ecografie abdominală). Evoluţia către carcinomul hepatocelular reprezintă o alternativă posibilă, motive pentru care evaluarea periodică, eventual colaborarea cu gastroenterologul, este recomandată.

Tulburări cognitive. Diabetul reprezintă un factor de risc semnificativ pentru declinul funcţiei cognitive. O meta-analiză recentă a studiilor observaţionale la persoanele cu DZ a arătat un risc crescut cu 73% pentru toate tipurile de demenţă, cu 56% pentru demenţă Alzheimer şi cu 127% pentru demenţă vasculară, comparativ cu persoanele fără diabet (6).

Regresia funcţiei cognitive are implicaţii sociale, dar şi terapeutice foarte importante. La aceşti pacienţi, ţintele terapeutice ar trebui să fie mai laxe, deoarece riscul de hipoglicemie este foarte mare, influenţând şi alegerea terapiei.

Fracturi. Pericolul de fractură creşte cu vârsta, inclusiv la pacientul cu DZ tip 2 (7). Calculul riscului se poate face prin determinarea densităţii osoase sau prin algoritmul FRAX ce calculează riscul de fractură pe 10 ani (poate fi găsit online). În aceste cazuri, se vor recomanda cu prudenţă pioglitazona şi inhibitorul co-transportorului 2 de sodiu şi glucoză. Se vor evita terapiile cu risc crescut de hipoglicemie la persoanele în vârstă sau la cele ce prezintă osteoporoză avansată.

Apneea în somn. Apare frecvent la pacienţii cu obezitate şi diabet (8). Induce tulburări severe de somn, oboseală, creşterea valorilor tensiunii arteriale şi creşterea riscului vascular. Modificările stilului de viaţă aduc un important beneficiu, dar de cele mai multe ori este necesară folosirea de CPAP (Continuous Positiv Airway Pressure), care îmbunătăţeşte calitatea somnului şi calitatea vieţii. În cazurile severe se impune intervenţia chirurgicală.

Tulburări psihoemoţionale. Sunt considerabil mai frecvente la persoanele cu diabet (9) şi pot apărea încă de la debut, odată cu aflarea diagnosticului. Trebuie abordate simptomele, atât clinice, cât şi subclinice, care interferă cu capacitatea persoanei de a îndeplini zilnic sarcinile de autogestionare a diabetului. O evaluare a simptomelor depresiei, anxietăţii, a capacităţilor cognitive folosind instrumente standardizate este necesară la vizita iniţială având în vedere frecvenţa ridicată, iar reevaluarea se va face la vizitele următoare. Simptomele nu sunt întotdeauna evidente, ele putând mima neglijenţa alimentară sau vestimentară, dezinteres, lipsa de afecţiune pentru cei din jur etc. Este necesară colaborarea cu familia pentru a semnala apariţia acestor modificări de comportament, dar şi pentru a se asigura administrarea corectă a terapiei şi a alimentaţiei, existând riscul variaţiilor glicemice de tip hipo- sau hiperglicemie.

Anxietatea este legată, în special, de riscul de apariţie a complicaţiilor, de teama de injecţie sau de teama de hipoglicemie şi se corelează cu o rată crescută de complicaţii (10). În general, aceste persoane nu îşi ating ţintele terapeutice, evită creşterea dozelor de insulină, nu îşi injectează insulină sau îşi administrează cantităţi suplimentare de glucide, chiar dacă nu prezintă episoade hipoglicemice.

O atenţie deosebită trebuie acordată pacienţilor ce nu prezintă semne clasice de hipoglicemie, deci ei nu pot lua măsurile necesare în vederea prevenirii episoadelor de hipoglicemie severă. Abordarea corectă este obţinerea unui control metabolic bun pentru reversibilitatea acestui fenomen, acolo unde este posibil, sau testare mai frecventă şi suport psihologic.

Depresia apare, de asemenea, frecvent în rândul persoanelor cu diabet (11) şi. de aceea. screeningul privind această afecţiune se face la vizita iniţială. Riscul este crescut la cei cu antecedente de depresie, depresie post-partum şi persoane în vârstă. În cazul suspicinii (Erată G&G: suspiciunii) de diagnostic, evaluarea şi tratamentul vor fi iniţiate şi monitorizate de către medicul psihiatru.

Tulburări dentare. Boala parodontală se manifestă frecvent la pacienţii cu DZ ca expresie a tulburărilor din microcirculaţie (12). Vizita periodică la stomatolog este obligatorie pentru îndepărtarea tartrului şi control periodic.

Vizita de urmărire la 3 luni, include:

Factori legaţi de stilul de viaţă: curba greutăţii, activitatea fizică, tulburările de somn, fumatul, consumul de alcool/droguri.

Medicaţie: modificări ale tratamentului actual, aderenţa la medicaţie (a luat medicaţia conform prescripţiei sau nu), efecte adverse sau intoleranţe, a luat şi alte medicamente sau nu.

Monitorizare: verificarea glucometrului, teste de laborator.

Evaluarea educaţiei terapeutice şi a automonitorizării: cunoştinţe legate de dietă şi stil de viaţă, capacitate de automonitorizare şi titrare a terapiei, capacitate de gestionare a conţinutului de glucide şi de titrare a insulinoterapiei, prezenţa sau nu a hipoglicemiilor.

Examenul fizic

• măsurarea înălţimii, greutăţii şi calculul IMC;
• măsurarea tensiunii arteriale în clino- şi ortostatism;
• examinarea tegumentelor (lipodistrofii, echimoze la locul de injectare);
• examinarea picioarelor.

Teste de laborator

• HbA1c, glicemie bazală, glicemie postprandială.

Evaluarea datelor şi planul terapeutic - la fel ca la vizita iniţială:

1. stabilirea ţintelor
• stabilirea ţintelor de HbA1c şi glicemie bazală şi postprandială şi frecvenţa monitorizării;
• stabilirea ţintelor pentru tensiunea arterială;
• stabilirea ţintelor legate de profilul lipidic;
• stabilirea ţintelor de greutate.
2. stabilirea riscului cardiovascular şi stadializarea bolii cronice de rinichi
• istoric de boală cardiovasculară aterosclerotică;
• prezenţa factorilor de risc cardiovascular;
• stadializarea bolii cronice de rinichi;
• încadrarea în clasele de risc.
3. plan terapeutic
• managementul stilului de viaţă;
• terapia farmacologică;
• terapia asociată pentru comorbidităţi;
• implicarea şi altor specialişti acolo unde este cazul;
• stabilirea particularităţilor pentru fiecare caz în parte: necesitatea imunizării;
• aspecte psihosociale, tulburări de somn etc.

Vizita de urmărire la 6 luni include aceleaşi etape ca vizita iniţială, cu excepţia antecedentelor personale şi heredocolaterale.

Managementul continuu cuprinde evaluarea evoluţiei şi complicaţiilor diabetului ce impune luarea în comun a deciziilor pentru a stabili obiectivele terapeutice propuse. Riscul cardiovascular pe 10 ani va fi calculat la toţi bolnavii pentru diagnosticul precoce al bolii cardiovasculare aterosclerotice.

Trebuie să avem în vedere că toate acestea necesită timp şi, de aceea, medicul trebuie să prioritizeze acţiunile sale în aşa fel încât pacientul să poată beneficia de toate informaţiile necesare şi să fie dispus să colaboreze în luarea deciziilor.

Vizitele următoare se vor stabili la 3 - 6 luni în funcţie de abilităţile pacientului de a gestiona propria boală, de gradul de înţelegere a problemelor, de prezenţa sau absenţa complicaţiilor, de atingerea sau nu a ţintelor terapeutice sau orice alţi factori ce pot duce la îmbunătăţirea calităţii vieţii şi controlul complicaţiilor.

Stilul de viaţă şi îngrijirea psihosocială sunt pietrele de temelie ale managementului diabetului. Pacienţii trebuie să fie instruiţi în scopul educaţiei şi autogestionării diabetului, pentru respectarea terapiei nutriţionale şi medicale. Pacienţii ar trebui să primească servicii de îngrijire preventivă (de exemplu, imunizări, depistare a cancerului etc.), consiliere pentru renunţarea la fumat şi recomandări oftalmologice, dentare, psihologice şi podologice în orice moment al

evoluţiei bolii. Colaborarea interdisciplinară este recomandată ori de câte ori există o patologie asociată ce nu poate fi gestionată de medicul curant şi, de asemenea, este necesară colaborarea cu medicul de familie.

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 2(Suppl. 1).
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41 (12): 2669-2270.
3. Suh S, Kim KW. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? Diabetes Metab J 2011; 35: 193-198.
4. Lee YK, Huang MY, Hsu CY, Su Y-C. Bidirectional relationship between diabetes and acute pancreatitis: a population-based cohort study in Taiwan. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e2448.
5. Xia MF, Bian H, Gao X. NAFLD and Diabetes: Two Sides of the Same Coin? Rationale for Gene-Based Personalized NAFLD Treatment. Front Pharmacol 2019; 10: 877.
6. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. J Diabetes Investig 2013; 4: 640-650.
7. Vaderrabano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. Clin Diabetes Endocrinol 2018; 4: 9.
8. Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2017; 31: 91-101.
9. de Groot M, Golden SH, Wagner J. Psychological conditions in adults with diabetes. Am Psychol 2016; 71: 552-562.
10. Bickett A, Tapp H. Anxiety and diabetes: Innovative approaches to management in primary care. Exp Biol Med 2016; 241 (15): 1724-1731.
11. Sartorius N. Depression and diabetes. Dialogues Clin Neurosc 2018; 20(1): 47-52.
12. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. J Periodontol 2013; 84(Suppl.): S135-S152.

4. Managementul diabetului zaharat tip 2

4.1. Stabilirea ţintelor terapeutice în diabetul zaharat

Anca Cerghizan

Stabilirea ţintelor (obiectivelor) terapeutice reprezintă o etapă importantă în managementul diabetului.

În baza dovezilor provenite din studiile clinice cu obiectiv cardiovascular, managementul diabetului zaharat (DZ) tip 2 s-a modificat major în ultimii 10 ani. Dovezile clinice din studiile "clasice" cardiovasculare (ADVANCE, ACCORD, VADT) au arătat că abordarea glucocentrică - reducerea glicemiei într-o formă intensivă (1, 2):

1. este însoţită de reducerea riscului de apariţie/progresie a complicaţiilor microvasculare, dar
2. nu aduce beneficii din punctul de vedere al mortalităţii cardiovasculare şi generale, în comparaţie cu controlul glicemic convenţional şi
3. creşte riscul de hipoglicemie şi de evenimente serioase adverse.

Astfel, în baza acestor date, precum şi a rezultatelor studiului STENO2, Consensul ADA/EASD din 2012 (actualizat în 2015), recomandă (3):

- abordare multifactorială - a tuturor factorilor de risc identificaţi;
- personalizată;
- cu implicarea persoanei cu diabet;
- obiectiv general glicemic - HbA1c sub 7% în scopul prevenirii complicaţiilor microvasculare.

În baza dovezilor provenite din studiile "moderne" cu obiectiv cardiovascular care au testat siguranţa cardiovasculară a noilor terapii antihiperglicemiante - inhibitorii de dipeptidilpeptidază 4 (DPP4), agoniştii de receptori de GLP-1 şi inhibitorii co-transportorului 2 sodiu-glucoză, ultima variantă a consensului ADA/EASD, cea din 2018, a actualizat conceptul de management multifactorial personalizat şi recomandă (2, 3):

- abordare bazată pe evaluarea riscului cardiovascular individual/a comorbidităţilor şi stabilirea obiectivelor terapeutice şi a opţiunilor de tratament în baza riscului cardiovascular individual;
- din punct de vedere glicemic, HbA1c sub 7% ca obiectiv rezonabil glicemic cu scopul prevenirii complicaţiilor microvasculare la pacienţii cu speranţă de viaţă peste 10 ani.

Conform recomandărilor curente, managementul DZ tip 2 cuprinde 3 etape clinice (1, 2, 3):

1. Evaluarea/estimarea cât mai aproape de diagnostic (sau la prima întâlnire cu un pacient) a riscului cardiovascular individual, etapă care presupune următorii paşi:

a) stabilirea prezenţei/absenţei afectării cardiovasculare: boală documentată coronariană, cerebrovasculară, arterială periferică sau a insuficienţei cardiace;

b) stabilirea prezenţei/absenţei afectării de organ ţintă: afectare renală - scăderea ratei de filtrare glomerulară şi/sau albuminurie, retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă;

c) evaluarea factorilor de risc cardiovascular exprimaţi clinic;

d) evaluarea riscului cardiovascular individual fie prin ASCVD Risk Estimator (2), fie prin încadrarea într-o clasă de risc în baza afecţiunilor existente şi/sau a numărului de factori de risc individual prezenţi (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Clasele clinice de risc cardiovascular în DZ (1)

Risc foarte crescut	1. Pacienţi cu DZ şi boală cardiovasculară documentată 2. Pacienţi cu DZ şi o afectare de organ ţintă 3. Pacienţi cu DZ şi cel puţin alţi trei factori de risc majori 4. Pacienţi cu DZ tip 1 cu durată lungă de evoluţie - peste 20 de ani
Risc crescut	Pacienţi cu DZ şi durată mare de evoluţie ≥ 10 de ani, fără afectare de organ ţintă, dar cu cel puţin un alt factor de risc major
Risc moderat	Pacienţi tineri - tip 1 sub 35 de ani şi tip 2 sub 50 de ani, cu durată sub 10 ani de evoluţie, fără factori de risc

Conform ghidului ESC/EASD (1), afectarea de organ şi factorii de risc majori sunt definite în felul următor pentru estimarea riscului cardiovascular:

A. Afectare de organ ţintă: proteinurie, rată de filtrare glomerulară scăzută < 30 ml/minut/1,73 m^2, retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă;

B. Factori de risc majori: vârsta, hipertensiunea arterială (HTA), dislipidemia, fumatul, obezitatea.

2. Stabilirea ţintelor terapeutice pentru toţi factorii de risc identificaţi la pacientul respectiv, ţinte adaptate categoriei/clasei de risc individual stabilită (Tabelul 4.2) şi caracteristicilor individuale ale pacientului.

Tabelul 4.2. Ţintele terapeutice în managementul DZ - Sumar (2)

Factor de risc	**Obiectiv terapeutic**
Controlul tensiunii arteriale sistolice (TAS)	Obiectivul general al TAS este 130 mmHg Se poate ţinti o TAS < 130 mmHg dacă este tolerată, dar nu < 120 mmHg În cazul vârstnicilor (> 65 de ani), TAS recomandată este 130 - 139 mmHg
Controlul glicemic HbA1c	Obiectiv general rezonabil < 7% Obiectiv mai ambiţios < 6,5% poate fi considerat, individualizat, dar fără creşterea riscului de hipoglicemie sau de alte efecte adverse Obiectiv mai relaxat < 8%, chiar < 9% poate fi potrivit pentru vârstnici
Control lipidic LDLc	Pentru pacienţi cu DZ şi risc cardiovascular moderat LDL < 100 mg/dl Pentru pacienţi cu DZ şi risc cardiovascular crescut LDL < 70 mg/dl şi reducere cu 50% Pentru pacienţi cu DZ şi risc cardiovascular foarte crescut LDL < 55 mg/dl şi reducere cu 50%
Aspirină	Pacienţi cu risc cardiovascular crescut şi foarte crescut
Control ponderal	Individualizat Obiective general: reducere sau menţinere ponderală pentru pacienţii cu exces ponderal
Fumat	Recomandată abandonarea
Activitate fizică	Individualizat Obiectiv general: 150 de minute săptămânal de activitate fizică moderată spre intensă, combinat aerob şi de rezistenţă
Alimentaţie	Reducerea aportului caloric este recomandată pentru toţi pacienţii cu diabet şi exces ponderal Proporţia de glucide, lipide şi proteine trebuie individualizată

3. Abordarea terapeutică personalizată, în baza obiectivelor terapeutice stabilite, într-o manieră **multifactorială simultană.**

Obiectivele legate de optimizarea stilului de viaţă, controlul ponderal, controlul tensiunii arteriale, controlul lipidic vor fi descrise pe larg în capitolele 4.2, 5.1. şi 5.2.

Obiectivele controlului glicemic.

Obiectivul primar al controlului glicemic este HbA1c (1, 2, 3). Alte obiective sunt (2):

• glicemiile rezultate din automonitorizare;

• monitorizarea glicemică continuă - extrem de importantă în DZ tip 1, dar cu dovezi limitate la pacienţii cu DZ tip 2 şi scheme complexe de insulinoterapie;
• evitarea creşterii riscului de hipoglicemie.

Dovezi clinice (3). Scăderea HbA1c a fost însoţită în studiile clinice de reducerea apariţiei/progresiei complicaţiilor microvasculare. Cea mai mare reducere a riscului se produce la ameliorarea dezechilibrelor glicemice importante, efectul fiind mai mic în cazul scăderilor modeste ale HbA1c. Beneficiul controlului glicemic asupra complicaţiilor macrovasculare nu este clar demonstrat.

Recomandări (2):
• Se recomandă determinarea HbA1c cel puţin de două ori pe an la pacienţii cu echilibru glicemic bun;
• Se recomandă determinarea HbA1c la fiecare trei luni la pacienţii care nu au atins obiectivul glicemic dorit şi la cei la care se schimbă terapia medicamentoasă;
• Este important pentru acurateţea testului ca determinarea HbA1c să fie făcută printr-o metodă standardizată DCCT, certificată NGSP.

Limitări (2). HbA1c este o măsurare indirectă a glicemiei medii şi nu reflectă variabilitatea glicemică sau hipoglicemiile. La pacienţii la care se suspicionează variabilitate glicemică şi/sau hipoglicemii, valoarea HbA1c trebuie corelată cu glicemiile rezultate din automonitorizare şi/sau cu cele rezultate din monitorizarea glicemică continuă.

Stabilirea obiectivelor glicemice se bazează pe abordare individualizată, care trebuie să ia în considerare următoarele elemente (2, 3):
• durata diabetului;
• riscul individual de hipoglicemie şi de efecte adverse;
• co-morboditățile (Erată G&G: co-morbiditățile) existente;
• existenţa bolii cardiovasculare documentate;
• speranţa de viaţă;
• preferinţele pacientului;
• aspecte psiho-sociale individuale.

În funcţie de aceste caracteristici individuale există trei categorii recomandate ca ţinte de echilibru glicemic:
A. Categoria generală;
B. Categoria ambiţioasă/intensivă;
C. Categoria mai relaxată.

Detalierea ţintelor glicemice pentru fiecare categorie este redată în continuare.

A. Categoria generală

Ţintă HbA1c rezonabilă < 7% (1, 2, 3);
• Glicemiile plasmatice capilare bazale/preprandiale 80 - 130 mg/dl (2);
• Glicemiile plasmatice capilare postprandiale < 180 mg/dl. Glicemiile postprandiale pot fi considerate ţinte terapeutice în situaţiile în care glicemiile bazale/preprandiale sunt în ţintă şi HbA1c nu. Măsurarea acestor glicemii trebuie făcută la 1 - 2 ore după începerea mesei - momentul de creştere maximă a glicemiei la persoanele cu DZ (2).

B. Categoria ambiţioasă/intensivă

• Ţintă HbA1c < 6,5%, dacă poate fi obţinută fără hipoglicemii semnificative şi/sau efecte secundare adverse (2);
• Glicemiile plasmatice capilare bazale/preprandiale, precum şi cele postprandiale pot fi individualizate, plecând de la valorile general recomandate (2).

În această categorie se încadrează pacienţii cu durată scurtă de evoluţie a diabetului, cei cu scheme simple de tratament (monoterapie), speranţă mare de viaţă, fără afectare cardiovasculară sau de organ ţintă.

C. Categoria mai relaxată

• Ţintă HbA1c < 8% sau chiar < 9% (1, 2);

• Glicemiile plasmatice capilare bazale/preprandiale, precum şi cele postprandiale pot fi individualizate, relaxate şi ele, plecând de la valorile general recomandate (2);

• Evitarea hipoglicemiilor (1, 2, 3);

• Evitarea simptomatologiei de hiperglicemie.

În această categorie se încadrează pacienţii cu istoric de hipoglicemie, cu durată lungă a diabetului, cu speranţă redusă de viaţă, cu complicaţii şi co-morbidităţi în stadiu avansat, cei cu afectare a funcţiei cognitive, cei cu boală cardiovasculară documentată sau insuficienţă cardiacă sau cei cu scheme complexe de tratament (1, 2).

Încadrarea într-o anumită categorie de echilibru glicemic spre care ţintim trebuie să fie un proces realizat împreună cu persoana cu diabet, bazat pe preferinţele/abilităţile/statusul social individual constatate.

Orice modificare apărută în criteriile de alegere a unei categorii de ţinte glicemice trebuie să conducă la rejudecarea clinică şi încadrarea într-o altă categorie, dacă este nevoie. Apariţia hipoglicemiilor repetate şi/sau severe este una dintre situaţiile care impune modificarea ţintelor glicemice (2). De asemenea, apariţia efectelor secundare adverse medicamentoase, de exemplu creșterea exagerată în greutate asociată regimurilor complexe de insulinoterapie, poate reprezenta un motiv pentru relaxarea ţintelor terapeutice.

În esenţă, stabilirea ţintelor terapeutice este un proces continuu, bazat pe toate caracteristicile medicale, psihologice, sociale etc. individuale ale pacientului de la un moment dat, şi de aceea ţintele terapeutice trebuie reevaluate la fiecare modificare apărută în acest context medico-psiho-social.

Bibliografie

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) European Heart Journal 2020; 41 (2): 255-323.

2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1).

3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41 (12): 2669-2701.

4.2. Modificarea stilului de viaţă

Anca Cerghizan

Modificarea stilului de viaţă este o componentă esenţială şi permanentă în managementul DZ tip 2. Ea cuprinde:

A. Terapia Nutriţională Medicală (TNM);

B. Activitatea fizică;

C. Abandonarea fumatului;

D. Suport psihosocial.

Modificarea stilului de viaţă se bazează pe un proces continuu de educaţie şi suport privind auto-îngrijirea, educaţie realizată - în mod ideal - de către o echipă formată din medic diabetolog, asistentă educatoare şi dietetician certificat.

Recomandări:

1. Toate persoanele cu diabet trebuie să beneficieze de educaţie terapeutică privind stilul de viaţă, cu scopul de a dobândi cunoştinţele şi abilităţile necesare autoîngrijirii (1).

2. Evaluarea stilului de viaţă, respectiv a complianţei la recomandări trebuie să fie parte integrantă a consultaţiei medicale uzuale la toate persoanele cu DZ tip 2 (1, 2).

3. Procesul de educaţie şi evaluare a stilului de viaţă este continuu, dar există patru momente în care medicul trebuie să evalueze în mod special toate cele patru componente ale sale: la diagnostic, la evaluarea anuală, în condiţiile apariţiei unor complicaţii sau la preluarea în evidenţă de la alt medic (1).

4. Recomandările care privesc stilul de viaţă trebuie să fie personalizate, adaptate condiţiilor familiale, sociale, psihologice şi medicale ale fiecărui pacient (1, 2).

A. Terapia Nutriţională Medicală (TNM)

Scopul TNM: adoptarea de către persoana cu DZ tip 2 a unei alimentaţii sănătoase.

Obiectivele TNM (1, 2):

• Trebuie să fie individualizată - bazată pe preferinţele personale, culturale, religioase ale fiecărui pacient, pe dorinţa/dificultăţile de modificare ale alimentaţiei;

• Să asigure/menţină plăcerea de a mânca;

• Să asigure necesităţile nutriţionale individuale;

• Să contribuie la menţinerea controlului glicemic şi ameliorarea nivelelor de exprimare a factorilor de risc cardiovascular (exces ponderal, boală hipertensivă, dislipidemie, hiperuricemie etc.).

Dovezi clinice: TNM individualizată este asociată în practica medicală cu o reducere de 0,3 - 2% a HbA1c (1).

TNM în DZ tip 2 are două componente:

1. calitatea alimentaţiei - echilibrul nutriţional, şi

2. restricţia calorică - echilibrul caloric.

1. Calitatea alimentaţiei. Nu există în acest moment dovezi clare că o anumită proporţie între macronutrienţi (glucide, proteine şi lipide) ar avea beneficii suplimentare şi ar fi ideală în DZ tip 2. Distribuţia macronutrienţilor trebuie să fie adaptată nevoilor, preferinţelor şi specificului medical al fiecărui pacient în parte (1, 2).

Există dovezi însă că anumite tipuri de alimentaţie/diete au beneficii în ceea ce priveşte controlul glicemic şi/sau reducerea riscului cardiovascular. Este vorba despre alimentaţia mediteraneană, dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) şi dietele bazate predominat pe vegetale (1, 2).

Glucidele. Sursele recomandate de glucide sunt alimentele bogate în fibre - vegetale, leguminoase, fructe, cereale integrale şi lactate. Se recomandă evitarea lichidelor îndulcite cu

zahăr, a produselor care conţin zahăr, precum şi a sucurilor naturale de fructe, aceste surse de glucide fiind corelate cu dificultăţi în menţinerea echilibrului glicemic, predispoziţie la exces ponderal, exces de risc cardiovascular şi apariţia bolii ficatului gras non-alcoolic.

În cazul pacienţilor insulinotrataţi trebuie adaptată distribuţia diurnă a glucidelor, cu scopul evitării hipoglicemiei. În cazul pacienţilor trataţi cu scheme flexibile de insulinoterapie (insulinoterapie bazal-bolus), este necesară instruirea legată de evaluarea cantităţii de glucide (alături de conţinutul în proteine şi lipide, care poate influenţa excursiile glicemice postprandiale) în vederea adaptării dozei de insulină prandială.

Proteinele. Proteinele sunt asociate în DZ tip 2 cu creşterea insulinosecreţiei. Aşadar, în tratamentul hipoglicemiei trebuie evitate sursele de glucide care au şi conţinut proteic ridicat.

Lipidele. Dovezile referitoare la conţinutul ideal în lipide în DZ tip 2 nu sunt clare. Recomandările trebuie făcute în baza modelelor provenite din dieta Mediteraneană şi DASH, cu creşterea aportului de acizi graşi mono- şi polinesaturaţi. Sursele alimentare de ale acestor acizi graşi sunt seminţele oleaginoase - din punct de vedere ştiinţific este vorba despre familia fructelor nucifere (migdale, nuci, arahide, alune, castane, fistic, nuca de cocos, seminţe de pin etc.) - şi carnea grasă de peşte - sursă de acizii graşi omega 3: acidul eicosapentanoic şi acidul docosahexanoic.

Micronutrienţi şi suplimente alimentare. Nu există dovezi clare referitoare la beneficiile suplimentării cu vitamine, minerale, condimente sau anumite tipuri de plante în DZ tip 2.

Alcoolul. Consumul de alcool poate să crească riscul individual de hipoglicemie, mai ales în cazul pacienţilor care au în schema terapeutică medicamente cu risc hipoglicemiant-insulină, secretagoge. Educaţia joacă un rol important în aceste situaţii.

În momentul de faţă, nu există studii clinice randomizate controlate placebo care să dovedească efectul protectiv cardiovascular al consumului moderat de alcool. Meta-analizele studiilor observaţionale au concluzionat că un consum moderat de alcool se asociază cu un risc scăzut de mortalitate şi morbiditate coronariană. În concluzie, individualizat, se poate recomanda consumul unei cantităţi echivalente de 10 - 20 grame de alcool pur (etanol) pe zi. Recomandările nutriţionale curente precizează că bărbaţii pot consuma până la 2 porţii (20 g) de alcool pe zi, în timp ce femeile maxim o porţie (10 g) de alcool zilnic, din cauza riscului asociat de apariţie a cancerului de sân. Persoanele care nu consumă deloc alcool nu trebuie încurajate să înceapă acest lucru în baza efectului protector cardiovascular.

Sodiul. Persoanele cu diabet, la fel ca populaţia generală trebuie să limiteze aportul de sodiu la 2,3 grame/zi (1).

Îndulcitorii non-calorigeni. Utilizarea de către persoanele cu diabet a îndulcitorilor non-calorigeni are drept scop reducerea aportului glucidic şi de calorii. Dar, în cazul băuturilor, recomandarea generală, în cadrul alimentaţiei sănătoase este de a le evita, inclusiv pe cele care conţin îndulcitori non-calorigeni, şi de a utiliza în principal apa, ca sursă de lichide/hidratare (1).

2. Restricţia calorică. Alături de echilibrul nutriţional, reducerea cantităţii de calorii consumate reprezintă o măsură importantă de intervenţie nutriţională în obţinerea controlului glicemic şi scădere ponderală. Există dovezi clinice că restricţia calorică importantă, realizată sub urmărire medicală, în primii 6 ani de la diagnostic, poate fi însoţită de remisiunea DZ tip 2. Cea mai eficientă metodă non-chirurgicală de reducere a greutăţii la persoanele cu diabet este reprezentată de restricţia calorică - 825 - 853 kcal/zi -, însoţită de şedinţe de consiliere nutriţională - 12 - 26 de şedinţe în 6 - 12 luni. Un asemenea program a fost însoţit în studii de scădere în greutate de 9 kg şi rate mari de remisiune a diabetului: 46% (2).

B. Activitatea fizică este un termen folosit pentru a descrie toate formele de mişcare care cresc consumul energetic. Exerciţiul fizic este o formă specifică, structurată de activitate fizică.

Scopul activităţii fizice este acela de a adopta un stil de viaţă sănătos.

Obiectivele activităţii fizice (1, 2):

• Trebuie să fie individualizată - bazată pe preferinţele personale ale fiecărui pacient, pe dorinţa/dificultăţile/particularităţile de efectuare de efort fizic;

• Să asigure/menţină starea de bine;

• Să menţină/reducă greutatea corporală;

• Să contribuie la menţinerea controlului glicemic şi la ameliorarea nivelelor de exprimare ale factorilor de risc cardiovascular.

Dovezi clinice. Exerciţiul fizic, atât cel aerob cât şi cel de rezistenţă, au condus în studiile clinice la o reducere cu aproximativ 0,6% a HbA1c (2). Exerciţiul fizic aerob şi cel de rezistenţă au un efect aditiv în reducerea nivelelor de HbA1c (1).

Recomandări (1): Dacă nu există contraindicaţii:

• Copiii şi adolescenţii cu DZ tip 2 trebuie să efectueze activitate fizică aerobă moderată spre intensă, minim 60 de minute pe zi (1);

• Adulţii cu DZ tip 2 trebuie să efectueze minim 150 de minute săptămânal de activitate fizică aerobă de intensitate moderată spre intensă, împărţite în trei zile şi să nu aibă două zile consecutive fără activitate fizică. De asemenea, adulţii trebuie să efectueze 2 - 3 zile pe săptămână şi exerciţiu fizic intens;

• În cazul persoanelor vârstnice cu DZ devin importante exerciţiile de flexibilitate şi de echilibru.

Precauţii (1):

1. Activitatea fizică poate creşte riscul de hipoglicemie la pacienţii care sunt trataţi cu secretagoge şi/sau insulină. În aceste cazuri educaţia legată de controlul glicemic înaintea exerciţiului şi adaptarea terapiei şi a alimentaţiei la tipul de efort sunt importante;

2. Retinopatia în formele severe - nonproliferativă severă sau proliferativă - reprezintă precauţii în efectuarea de execiţiu (Erată G&G: exerciţiu) fizic intens - există riscul de hemoragii în vitros şi dezlipire de retină;

3. Neuropatia periferică, de asemenea, reprezintă o precauţie în efectuarea de exerciţiu fizic intens. Sunt recomandate formele uşoare spre moderate de activitate fizică;

4. Neuropatia autonomă - se recomandă evaluarea cardiologică înainte de recomandarea duratei/tipului de activitate fizică.

C. Abandonarea fumatului

Abandonarea fumatului, în orice formă a sa: tutun, ţigări electronice sau orice alte forme este recomandată. Evaluarea stării de fumător/nefumător trebuie să fie parte integrantă a evaluării uzuale a persoanelor cu diabet (1). Deşi abandonarea fumatului poate fi urmată de creştere în greutate, datele din studii arată că această creştere ponderală nu diminuează beneficiul cardiovascular al opririi fumatului (1).

D. Suport psihosocial

Recomandări (1):

• Evaluarea psihosocială trebuie să fie parte integrantă a evaluării periodice la persoanele cu DZ;

• Evaluarea psihosocială trebuie să cuprindă evaluarea prezenţei stresului, a depresiei, a anxietăţii, a tulburărilor de comportament alimentar şi a funcţiei cognitive;

• Toate persoanele cu DZ peste vârsta de 65 de ani trebuie să beneficieze de screening pentru disfuncţie cognitivă şi depresie.

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1).

2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41 (12): 2669-2701.

4.3. Tratamentul farmacologic antihiperglicemiant la pacientul cu diabet zaharat tip 2

Adrian Vlad

Etiopatogenia diabetului zaharat (DZ) tip 2 este extrem de complexă. În prezent se discută despre cel puţin 11 mecanisme implicate, dar numărul acestora este, cu siguranţă, mai mare (1). Medicaţia antidiabetică s-a diversificat mult în ultimii ani, în paralel cu dezvoltarea cunoştinţelor despre patogenie, diversele clase interferând cu unul sau mai multe mecanisme care duc la apariţia hiperglicemiei.

Principiile care ne ghidează în conducerea tratamentului antihiperglicemiant în cazul pacientului cu DZ tip 2 s-au schimbat radical de-a lungul anilor. Pornind de la informaţiile provenite dintr-o serie de studii clinice, care au arătat că un tratament intensiv, care asigură valori ale HbA1c normale sau apropiate de normal, contribuie la prevenirea complicaţiilor microvasculare (2), multă vreme s-a considerat că obţinerea normoglicemiei reprezintă idealul terapeutic pentru aceşti pacienţi. Studii ulterioare (3, 4, 5, 6, 7, 8), însă, au demonstrat că un control glicemic intensiv ameliorează prea puţin, şi doar după foarte mulţi ani, prognosticul cardiovascular (or, tocmai aceste afecţiuni reprezintă principala cauză de deces a pacienţilor cu DZ tip 2). Ba mai mult, în studiul ACCORD (3), pacienţii trataţi intensiv au avut mortalitate generală şi cardiovasculară mai mari cu 22%, respectiv 35%, acest fenomen fiind atribuit hipoglicemiilor, mai frecvente în condiţiile unui tratament intensiv. În consecinţă, tratamentul considerat ideal pentru pacienţii cu DZ tip 2 a devenit acela care reuşeşte să reducă HbA1c în condiţii de siguranţă (adică în absenţa hipoglicemiilor). În ultimii ani, la solicitarea Food and Drug Administration (9) (solicitare adoptată ulterior şi de Agenţia Europeană a Medicamentului (10), punerea pe piaţă a medicamentelor antidiabetice noi a putut fi realizată numai după efectuarea unor trialuri clinice care să le ateste siguranţa cardiovasculară. Pentru unele dintre aceste medicamente, studiile rezultate au demonstrat chiar existenţa unei protecţii cardiovasculare, astfel încât, în prezent, aceste medicamente sunt preferate în regimurile terapeutice ale tot mai multor pacienţi.

În cele ce urmează vom trece în revistă principalele clase de medicamente folosite actualmente în tratamentul DZ tip 2 şi vom prezenta un algoritm al administrării diferitelor combinaţii medicamentoase, în funcţie de profilul pacientului.

Metforminul

Metforminul este un antidiabetic non-insulinic care reduce glicemia prin mecanisme multiple: scăderea producţiei hepatice de glucoză, diminuarea insulinorezistenţei periferice, reducerea absorbţiei intestinale a glucozei şi potenţarea efectului incretinic (11).

Metforminul are o eficienţă mare în ameliorarea controlului glicemic, similară sulfonilureicelor, în condiţiile în care riscul de hipoglicemie este, practic, nul. În plus, el are efect neutru pe greutatea corporală, influenţează favorabil lipidograma, are efecte hemoreologice şi antiinflamatorii, ameliorează steatoza hepatică, protejează împotriva unor forme de cancer şi exercită o influenţă pozitivă asupra florei microbiene intestinale.

Studiul UKPD a sugerat posibile beneficii ale metforminului în prevenţia cardiovasculară. Dintre pacienţii supraponderali sau obezi ai studiului, 753 au fost randomizaţi să primească fie tratament intensiv cu metformin (342 de pacienţi), fie terapie convenţională cu dietă. În primul subgrup, controlul glicemic a fost superior, HbA1c fiind cu 0,6% mai mică, şi s-au înregistrat semnificativ mai puţine evenimente legate de diabet (cu 32%) şi decese de orice cauză (cu 36%). Mai mult, metforminul a înregistrat unele beneficii comparativ cu tratamentul intensiv cu sulfonilureice sau insulină în prevenirea evenimentelor cardiovasculare, a accidentelor vasculare cerebrale şi a deceselor (12). Protecţia cardiovasculară a preparatului este pusă la îndoială de o meta-analiză (13), dar, totuşi, metforminul pare să aibă un risc mai mic de deces cardiovascular comparativ cu sulfonilureicele (14).

Principalele efecte adverse sunt cele digestive: diaree, dureri abdominale, gust metalic etc. Ele sunt relativ frecvente, depind de doză şi de viteza titrării şi se pot ameliora în timp sau cu reducerea cantităţii de metformin administrate zilnic. La pacienţi cu diverse afecţiuni severe sau cu leziune acută de rinichi au fost raportate cazuri rare de acidoză lactică, cu evoluţie gravă. Metforminul interferează cu absorbţia vitaminei B12. Prin urmare, se recomandă determinarea periodică a nivelului seric al acesteia şi corectarea unui eventual deficit, în special în cazurile care prezintă anemie sau neuropatie (15).

Metforminul este contraindicat în caz de afecţiuni severe, ce predispun la acidoză lactică (şoc, septicemie, afecţiuni respiratorii însoţite de hipoxemie, leziune acută de rinichi, vărsături sau deshidratare), precum şi la pacienţii cu RFGe < 30 ml/min/1,73 m^2. În situaţiile în care RFGe scade sub 45 ml/min/1,73 m^2 trebuie luată în considerare reducerea dozei. Administrarea metforminului se întrerupe cu 24 de ore înainte de efectuarea unor investigaţii care presupun administrarea unei substanţe de contrast iodate (16).

Metforminul este disponibil sub două forme, cu eficienţă similară: cu eliberare imediată (administrată, de obicei, de două ori pe zi) şi cu eliberare prelungită (cu administrare în priză unică), ultima având toleranţă digestivă mai bună (11).

Pentru reducerea riscului de efecte adverse digestive, terapia se iniţiază cu o doză de 500 mg/zi, care se creşte progresiv (la intervale de câteva zile), în funcţie de toleranţă şi răspuns terapeutic, până la o doză ţintă de 2.000 mg/zi. Doza maximă admisă este de 3.000 mg/zi, dar doze zilnice mai mari de 2.000 mg aduc foarte puţine beneficii suplimentare, în condiţiile creşterii riscului de efecte adverse (17).

În concluzie, avantajele metforminului sunt reprezentate de eficienţă ridicată, profil de siguranţă favorabil, protecţie cardiovasculară, experienţă clinică îndelungată şi cost scăzut. Toate acestea îl recomandă ca primă linie terapeutică la pacientul cu DZ tip 2, indiferent de statusul ponderal, încă din momentul diagnosticului (18).

Inhibitorii co-transportorului 2 sodiu-glucoză (SGLT2)

Inhibitorii SGLT2 reduc glicemia prin blocarea parţială, printr-un mecanism independent de insulină, a cotransportorului 2 al sodiului şi glucozei, situat în segmentele S1 şi S2 ale tubului contort proximal, inducând astfel glucozurie însoţită de natriureză (19).

Efectul de reducere a glicemiei este intermediar/mare în condiţiile unei funcţii renale corespunzătoare, diminuând odată cu deteriorarea acesteia. Din acest motiv, iniţierea şi continuarea tratamentului cu inhibitori ai SGLT2 sunt condiţionate de valoarea RFGe, parametru care necesită o monitorizarea periodică (20). Riscul de hipoglicemie este mic în cazul administrării în monoterapie sau în asociere cu metforminul. Scăderea ponderală şi reducerea tensiunii arteriale, induse de inhibitorii SGLT2, constituie alte avantaje ale acestei terapii.

Principalul beneficiu al inhibitorilor SGLT2 este reprezentat, însă, de protecţia cardiovasculară şi renală pe care o oferă pacienţilor, aşa după cum rezultă din studiile clinice cu endpoint cardiovascular efectuate cu aceste preparate. Efectele empagliflozinului au fost analizate în studiul EMPA-REG OUTCOME, care a inclus pacienţi cu boală cardiovasculară documentată. Pacienţii care au primit empagliflozin în doză zilnică de 10 mg sau 25 mg au avut semnificativ mai puţine evenimente (cu 14%), decese cardiovasculare (cu 38%), decese de orice cauză (cu 32%) şi internări pentru insuficienţă cardiacă (cu 35%), comparativ cu cei care au primit placebo (21). Reducerea evenimentelor legate de insuficienţa cardiacă a fost consemnată atât la pacienţii cu acest diagnostic la intrarea în studiu, cât şi la cei fără (22). Studiul DECLARE-TIMI 58 a urmărit efectele dapagliflozinului la pacienţi cu boală cardiovasculară aterosclerotică documentată sau risc crescut pentru aceasta. Efectul său a fost neutru, în comparaţie cu placebo, asupra obiectivului cardiovascular compozit, reprezentat de infarctul miocardic acut nonfatal, accidentul vascular cerebral nonfatal şi decesul de cauză cardiovasculară. Pacienţii care au primit dapagliflozin au avut, însă, o scădere semnificativă (cu 17%) a unui alt obiectiv compozit, alcătuit din decesele de cauză cardiovasculară şi spitalizările pentru insuficienţă cardiacă, efect datorat, în principal, diminuării cu 27% a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă. În plus, dapagliflozinul a redus cu 24% probabilitatea apariţiei unui eveniment renal (23). Beneficii oarecum similare le-a arătat canagliflozinul în studiul CANVAS, ce a inclus pacienţi cu boală cardiovasculară aterosclerotică sau risc crescut pentru aceasta: reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare (cu 14%), a internărilor pentru insuficienţă cardiacă (cu 33%), a progresiei albuminuriei (cu 27%) şi a evenimentelor renale privite în ansamblu (cu 40%). Deşi mortalitatea generală şi cea cardiovasculară au fost mai mici, diferenţele nu au atins pragul semnificaţiei statistice (24). Beneficiile cardiovasculare şi renale ale canagliflozinului au fost confirmate şi la pacienţii cu DZ tip 2 şi BCR, în studiul CREDENCE (25). Ertugliflozin a demonstrat efecte neutre asupra evenimentelor cardiovasculare majore la pacienţi cu DZ tip 2 şi boală cardiovasculară aterosclerotică (hazard ratio, 0,97; $P < 0.001$ pentru non-inferioritate vs. placebo. Efectele asupra unui compozit de deces cardiovascular şi spitalizări pentru insuficienţă cardiacă, precum şi asupra unui compozit de evenimente renale nu au fost semnificative statistic vs. placebo (studiul VERTIS CV)

Ca reacţii adverse ale clasei menţionăm (26, 27, 28):

- infecţii genitale micotice (vaginită la femei, balanită la bărbaţi);
- infecţii urinare;
- cetoacidoză diabetică cu valori glicemice nu foarte mari (apărută în condiţiile unei funcţii insulinosecretorii sever afectate);
- depleţie volemică, hipotensiune arterială, ameţeli şi leziune acută de rinichi (mai ales la vârstnici sau în asociere cu diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină II);

- scădere iniţială a filtrării glomerulare (cu prezervarea, însă, în timp, a acesteia);
- gangrenă Fournier a organelor genitale;
- amputaţii distale ale membrelor inferioare şi fracturi (pentru canagliflozin).

Doza zilnică recomandată pentru inhibitorii SGLT2 este: empagliflozin 10 mg, cu posibilitatea creșterii, la nevoie, la 25 mg; dapagliflozin 10 mg; canagliflozin 100 mg, doză care poate fi crescută la nevoie la 300 mg. Tratamentul cu preparatele din această clasă poate fi iniţiat dacă RFGe ≥ 60 ml/min şi trebuie întrerupt dacă RFGe < 45 ml/min. Pentru valori ale filtratului glomerular cuprins între parametrii mai sus menţionaţi, dozele de empagliflozin şi canagliflozin trebuie reduse la 10 mg/zi, respectiv 100 mg/zi (26, 27, 28).

Inhibitorii SGLT2 pot fi administraţi (26, 27, 28):

- în monoterapie, atunci când metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (toţi);
- în terapie dublă, în asociere cu metformin (toţi), sulfonilureice dacă metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (dapagliflozinul, canagliflozinul), pioglitazonă dacă metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (empagliflozinul) sau saxagliptin (dapagliflozinul);
- în terapie triplă, în asociere cu metformin şi sulfonilureice (toţi), metformin şi pioglitazonă (empagliflozinul, canagliflozinul), metformin şi linagliptin (empagliflozinul), metformin şi saxagliptin (dapagliflozin) sau metformin şi sitagliptin (canagliflozinul);
- ca adaos la insulină, asociată sau nu metforminului şi/sau altor antidiabetice (toţi).

Date fiind beneficiile lor, inhibitorii SGLT2 se recomandă cazurilor cu DZ tip 2 în a doua treaptă de tratament, în asociere la metformin, dacă ţinta pentru HbA1c nu a fost atinsă, în mod special pacienţilor cu boală cronică de rinichi (BCR), insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă, boală cardiovasculară aterosclerotică, surplus ponderal sau riscuri mari legate de hipoglicemie

Agoniştii receptorilor GLP-1

Agoniştii receptorilor GLP-1 sunt medicamente administrate sub formă de injecţii subcutanate. Ei se împart în agonişti cu durată scurtă de acţiune sau prandiali (exenatidul şi lixisenatidul) şi agonişti cu durată lungă de acţiune sau bazali (dulaglutidul, exenatidul cu eliberare prelungită, liraglutidul şi semaglutidul). Menţionăm că semaglutidul este aprobat pentru a fi administrat şi pe cale orală. (29).

Efectul de scădere a glicemiei se realizează prin stimularea secreţiei de insulină şi reducerea secreţiei de glucagon într-o manieră dependentă de glicemie, precum şi prin inducerea saţietăţii, cu diminuarea consecutivă a ingestiei de alimente. În plus, agoniştii prandiali au un efect marcat de întârziere a evacuării gastrice (30).

Agoniştii receptorilor GLP-1 induc scăderi importante ale HbA1c, cu unele variaţii în cadrul clasei. Efectul pare a fi cel mai bun pentru semaglutid, urmat de dulaglutid şi liraglutid, apoi exenatid cu eliberare prelungită şi, în final, exenatid şi lixisenatid. Preparatele cu durată scurtă de acţiune acţionează predominant pe glicemiile postprandiale, în timp ce preparatele cu durată lungă de acţiune reduc predominant glicemiile à jeun. Dată fiind acţiunea agoniştilor receptorilor GLP-1 dependentă de valorile glicemice, riscul hipoglicemiei este mic în situaţiile în care aceştia nu sunt asociaţi cu insulină sau derivaţi de sulfoniluree. Toţi agoniştii receptorilor GLP-1 reduc greutatea (în medie cu 1,5 - 6 kg, în funcţie de preparat, în interval de 6 luni). În plus, ei au şi efecte pleiotrope, influenţând favorabil o serie parametri cardiaci, funcţia endotelială, activitatea renală şi metabolismul osos (31).

Majoritatea agoniştilor de receptori GLP-1 au fost testaţi în studii clinice cu obiectiv cardiovascular. Studiul LEADER a fost efectuat pe un lot de pacienţi care, în majoritate, aveau

boală cardiovasculară cunoscută. Pacienţii din grupul randomizat pe liraglutid au avut semnificativ mai puţine evenimente cardiovasculare (cu 13%), decese de cauză cardiovasculară (cu 22%) şi decese de orice fel (cu 15%) (32). Rezultate oarecum asemănătoare le-a oferit semaglutidul în studiul SUSTAIN-6. Şi în acest caz, cei mai mulţi dintre pacienţi aveau boală cardiovasculară documentată. Pacienţii randomizaţi pe semaglutid au avut semnificativ mai puţine evenimente cardiovasculare (cu 26%), accidente vasculare cerebrale (cu 39%) şi evenimente renale (cu 36%). Incidenţa infarctului miocardic acut a fost mai mică cu 26%, fără ca efectul să atingă pragul semnificaţiei statistice (33). În studiul REWIND, care a inclus în majoritate pacienţi cu factori de risc multipli şi mai puţini cu boli cardiovasculare documentate, dulaglutidul a dovedit beneficii semnificative privind reducerea endpointului cardiovascular compozit (cu 12%) şi a accidentului vascular cerebral non-fatal (cu 24%) (34, 35), ameliorând în plus şi prognosticul renal (cu 15%) prin prevenirea cazurilor noi de macroalbuminurie (reducere cu 23% a riscului) (36). Exenatidul cu administrare săptămânală şi lixisenatidul administrat zilnic au fost evaluaţi în două trialuri cu endpoint cardiovascular, EXSCEL, respectiv ELIXA (37, 38), derulate la pacienţi cu boală cardiovasculară sau risc crescut pentru aceasta (37), respectiv la pacienţi ce au avut un sindrom coronarian acut în cele 6 luni precedente (38). În aceste studii, preparatele menţionate şi-au dovedit neutralitatea cardiovasculară. În fine, studiul PIONEER 6 a demonstrat neutralitatea cardiovasculară a altui agonist de receptori GLP-1, semaglutidul oral, pe un lot de pacienţi cu DZ tip 2, dintre care peste 85% aveau boală cardiovasculară aterosclerotică documentată sau BCR (39). Este de menţionat faptul că, în acest studiu, decesele de cauză cardiovasculară au fost cu 51% mai puţine la pacienţii care au primit semaglutid, comparativ cu subgrupul placebo.

Cele mai frecvente reacţii adverse ale agoniştilor receptorilor GLP-1 sunt greaţa, vărsăturile şi diareea, acestea diminuând în timp (40 - 45). Studiile clinice au consemnat creşteri uşoare ale frecvenţei cardiace. Datele provenite din studii clinice şi din practica medicală atestă faptul că agoniştii de receptori GLP-1 nu predispun la pancreatită acută, adenocarcinom pancreatic sau carcinom medular tiroidian (46). În studiul SUSTAIN-6, semaglutidul a fost asociat cu un risc cu 76% mai mare de complicaţii oftalmologice (hemoragii în vitros, cecitate, nevoie de tratament laser sau de injecţii intravitreene cu anti-factor de creştere vasculară), în principal la pacienţii cu retinopatie cunoscută care au avut o ameliorare rapidă a controlului glicemic, evenimentele menţionate putând fi, de fapt, consecinţa îmbunătăţirii statusului glicemic (33).

Agoniştii receptorilor GLP-1, disponibili în România, se administrează injectabil subcutanat. Dozele sunt de 1,5 mg/săptămână pentru dulaglutid (existând şi posibilitatea administrării dozei de 0,75 mg/săptămână la vârstnici sau la pacienţii care nu au alte antidiabetice în schema de tratament); 2 mg/săptămână pentru exenatidul cu eliberare prelungită; 0,25 mg săptămânal, doză titrată, la intervale de 4 săptămâni, la 0,5 mg şi apoi la 1 mg în cazul semaglutidului; 0,6 mg zilnic, doză titrată, la intervale de două săptămâni, la 1,2 mg şi apoi la 1,8 mg în cazul liraglutidului; 5 μg de două ori pe zi, doză crescută după o lună la 10 μg de două ori pe zi în cazul exenatidului; 10 μg zilnic, doză crescută după două săptămâni la 20 μg zilnic în cazul lixisenatidului (40 - 45).

Agoniştii receptorilor GLP-1 nu pot fi administraţi în caz de alterare semnificativă a funcţiei renale:

- pentru exenatidul cu eliberare prelungită în cazul în care RFGe este < 50 ml/min (44);
- pentru exenatid şi lixisenatid în cazul în care RFGe este < 30 ml/min (43, 45);
- pentru dulaglutid în cazul în care RFGe este < 15 ml/min (42);
- pentru semaglutid şi liraglutid în cazurile de boală renală de stadiu terminal (40, 41).

Agoniştii receptorilor GLP-1 pot fi administraţi (40 - 45):

- în monoterapie, atunci când metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (dulaglutidul, liraglutidul şi semaglutidul);
- în terapie dublă, în asociere cu metformin (toţi), sulfonilureice dacă metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (toţi), pioglitazonă dacă metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (exenatidul, exenatidul cu eliberare prelungită, semaglutidul şi lixisenatidul) sau inhibitori SGLT2 (dulaglutidul, liraglutidul);
- în terapie triplă, în asociere cu metformin şi sulfonilureice (toţi), metformin şi pioglitazonă (exenatidul, exenatidul cu eliberare prelungită, dulaglutidul, semaglutidul şi lixisenatidul), metformin şi inhibitori SGLT2 (dulaglutidul, liraglutidul) sau metformin şi dapagliflozin (exenatidul cu eliberare prelungită);
- pacienţilor trataţi cu insulină bazală, asociată sau nu metforminului (toţi);
- pacienţilor trataţi cu insulină prandială, asociată sau nu metforminului (dulaglutidul);
- pacienţilor trataţi cu insulină premixată, asociată sau nu metforminului (semaglutidul);
- pacienţilor trataţi cu insulină bazală şi pioglitazonă, asociate sau nu metforminului (exenatidul).

Agoniştii receptorilor GLP-1 cu beneficii cardiovasculare certe (liraglutidul, dulaglutidul, semaglutidul) se recomandă a fi administraţi pacienţilor cu boală cardiovasculară aterosclerotică, în asociere la metformin, dacă ţinta pentru HbA1c nu a fost atinsă. În vederea reducerii riscului cardiovascular, administrarea acestora (dar mai ales a dulaglutidului, date fiind rezultatele studiului REWIND) este indicată şi în cazul pacienţilor cu DZ tip 2 cu vârsta ≥ 55 de ani, care au un risc mare, sugerat de existenţa unor stenoze arteriale (coronariene, carotidiene sau ale membrelor inferioare) de > 50%, a hipertrofiei ventriculare stângi, a unui RFGe < 60 ml/min sau a albuminuriei crescute sau foarte crescute (47). Utilizarea tuturor agoniştilor de receptori GLP-1 este justificată în cazul pacienţilor la care se urmăreşte scădere ponderală sau evitarea hipoglicemiilor, dar recomandarea lor poate fi făcută, practic, la toate categoriile de pacienţi (18).

Inhibitori de dipeptidilpeptidaza 4 (DPP4)

Inhibitorii DPP4 sunt antidiabetice orale care interferează cu acţiunea enzimei responsabile pentru degradarea incretinelor. Efectul lor este de creştere a secreţiei de insulină şi de reducere a secreţiei de glucagon într-o manieră dependentă de glicemie.

Efectul de reducere a HbA1c este unul intermediar (0,5 - 0,6%). În condiţiile în care nu sunt administraţi împreună cu insulină sau cu derivaţi de sulfoniluree, inhibitorii DPP4 au risc mic de hipoglicemie şi efect ponderal neutru (48), ceea ce constituie argumente importante în favoarea lor.

Cu inhibitorii DPP4 au fost derulate mai multe trialuri de mare amploare, care au demonstrat că ei sunt siguri din punct de vedere cardiovascular. Studiul SAVOR-TIMI 53 a demonstrat faptul că adiţia saxagliptinului la schema terapeutică a pacientului cu DZ tip 2 nu a influenţat incidenţa evenimentelor cardiovasculare sau cerebrovasculare aterosclerotice. Totuşi, s-a constatat o creştere semnificativă, cu 27%, a internărilor pentru insuficienţă cardiacă, risc care a fost mai mare la pacienţii care aveau niveluri crescute ale peptidelor natriuretice, insuficienţă cardiacă preexistentă sau BCR (49). Sitagliptinul a beneficiat de un studiu numit TECOS, cu design similar cu al precedentului, care a dovedit neutralitate pe evenimentele cardiovasculare, inclusiv în ce priveşte internările pentru insuficienţă cardiacă (50). O subanaliză efectuată doar pe subiecţii vârstnici (de cel puţin 75 de ani) din studiu a demonstrat că sitagliptinul a fost la fel

de sigur şi în cazul acestor pacienţi care, se ştie, ridică numeroase probleme terapeutice (51). Alogliptinul a fost testat în studiul EXAMINE, la pacienţi cu sindrom coronarian acut recent. S-a constatat că, în comparaţie cu placebo, acest inhibitor al DPP4 nu a influenţat incidenţa evenimentelor cardiovasculare majore, crescând cu 19% (nesemnificativ statistic) riscul de insuficienţă cardiac (52). Siguranţa cardiovasculară a linagliptinului a fost probată în studiile CAROLINA şi CARMELINA. Studiul CAROLINA (53) a inclus pacienţi cu DZ tip 2 cu durată relativ scurtă de evoluţie, având boală cardiovasulară (Erată G&G: cardiovasculară) certă sau factori de risc pentru aceasta. Comparatorul a fost glimepirid. Linagliptinul s-a dovedit a fi neutru în ce priveşte indexul compozit al evenimentelor cardiovasculare. Studiul CARMELINA (54) a inclus pacienţi cu DZ tip 2 şi cu risc crescut pentru boală cardiovasulară (Erată G&G: cardiovasculară) sau afectare renală, cei mai mulţi dintre aceştia având BCR la randomizare. Comparat cu placebo, linagliptinul s-a dovedit a fi sigur din punct de vedere cardiovascular şi renal.

Profilul de siguranţă al inhibitorilor DPP4 este favorabil (55 - 59). Ei sunt foarte bine toleraţi subiectiv, iar riscul presupus al pancreatitei acute sau al neoplaziilor pancreatice nu a fost confirmat în studiile clinice efectuate şi nici în practică. Au fost citate cazuri rare de urticarie şi angioedem, existând şi unele semne de întrebare privind apariţia artralgiilor sau a manifestărilor cutanate de tip pemfigoid bulos. O problemă o reprezintă numărul mai mare de spitalizări pentru insuficienţă cardiacă în cazul saxagliptinului. Cu toate acestea, 3 studii observaţionale de mare amploare (60, 61, 62) au sugerat siguranţa inhibitorilor DPP4 ca şi clasă terapeutică (cu alte cuvinte, nu ar exista deosebiri între membrii ei), aceştia determinând semnificativ mai puţine internări pentru insuficienţă cardiacă în comparaţie cu derivaţii de sulfoniluree.

Inhibitorii DPP4 se administrează pe cale orală (55 - 59). Doza este de 100 mg/zi pentru sitagliptin, 5 mg/zi pentru saxagliptin şi linagliptin, 25 mg/zi pentru alogliptin şi 2 x 50 mg/zi pentru vildagliptin. Cu excepţia linagliptinului, preparat care se elimină predominant biliar (55), doza celorlalţi inhibitori ai DPP4 trebuie redusă în caz de scădere a filtrării glomerulare, după cum urmează:

- pentru sitagliptin la 50 mg/zi dacă RFGe este < 45 ml/min şi la 25 mg/zi dacă RFGe este < 30 ml/min, în această ultimă doză putând fi administrat şi cazurilor de boală renală în stadiu terminal şi pacienţilor incluşi în programele de dializă (56);
- pentru saxagliptin la 2,5 mg/zi dacă RFGe este < 45 ml/min, preparatul nefiind recomandat pacienţilor incluşi în programele de dializă (57);
- pentru vildagliptin la 50 mg/zi dacă RFGe este < 50 ml/min (58);
- pentru alogliptin la 12,5 mg/zi dacă RFGe este < 50 ml/min şi la 6,25 mg/zi dacă RFGe este < 30 ml/min, în această ultimă doză putând fi administrat şi cazurilor de boală renală în stadiu terminal şi pacienţilor incluşi în programele de dializă (59).

Inhibitorii DPP4 se recomandă (55 - 59):

- în monoterapie, atunci când metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (toţi);
- în terapie dublă, în asociere cu metformin (toţi), sulfonilureice dacă metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (sitagliptinul, saxagliptinul, vildagliptinul şi alogliptinul) sau pioglitazonă dacă metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (sitagliptinul, saxagliptinul, vildagliptinul şi alogliptinul);
- în terapie triplă, în asociere cu metformin şi sulfonilureice (sitagliptinul, saxagliptinul, vildagliptinul şi linagliptinul), metformin şi pioglitazonă (sitagliptinul, alogliptinul), metformin şi dapagliflozin (saxagliptinul), metformin şi empagliflozin (linagliptinul) sau sulfonilureice şi tiazolidindione dacă metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (alogliptinul);

- la pacienţii trataţi cu insulină, asociată sau nu metforminului (toţi);
- la pacienţii trataţi cu insulină, asociată pioglitazonei cu sau fără metformin (linagliptinul).

Dat fiind beneficiul pe reducereaa (Erată G&G: reducerea) HbA1c şi profilul lor de siguranţă, inhibitorii DPP4 se pot recomanda pacientului cu DZ tip 2 în a doua treaptă de tratament, în asociere la metformin, dacă ţinta pentru HbA1c nu a fost atinsă, în mod special dacă există temeri privind posibila creştere în greutate a pacientului sau a riscului la care acesta ar fi expus în cazul în care ar surveni episoade de hipoglicemie. Bineînţeles, inhibitorii DPP4 pot fi administraţi şi altor categorii de pacienţi.

Sulfonilureicele

Sulfonilureicele sunt antidiabetice orale care reduc glicemia prin stimularea secreţiei pancreatice de insulină.

Eficienţa lor este mare, similară cu a metforminului, dar controlul glicemic se obţine cu preţul hipoglicemiilor şi al creşterii în greutate (63). Beneficiile sulfonilureicelor în prevenirea complicaţiilor microvasculare ale DZ tip 2 au fost demonstrate în mai multe trialuri clinice. Între acestea, în studiul UKPD, pacienţi nou diagnosticaţi cu DZ tip 2 au fost randomizaţi să primească fie un tratament convenţional, reprezentat de dietă, fie un tratament intensiv bazat pe insulină sau un derivat de sulfoniluree (clorpropamid, glibenclamid sau gliclazid). După 10 ani, pacienţii trataţi intensiv (la care HbA1c a fost cu 0,9% mai mică) au avut un risc cu 12% mai redus, semnificativ statistic, pentru orice eveniment legat de diabet. Cea mai mare pondere în reducerea numărului de evenimente a avut-o diminuarea marcată (cu 25%) a apariţiei sau agravării complicaţiilor microvasculare, în timp ce efectul asupra riscului cardiovascular a fost nesemnificativ (2). Urmărirea pe o perioadă de încă 10 ani a acestor cazuri a arătat că, şi în condiţiile dispariţiei diferenţelor privind controlul glicemic, pentru pacienţii trataţi iniţial intensiv s-au menţinut avantajele pe endpointul combinat şi pe evenimentele microvasculare, constatându-se, în plus, reducerea incidenţei infarctului miocardic acut şi a deceselor de orice cauză (6). S-a născut, astfel, conceptul de "memorie metabolică", al cărui corolar practic îl reprezintă necesitatea obţinerii cât mai rapide a unui control glicemic optim.

De-a lungul anilor, o serie de studii clinice, unele discutabile ca design, au sugerat o creştere a numărului evenimentelor cardiovasculare sub tratament cu sulfonilureice. O meta-analiză a 20 de asemenea studii, ce a inclus peste 550.000 de cazuri, a arătat că pacienţii trataţi cu derivaţi de sulfoniluree, în monoterapie sau în diverse combinaţii, au o mortalitate generală cu 92% mai mare şi o mortalitate cardiovasculară cu 172% mai mare, comparativ cu pacienţii neexpuşi la aceste preparate (64). Deşi cu anumite limite, generate de heterogenitatea înaltă a studiilor care au compus-o, meta-analiza ridică semne serioase de întrebare privind siguranţa clasei. O poziţie aparte par să o aibă gliclazidul cu eliberare prelungită şi glimepiridul. Gliclazidul cu eliberare prelungită a demonstrat, în studiul ADVANCE, un efect neutru pe evenimentele cardiovasculare majore, decesele de orice cauză şi decesele cardiovasculare, în condiţiile reducerii cu 21% a incidenţei nefropatiei diabetic (4). Urmărirea pacienţilor timp de încă aproape 6 ani după terminarea studiului a confirmat neutralitatea cardiovasculară şi asupra mortalităţii a preparatului (8). În studiul CAROLINA (53), pacienţii trataţi cu glimepirid au avut aceeaşi rată a evenimentelor cardiovasculare ca şi cei trataţi cu linagliptin, preparat care, la rândul său, a dovedit că este sigur din punct de vedere cardiovascular (54).

Sulfonilureicele favorizează creşterea în greutate şi apariţia hipoglicemiilor, de magnitudine mai mică în comparaţie cu insulin (65 - 69). Dat fiind timpul lung de înjumătăţire al preparatelor, hipoglicemiile se remit mai greu sub tratament şi au tendinţă de recidivă. Se impune educarea

pacienţilor privind simptomele hipoglicemiilor şi necesitatea întreruperii administrării medicaţiei în absenţa alimentării sau în prezenţa unor afecţiuni digestive manifestate prin vărsături sau diaree. Sulfonilureicele nu au efect durabil, fiind citat un eşec în timp al tratamentului cu aceste preparate (18). Rar pot apărea manifestări cutanate (eritem multiform, fotosensibilitate).

Există diferenţe importante între sulfonilureice în ce priveşte eficacitatea, dar mai ales siguranţa. Glibenclamidul (cunoscut sub numele de gliburid în S.U.A. şi Canada) prezintă cel mai mare risc de hipoglicemie din întreaga clasă (70). Glipizidul, glimepiridul, gliclazidul şi gliquidona au un risc mai mic (71).

Doza zilnică diferă în funcţie de preparat (65 - 69): 30 - 120 mg/zi, în priză unică, pentru gliclazidul cu eliberare modificată; 1 - 6 mg/zi, în priză unică, pentru glimepirid; 5 - 20 mg/zi, în priză unică, pentru glipizidul cu eliberare prelungită; 15 - 120 mg/zi, în una, două sau chiar 3 prize, pentru gliquidonă; 1,75 - 14 mg/zi, în una sau două prize, pentru glibenclamidul micronizat. Dată fiind eliminarea predominat renală a majorităţii derivaţilor de sulfoniluree (excepţie făcând gliquidona), se impune o reducere a dozelor în caz de alterare a funcţiei renale, preparatele fiind contraindicate atunci când RFGe scade sub 30 ml/min. Sulfonilureicele se vor administra cu precauţie în situaţiile în care hipoglicemiile sunt probabile şi/sau riscul conferit de acestea este mare, respectiv la pacienţii vârstnici, cu boli cardiovasculare sau BCR.

Cu toate că administrarea lor este acompaniată de riscuri pentru pacient, sulfonilureicele îşi găsesc şi în continuare utilizare în practică, principalele argumente fiind puterea de reducere a glicemiei, beneficiile asupra complicaţiilor microangiopate, riscul totuşi mic de hipoglicemie al preparatelor de generaţie nouă, experienţa dobândită în foarte mulţi ani de utilizare, preţul redus şi neutralitatea cardiovasculară a unor reprezentanţi (gliclazidul, glimepiridul).

Tiazolidindionele (glitazonele)

Tiazolidindionele sunt antidiabetice orale care cresc sensibilitatea la insulină. Ele activează receptorul nuclear PPARγ, urmată de transcrierea unor gene, între care şi cea a transportorului GLUT-4. Dintre preparatele clasei folosim în prezent doar pioglitazona (troglitazona a fost interzisă, iar rosiglitazona este suspendată în Europa din cauza unei meta-analize care a arătat că pacienţii expuşi la rosiglitazonă au avut mortalitatea cardiovasculară şi incidenţa infarctului acut de miocard semnificativ mai mari, cu 64%, respectiv 43%, faţă de pacienţii trataţi cu diverşi comparatori) (72).

Pioglitazona reduce marcat şi durabil HbA1c (73), în condiţiile în care nu măreşte riscul de hipoglicemie. În plus, produce creşteri ale HDLc, reduceri ale trigliceridelor şi diminuarea severităţii steatohepatitei (74).

Pioglitazona pare să aibă şi unele beneficii cardiovasculare. Studiul PROactive, ce a inclus pacienţi cu DZ tip 2 şi afectare vasculară, a arătat că adăugarea pioglitazonei la tratamentul antidiabetic standard reduce semnificativ (cu 16%) un endpoint combinat alcătuit din deces de orice cauză, infarct miocardic non-fatal însoţit de durere şi accident vascular cerebral. În acelaşi studiu, şi endpointul primar combinat a fost diminuat cu 10%, însă nesemnificativ din punct de vedere statistic (75). Studiul IRIS a inclus pacienţi cu accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor şi cu insulinorezistenţă, dar fără DZ. În comparaţie cu placebo, administrarea pioglitazonei la aceşti pacienţi a redus semnificativ riscul de apariţie a unui obiectiv combinat reprezentat de asocierea dintre recidiva accidentului vascular cerebral şi infarctul miocardic acut (76), precum şi riscul sindroamelor coronariene acute (77).

Pioglitazona are unele reacţii adverse potenţiale, care îi limitează mult utilizarea: retenţie hidro-salină, creştere ponderală (prin retenţie hidro-salină, dar şi prin sporirea masei adipoase),

anemie, insuficienţă cardiacă, reducere a densităţii osoase, fracturi (mai ales la femei), tumori maligne de vezică urinară şi, posibil, edem macular (74).

Pioglitazona se administrează pe cale orală. Doza este de 15, 30 sau 45 mg/zi şi nu necesită ajustare atâta vreme cât RFGe > 4 ml/min (74).

Pioglitazona poate fi administrate (74):

- în monoterapie, atunci când metforminul este contraindicat sau nu este tolerat;
- în terapie dublă, în asociere cu metformin sau un sulfonilureic (dacă metforminul este contraindicat sau nu este tolerat);
- în terapie triplă, în asociere cu metformin şi sulfonilureice;
- în asociere cu insulină, dar fără metformin.

Date fiind numeroasele reacţii adverse, pioglitazona se foloseşte puţin în prezent. Ea poate fi recomandată încă din a doua treaptă de tratament, adăugată metforminului, dacă ţinta pentru HbA1c nu a fost atinsă, în situaţiile în care obiectivul principal este minimizarea riscului de hipoglicemie sau dacă există limitări legate de costurile terapiei (pioglitazona fiind un medicament relativ ieftin).

Insulinele

DZ tip 2 este o afecţiune progresivă. Funcţia celulelor β pancreatice se deteriorează în timp, astfel încât, după ani de evoluţie, mulţi pacienţi necesită tratament cu insulină pentru obţinerea controlului glicemic. Efectul insulinei se exercită prin legare de receptorul insulinic, având drept consecinţă preluarea şi metabolizarea glucozei în ţesuturile periferice şi reducerea producţiei hepatice de glucoză.

În prezent, sunt disponibile numeroase formulări de insulină, care diferă prin structura chimică şi durata de acţiune. Insulinele de provenienţă animală, folosite în trecut pe scară largă, nu se mai utilizează în România. Insulinele umane (regular, NPH şi mixturi ale acestora) sunt obţinute prin tehnici de inginerie genetică. Analogii de insulină sunt insuline modificate în scopul ameliorării caracteristicilor farmacocinetice şi farmacodinamice.

Principalul avantaj al insulinelor faţă de alte antidiabetice este puterea mai mare de scădere a glicemiei şi posibilitatea titrării libere a dozei. Insulinele mai vechi au demonstrat, de asemenea, reducerea în timp a riscului complicaţiilor microvasculare (2). Mai recent, studiul ORIGIN (78) a arătat că insulina glargin U-100, administrată pacienţilor cu prediabet şi celor cu forme uşoare de boală (care, în mod normal, nu sunt candidaţi pentru insulinoterapie), este sigură din punct de vedere cardiovascular, iar studiul DEVOTE (79) că insulina degludec are siguranţă cardiovasculară similară insulinei glargin U-100.

Insulinoterapia poate fi recomandată tuturor cazurilor de DZ tip 2, dar cei mai mulţi beneficiari sunt pacienţii aflaţi deja în tratament cu alţi agenţi antidiabetici, în diverse combinaţii, la care nu s-a obţinut răspunsul terapeutic dorit (DZ tip 2 insulinonecesitant). Insulina poate fi indicată şi atunci când administrarea altor antidiabetice nu este posibilă (frecvent în cazul pacienţilor cu alterarea funcţiei renale) sau chiar cazurilor nou diagnosticate, în următoarele situaţii: valorile HbA1c sunt foarte crescute (> 11%), simptomele generate de hiperglicemie sunt marcate, există semne de hipercatabolism (pierdere involuntară în greutate) sau este prezentă cetoza. Insulinoterapia poate fi administrată pe toată durata vieţii pacientului sau doar temporar.

Principalele efecte adverse ale tratamentului cu insulină sunt hipoglicemiile şi creşterea în greutate. Alte inconveniente sunt reprezentate de calea de administrare, necesitatea educării pacientului privind tehnica de injectare şi ajustarea dozelor în funcţie de diverşi parametri, nevoia automonitorizării glicemice frecvente, precum şi reţinerile pacienţilor în a iniţia această

terapie (80). Ultimul obstacol poate fi, însă, depăşit, explicând clar pacienţilor natura progresivă a DZ tip 2, importanţa insulinei pentru menţinerea controlului glicemic odată ce agenţii non-insulinici au eşuat, precum şi faptul că insulinoterapia nu semnifică un eşec personal, o pedeapsă sau un semn al intrării bolii în stadiul final de evoluţie.

Educarea medicală a pacienţilor privind titrarea dozelor de insulină pe baza rezultatelor automonitorizării glicemice, dieta şi gestionarea episoadelor hipoglicemice, în scopul implicării lor active în managementul tratamentului cu insulină, este esenţială pentru succesul terapeutic (81).

Insulinele bazale

Multă vreme, insulina a fost recomandată în DZ tip 2 la fel ca în DZ tip 1, respectiv sub forma regimurilor bazal-bolus. O asemenea schemă terapeutică este acceptabilă şi astăzi în cazul pacienţilor normo- sau subponderali, care sunt insulinopenici şi sensibili la acţiunea insulinei exogene, deşi ea nu ţine cont de diferenţele patogenice importante dintre cele două tipuri de DZ. Cei mai mulţi pacienţi cu DZ tip 2 sunt, însă, obezi şi insulinorezistenţi, necesitând doze foarte mari de insulină, ce predispun la o creşterea ponderală marcată. Din aceste motive, precum şi ţinând cont de dificultatea implementării regimului bazal-bolus, în prezent se preferă insulinizarea bazală ca modalitate de iniţiere a tratamentul insulinic în DZ tip 2. Insulina bazală se adaugă, de obicei, metforminului şi/sau altor medicamente antidiabetice. În cazul în care schema de tratament conţine un derivat de sulfoniluree, este de preferat întreruperea acestuia (sau, cel puţin, reducerea dozei sale).

Acţiunea principală a insulinei bazale este de a reduce producţia hepatică de glucoză, cu scopul de a menţine euglicemia nocturnă şi interprandială (81).

Doza iniţială este fie de 10 unităţi, fie de 0,1 - 0,2 unităţi/kg/zi (dar şi mai mare la cazurile cu hiperglicemie marcată). Se preferă folosirea analogilor bazali de insulină. Aceştia pot fi administraţi în orice moment al zilei, independent de mese, dar, de obicei, se injectează seara. Titrarea se face în funcţie de glicemia à jeun, în trepte mici (de regulă două unităţi), la intervale de 3 - 7 zile, în funcţie de media glicemiilor din această perioadă, până ce se atinge ţinta glicemică individualizată pentru fiecare pacient (ţinta este cuprinsă, în general, între 80 şi 130 mg/dl). Această modalitate de titrare are caracter orientativ, putându-se recurge şi la alte strategii (de ex., o unitate/săptămână sau 3 unităţi de două ori pe săptămână), în funcţie de insulină şi de experienţa individuală. În cazul folosirii insulinei de tip NPH, administrată în două prize, se recomandă efectuarea glicemiei à jeun (pentru titrarea dozei de seară) şi a celei de dinaintea cinei (pentru titrarea dozei de dimineaţă). Dată fiind existenţa unui vârf al acţiunii acestei insuline, este necesară determinarea glicemiilor şi în timpul nopţii (de obicei în jurul orei 3). În cazul hipoglicemiilor neexplicate prin alte cauze, doza de insulină bazală va fi redusă cu 10 - 20%.

Studiile clinice au demonstrat că analogii bazali de primă generaţie (glargin U-100 şi detemir) au eficienţă similară insulinei NPH, în condiţiile unui risc mai mic de hipoglicemie simptomatică şi nocturnă (82). Administraţi în asociere cu antidiabetice orale, analogii bazali din a doua generaţie (glargin U-300 sau degludec) au un risc mai mic de hipoglicemie în comparaţie cu glargin U-100 (79, 83).

Insulinele prandiale

În cazurile în care doza de insulină bazală este corespunzătoare (fapt atestat de existenţa glicemiilor à jeun propuse) sau foarte mare (> 0,7 - 1 UI/kg/zi) şi ţinta de HbA1c nu este atinsă,

o opţiune terapeutică pentru intensificarea tratamentului este injectarea unor bolusuri de insulină prandială (la mese). Se preferă analogii de insulină cu acţiune rapidă (lispro, aspart, glulizin) sau ultrarapidă (aspart cu formulare nouă), dar poate fi folosită şi insulina regular (81).

Bolusurile prandiale se adaugă progresiv, începând cu masa cea mai bogată în glucide sau la care excursiile glicemice sunt cele mai mari (regim bazal + 1) (84). Se începe fie cu 4 unităţi, fie cu 10% din doza de insulină bazală. În vederea diminuării riscului hipoglicemiilor, în situaţiile în care HbA1c este < 8%, se recomandă reducerea dozei zilnice de insulină bazală cu 4 unităţi sau cu 10%. Titrarea se face în funcţie de valorile glicemice la două ore postprandial, doza putând fi crescută cu 1 - 2 unităţi sau cu 10 - 15% de două ori pe săptămână, în funcţie de media acestor glicemii. Dacă doza de insulină prandială este mare, mai ales în administrare la masa de seară, în vederea reducerii riscului de hipoglicemie trebuie luată în considerare scăderea dozei de insulină bazală. În cazul hipoglicemiilor neexplicate prin alte cauze, doza de insulină prandială va fi micşorată cu 10 - 20% (18).

În cazul în care ţinta de HbA1c nu este atinsă şi doza de insulină prandială este corespunzătoare (sunt obţinute glicemiile postprandiale dorite la masa la care se administrează această insulină), după 3 luni se poate lua în considerare adăugarea unui al doilea bolus de insulină prandială (regim bazal + 2), respectând principiile enunţate anterior (85). Se poate ajunge astfel, progresiv, la un regim de insulină de tip bazal-bolus (cu injecţii insulinice multiple), la fel ca în cazul pacienţilor cu DZ tip 1. Avantajul adăugării progresive a bolusurilor de insulină îl reprezintă riscul mai mic de hipoglicemie şi acceptarea mai uşoară de către pacient, în comparaţie cu administrarea din start a unui regim cu injecţii insulinice multiple (18).

În momentul în care schema terapeutică are în compoziţie şi insulină prandială (sub formă de bolusuri adăugate insulinei bazale sau ca parte a insulinelor premixate), sulfonilureicele vor fi obligatoriu întrerupte. La pacienţii cu un control suboptim al glicemiei, în special la cei la care sunt necesare doze mari de insulină, adăugarea unui inhibitor SGLT2 sau a pioglitazonei poate ajuta la îmbunătăţirea controlului glicemic şi la reducerea cantităţii zilnice de insulină.

Insulinele premixate (bifazice)

Produsele de insulină premixată conţin atât o componentă bazală, cât şi una prandială, permiţând acoperirea nevoilor bazale şi prandiale cu o singură injecţie. Ele se administrează în 2 - 3 prize zilnice, având unele avantaje şi neajunsuri.

Între avantaje menţionăm o uşurinţă mai mare a administrării (2 - 3 prize în loc de 4, cum este cazul regimurilor de tip bazal-bolus) şi preţul mai mic. Dezavantajele principale sunt reprezentate de riscul mai mare de hipoglicemie şi de creştere ponderală, de titrarea dificilă, ce necesită măsurători glicemice frecvente, precum şi de absenţa algoritmelor terapeutice care să vină în sprijinul medicului practician.

Dacă se iniţiază tratament cu insuline premixate, prima doză va fi de 10 - 12 unităţi (sau 0,3 unităţi/kg/zi, divizate în 2 - 3 prize). În cazul în care pacientul este deja tratat cu insulină (bazală sau regim mai complex), doza zilnică iniţială de insulină premixată va fi aceeaşi cu doza de insulină existentă (divizată în 2 - 3 prize). Titrarea este dificilă. Ea se va face individual, ţinând cont de tipul de insulină şi de numărul de prize în care aceasta este administrată, în funcţie de autocontrolul glicemic efectuat frecvent.

Rezultatele meta-analizelor sugerează o scădere ceva mai mică a HbA1c prin administrarea unui regim ce conţine insulină bifazică, comparativ cu regimurile de tip bazal-bolus, cu avantajul unei creşteri în greutate mai mici (86).

Ţinând cont de toate cele prezentate anterior, regimurile cu insuline premixate reprezintă o soluţie de rezervă, putând fi indicate cazurilor la care nu se urmăresc ţinte glicemice stricte, precum şi pacienţilor cu un regim standardizat al meselor.

Insulinele concentrate

Concentraţia standard a insulinelor este de 100 U/ml, dar există şi preparate mai concentrate (de ex., glargin 300 U/ml, lispro 200 U/ml, degludec 200 U/ml sau regular 500 U/ml). Aceste preparate concentrate sunt mai confortabile pentru pacienţii care necesită doze mari de insulină, întrucât volumul injectat este mai mic (de două, 3, respectiv 5 ori). Trebuie menţionat, însă, faptul că insulinele concentrate au o farmacocinetică diferită. De ex., insulina glargin U-300 are o durată de acţiune mai lungă decât glargin U-100, iar insulina regular U-500 are un debut întârziat şi durată mai lungă de acţiune comparativ cu insulina regular U-100, caracteristici care o apropie de insulina de tip NPH. În plus, dată fiind persistenţa mai îndelungată la locul de injectare, insulina glargin U-300 este supusă unei degradări mai intense de către proteazele tisulare, astfel încât, pentru o eficienţă similară, doza recomandată trebuie să fie mai mare cu aproximativ 15% în comparaţie cu insulina glargin U-100 (87).

Alte preparate antidiabetice

Alte medicamente antidiabetice, administrate pe cale orală, sunt meglitinidele şi inhibitorii de α-glucozidază.

Meglitinidele (glinidele)

Meglitinidele sunt reprezentate de repaglinidă şi nateglinidă (88, 89). Ele acţionează prin stimularea secreţiei de insulină din celulele β pancreatice, legându-se de un situs diferit al aceluiaşi receptor de care se leagă sulfonilureicele. Au efect moderat/mare de reducere a HbA1c, acţionând, în special, asupra glicemiilor postprandiale. Se administrează înainte de fiecare masă principală şi, dată fiind durata scurtă de acţiune, permit pacienţilor un regim de viaţă flexibil. Repaglinida poate fi recomandată, cu prudenţă, şi pacienţilor cu boală renală avansată. Reacţiile adverse sunt reprezentate de hipoglicemie şi creştere ponderală, care apar cu o frecvenţă şi o intensitate mai reduse comparativ cu sulfonilureicele. Siguranţa lor cardiovasculară nu este cunoscută. Date fiind necesitatea administrării în prize multiple şi posibilele efecte adverse, meglitinidele sunt puţin utilizate în prezent.

Inhibitorii α-glucozidazei

Inhibitorii α-glucozidazei sunt reprezentaţi de acarboză şi miglitol. Aceştia acţionează în intestin, inhibând enzima implicată în digestia glucidelor. Consecinţa este malabsorbţia glucidelor, cu eliminarea lor în formă fermentată prin materiile fecale. Inhibitorii α-glucozidazei reduc glicemiile postprandiale. Efectul asupra HbA1c are magnitudine mică/intermediară (reducere cu 0,5 - 1%). Avantaje ale utilizării clasei sunt raritatea hipoglicemiilor, efectul neutru ponderal şi acţiunea doar locală (intraintestinală). Trebuie menţionat că studiul STOP-NIDDM a demonstrat beneficiile acarbozei la pacienţii cu STG în prevenirea evenimentelor cardiovasculare (incluzând o reducere cu 91% a riscului de infarct miocardic acut) şi a progresiei către DZ (90). Efectele adverse, frecvente, sunt în sfera digestivă, fiind reprezentate de un sindrom dispeptic de tip gazos (cu flatulenţă, meteorism, borborisme) şi diaree. Inhibitorii α-glucozidazei trebuie evitaţi în prezenţa afectării renale. Acarboza se poate administra în monoterapie sau în asociere cu metformin, sulfonilureice sau insulină bazală. Din cauza beneficiilor glicemice limitate, a efectelor adverse şi a necesităţii administrării în prize multiple, reprezentanţii acestei clase sunt puţin folosiţi în prezent.

Algoritm pentru prescrierea medicaţiei antidiabetice la pacientul cu DZ tip 2

În cele ce urmează propunem o modalitate de iniţiere şi de intensificare a tratamentului antihiperglicemiant la pacientul cu DZ de tip 2 (18, 91). Fiecare caz, însă, va fi judecat individual, ţinându-se cont de comorbidităţi, de eventualele contraindicaţii şi de posibilitatea asocierilor medicamentoase.

Treapta I

Prima treaptă a tratamentului antidiabetic este reprezentată de măsurile privind optimizarea stilului de viaţă şi metformin, care se indică încă din momentul diagnosticului. Recomandarea privind administrarea precoce a metforminului se justifică prin proprietăţile pe care acest preparat le are: reducere importantă a HbA1c, risc mic de hipoglicemii, efect ponderal neutru, reacţii adverse rare, toleranţă relativ bună, beneficii cardiovasculare (12), experienţă îndelungată a întrebuinţării şi cost redus.

Dacă ţintele glicemice sunt atinse, pacientul continuă acest tratament, determinarea HbA1c fiind repetată la interval de 3 luni (sau 6 luni, la pacienţii ce au control glicemic stabil).

Dacă metforminul este administrat în doză maximă sau doză maximă tolerată şi ţintele glicemice nu sunt atinse, după 3 luni se va trece la a doua treaptă terapeutică.

Dacă metforminul nu este tolerat în nicio doză şi valoarea HbA1c se menţine peste ţinta propusă, în ciuda implementării măsurilor privind optimizarea stilului de viaţă, se va administra monoterapie cu un antidiabetic din altă clasă: inhibitor SGLT2 (toţi), agonist al receptorilor GLP-1 (dulaglutidul, liraglutidul, semaglutidul), inhibitor DPP4 (toţi), un sulfonilureic, pioglitazonă sau chiar insulină.

Iniţierea monoterapiei medicamentoase şi adăugarea secvenţială a altor clase terapeutice reprezintă modalitatea preferată de instituire a farmacoterapiei în DZ tip 2, fiind susţinută de numeroase studii clinice. Chiar dacă DZ tip 2 este o boală progresivă, deteriorarea funcţiei β-celulare este lentă, astfel încât eventualul eşec al unei scheme terapeutice poate fi surprins în timp util, cu condiţia determinării periodice a HbA1c.

Deşi, în comparaţie cu metforminul în monoterapie, un tratament cu asociere de antidiabetice, recomandat încă din momentul diagnosticului DZ, duce la scăderi mai mari ale valorilor HbA1c, există puţine dovezi privind superioritatea pe termen lung a acestei modalităţi de abordare terapeutică faţă de monoterapia iniţială cu metformin (92). Totuşi, dat fiind faptul că majoritatea antidiabeticelor reduc rareori HbA1c cu mai mult de 1%, terapia combinată iniţială va fi luată în considerare în cazul pacienţilor care prezintă niveluri ale HbA1c care depăşesc ţinta de tratament cu mai mult de 1,5%. Insulina va fi administrată împreună cu metforminul, încă din momentul diagnosticului, în situaţiile în care valorile $HbA1c_c$ sunt foarte mari (> 11%), sunt prezente simptome şi semne sugestive pentru insulinopenie (poliurie, polidipsie, pierdere ponderală, cetoză), diabetul este secundar pancreatic sau există suspiciunea diabetului de tip LADA (18).

Există şi opinii conform cărora, la valori ale HbA1c > 7,5% ar trebui recomandată dublă terapie încă din momentul diagnosticului, iar dacă HbA1c > 9% se pot prescrie chiar 3 antidiabetice din start, între care şi insulina dacă pacientul este simptomatic (93). De asemenea, în funcţie de profilul pacientului, monoterapia iniţială nu trebuie neapărat să fie reprezentată de metformin, putându-se opta pentru un agonist al receptorilor GLP-1, un inhibitor SGLT2 sau o altă clasă terapeutică (91, 93).

Treapta a II-a

În cazul în care optimizarea stilului de viaţă şi metforminul administrat în doză maximă (sau maximă tolerată) nu au dus la atingerea ţintelor glicemice pentru HbA1c, se impune asocierea

unui alt antidiabetic. Prima întrebare pe care medicul curant trebuie să răspundă este dacă pacientul are boală cardiovasculară aterosclerotică, BCR sau insuficienţă cardiacă, sau dacă are markeri pentru un risc cardiovascular crescut (pacienţi ≥ 55 de ani cu stenoze coronariene, carotidiene sau ale arterelor membrelor inferioare, hipertrofie ventriculară stângă, RFGe < 60 ml/min sau albuminurie crescută sau foarte crescută) (18, 47).

A. Pacient cu boală cardiovasculară aterosclerotică documentată, BCR, insuficienţă cardiacă sau markeri ai unui risc cardiovascular mare (18, 47)

Aceşti pacienţi beneficiază de medicamente care, în studii clinice, au dovedit protecţie cardiovasculară, respectiv agoniştii de receptori GLP-1 (liraglutid, semaglutid sau dulaglutid) sau inhibitorii SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin sau canagliflozin). Preferinţa pentru una sau alta dintre clasele menţionate este dată de tipul afecţiunii dominante.

a. În situaţia în care predomină boala cardiovasculară aterosclerotică (existentă deja sau care are o probabilitate mare de apariţie dată fiind prezenţa markerilor de risc la pacienţi ≥ 55 de ani) se administrează agonişti ai receptorilor GLP-1 cu beneficii cardiovasculare sau, dacă filtrarea glomerulară o permite, inhibitori SGLT2 (existând o uşoară preferinţă pentru prima clasă) (18, 47). Până în prezent, dulaglutidul este singurul agonist de receptori GLP-1 cu dovezi, provenite din studii clinice, care îi susţin folosirea în prevenţia primară a evenimentelor cardiovasculare (34, 47).

În situaţia în care ţinta de HbA1c nu este atinsă (sau dacă pacientul nu tolerează preparatul), se va recurge la alte clase, preferându-se cele care au dovedit siguranţă cardiovasculară:

- un inhibitor SGLT2 (dacă regimul terapeutic conţine un agonist de receptori GLP-1) sau un agonist de receptori GLP-1 (dacă schema de tratament cuprinde un inhibitor SGLT2);
- un inhibitor DPP4 (dar nu asociat unui agonist de receptori GLP-1);
- insulină glargin U-100 sau degludec;
- pioglitazonă (în doză mică, dacă pacientul nu are insuficienţă cardiacă);
- un derivat de sulfoniluree (se preferă gliclazidul sau glimepiridul).

b. În situaţia în care predomină insuficienţa cardiacă (mai ales dacă fracţia de ejecţie este < 45%) sau BCR (stadiile 1 sau 2), se preferă un inhibitor SGLT2. Dacă această asociere nu este tolerată sau este contraindicată (inclusiv din cauza RFGe scăzute), se va administra un agonist de receptori GLP-1 cu beneficii cardiovasculare demonstrate (18, 47).

În situaţia în care ţinta de HbA1c nu este atinsă (sau în caz de intoleranţă la preparatele menţionate), se va recurge la alte antidiabetice, preferându-se cele care au dovedit siguranţă cardiovasculară:

- un agonist de receptori GLP-1, ce se adaugă inhibitorului SGLT2;
- un inhibitor DPP4 (cu excepţia saxagliptinului) în prezenţa insuficienţei cardiace, dacă schemă nu conţine agonist de receptori GLP-1;
- insulină glargin U-100 sau degludec;
- un derivat de sulfoniluree (se preferă se preferă gliclazidul sau glimepiridul).

Pioglitazona se contraindică în caz de insuficienţă cardiacă.

Trebuie menţionat şi faptul că, în situaţia pacienţilor cu boală cardiovasculară aterosclerotică, insuficienţă cardiacă sau BCR, trataţi cu asocieri medicamentoase ce nu includ inhibitori SGLT2 sau agonişti de receptori GLP-1, care sunt în ţinta terapeutică pentru HbA1c, se va urmări introducerea unui preparat din aceste clase (47). În aceste cazuri, se poate înlocui un preparat asociat metforminului, se poate stabili (eventual) o ţintă mai joasă pentru HbA1c sau, dacă riscul legat de hipoglicemii este foarte mare, se va repeta determinarea HbA1c la intervale de 3 luni,

astfel încât, în momentul deteriorării controlului glicemic, să se poată introduce cât mai precoce medicamentul dorit în schema terapeutică.

B. Pacient fără boală cardiovasculară aterosclerotică documentată, BCR, insuficienţă cardiacă sau markeri ai unui risc cardiovascular mare (18, 47)

În cazul acestor pacienţi, medicul curant va defini un obiectiv prioritar al terapiei, care poate fi minimizarea riscului de creştere în greutate (sau chiar inducerea scăderii ponderale) sau de apariţie a hipoglicemiilor (în mod special dacă pacientul face parte dintr-o categorie la care asemenea evenimente i-ar putea cauza prejudicii de sănătate importante).

a. Dacă obiectivul prioritar este minimizarea riscului de creştere în greutate (sau chiar inducerea scăderii ponderale), se preferă administrarea unui preparat cu rezultate în acest sens, adică un agonist al receptorilor GLP-1 (semaglutidul şi liraglutidul având cea mai mare putere de reducere a greutăţii) sau un inhibitor SGLT2.

În situaţia în care ţinta de HbA1c nu este atinsă (sau dacă pacientul nu tolerează preparatul asociat în a doua treaptă), se va adăuga un inhibitor SGLT2 dacă tratamentul anterior era cu agonist de receptori GLP-1, respectiv agonist de receptori GLP-1 dacă tratamentul anterior era cu inhibitor SGLT2.

Dacă valoarea dorită a HbA1c nu este obţinută şi schema terapeutică nu conţine un agonist al receptorilor GLP-1, se poate asocia un inhibitor DPP4, dată fiind neutralitatea ponderală a acestei clase. Dacă inhibitorul DPP4 nu este tolerat sau este contraindicat, se poate asocia, cu prudenţă, un sulfonilureic (se preferă preparatele de generaţie nouă, care au risc mai mic de hipoglicemie), pioglitazonă (în doză mică) sau insulină bazală (cu menţiunea că toate aceste ultime medicamente au ca efect advers creşterea în greutate, pacientul necesitând a fi urmărit atent sub acest aspect).

Indiferent de opţiunea terapeutică, se impun măsuri energice care să promoveze scăderea ponderală:

- program nutriţional adecvat, cu urmărire strictă de către un dietetician;
- activitate fizică regulată;
- medicaţie care să favorizeze scăderea ponderală;
- intervenţie chirurgicală metabolică.

b. Dacă obiectivul prioritar este reducerea riscului de apariţie a hipoglicemiilor, ţinta pentru HbA1c va fi stabilită la o valoare mai mare decât 7%. La nevoie, se va asocia un preparat dintr-o clasă de antidiabetice cu risc mic de hipoglicemii: un inhibitor DPP4, un agonist al receptorilor GLP-1, un inhibitor SGLT2 (dacă filtrarea glomerulară o permite), sau pioglitazonă (de preferat o doză mică, pentru reducerea riscului efectelor adverse).

În situaţia în care ţinta de HbA1c nu este atinsă nici cu terapie dublă, se recomandă asocieri medicamentoase folosind preparate din clasele menţionate anterior (cu respectarea indicaţiilor privind asocierile). Dacă nici o triplă asociere medicamentoasă nu duce la obţinerea rezultatului glicemic dorit, se va lua în considerare adăugarea:

- unui derivat de sulfoniluree de generaţie nouă, cu risc mai mic de hipoglicemie;
- unei insuline bazale cu risc mai mic de hipoglicemie, analogii bazali de generaţia a doua (degludec şi glargin U-300) fiind superiori celor de primă generaţie (glargin U-100 şi detemir), care, la rândul lor, sunt superiori insulinei NPH.

Trebuie menţionat că, pentru toate categoriile de pacienţi, eficienţa celui de-al treilea sau chiar al patrulea antidiabetic este mai mică decât în cazul asocierii aceluiaşi medicament doar la metformin. De asemenea, odată cu adăugarea mai multor medicamente, creşte riscul efectelor adverse, pot apărea interacţiuni medicamentoase, iar aderenţa pacientului la schema propusă

scade (18, 81). Combinaţiile în doză fixă, cu administrare orală sau injectabilă, sporesc aderenţa pacienţilor. Aceste beneficii potenţiale ale combinaţiilor trebuie puse în balanţă cu faptul că ele sunt mai scumpe şi oferă o mai mică flexibilitate în dozare (94).

În timp ce majoritatea pacienţilor necesită intensificare regimului terapeutic, în vederea ameliorării controlului glicemic, există şi situaţii în care este necesară reducerea dozelor sau chiar întreruperea unei medicaţii. Este cazul terapiilor ineficiente, cu efecte adverse, care determină hipoglicemii frecvente, precum şi al pacienţilor la care ţintele glicemice s-au schimbat (din cauza apariţiei unor comorbidităţi sau a îmbătrânirii). Din aceste motive, orice schemă trebuie revizuită la intervale regulate de timp, luându-se în considerare HbA1c, evoluţia ponderală şi apariţia unor eventuale efecte adverse (95). Valori ale HbA1c < 6,5% sau mult mai mici decât ţinta glicemică individualizată impun oprirea sau reducerea dozei medicamentelor cu risc de hipoglicemie sau de creştere în greutate (18).

Trecerea la terapia antidiabetică injectabilă

În situaţia în care terapia orală dublă sau chiar triplă nu duce la obţinerea controlului glicemic propus, se recomandă iniţierea tratamentului antidiabetic injectabil (cu agonişti ai receptorilor GLP-1 sau insulină), dat fiind faptul că puterea de reducere a glicemiei a acestor clase este superioară medicaţiei orale (18). Se preferă adăugarea iniţială a unui agonist al receptorilor GLP-1. Aceştia au eficienţă glicemică similară cu a insulinei bazale, titrare mult mai simplă, nu impun efectuarea unui autocontrol glicemic riguros, au beneficii ponderale şi asupra incidenţei hipoglicemiilor şi se administrează convenabil (existând preparate care se injectează săptămânal) (96).

Dacă ţinta HbA1c nu este atinsă, se va asocia insulină bazală, iniţiată şi titrată după cum a fost prezentat la subcapitolul "Insulinele bazale". Pentru aceşti pacienţi se poate lua în considerare administrarea unei combinaţii în proporţie fixă de insulină bazală şi agonist de receptori GLP-1 (iGlarLixi sau iDegLira), care are avantajul unei administrări mai simple (o singură injecţie pe zi). Aceste combinaţii se iniţiază şi titrează conform recomandărilor pentru fiecare în parte, doza zilnică maximă de insulină bazală fiind limitată de agonistul de GLP-1. În cazul în care ţinta de HbA1c nu este atinsă folosind combinaţiile menţionate anterior, se poate recurge la administrarea separată a insulinei bazale şi a unui agonist de receptori GLP-1.

La nevoie, regimul insulinic se va intensifica progresiv (bazal + 1, bazal + 2 până la bazal-bolus), după cum a fost prezentat la subcapitolul "Insulinele prandiale". Dacă ţinta de HbA1c nu este atinsă nici cu un regim bazal-bolus, ce conţine doze mari de insulină, se ridică problema neaderenţei pacientului la recomandările privind stilul de viaţă şi se impune reinstruirea în acest sens (18). Menţionăm că există şi posibilitatea iniţierii/intensificării insulinoterapiei cu insulină premixată (vezi subcapitolul "Insulinele premixate"), dar această soluţie este de rezervă.

Insulina bazală poate fi administrată şi înaintea agonistului de receptori GLP-1. Situaţiile care impun această abordare sunt reprezentate de (18):

- existenţa unor valori foarte mari ale HbA1c (> 11%);
- prezenţa unor simptome şi semne sugestive pentru insulinopenie (poliurie, polidipsie, pierdere ponderală, cetoză);
- suspiciunea unui diabet de tip LADA sau secundar pancreatic;
- contraindicaţii ale administrării agoniştilor de receptori GLP-1;
- preferinţa pacientului pentru insulinoterapie.

De asemenea, administrarea de la început ca terapie injectabilă a unei asocieri între un agonist al receptorilor GLP-1 cu insulină bazală (± insulină prandială) poate fi luată în considerare în situaţia în care HbA_{1c} > 10% sau depăşeşte cu cel puţin 2% ţinta propusă (18).

Intensificarea tratamentului cu insulină bazală

Există o serie de dovezi ştiinţifice care susţin eficienţa combinaţiilor dintre o insulină bazală şi medicamente antidiabetice cu beneficii ponderale. De exemplu, inhibitorii SGLT2 pot fi adăugaţi insulinei bazale pentru a reduce glicemia, în condiţiile în care dozele de insulină, greutatea pacientului sau incidenţa hipoglicemiilor nu se modifică (97). Comparativ cu inhibitorii DPP4, adăugarea inhibitorilor SGLT2 determină o scădere mai mare a HbA1c şi o reducere a greutăţii pacientului, în condiţiile unei rate similare a hipoglicemiilor (98). Atunci când se administrează un inhibitor SGLT2 şi HbA1c nu este foarte mare, poate fi necesară reducerea dozei de insulină pentru a preveni hipoglicemiile. Combinaţia dintre insulina bazală şi un agonist al receptorilor GLP-1 are o eficienţă ridicată şi un risc mai mic de creştere în greutate şi de hipoglicemii, în comparaţie cu regimurile de insulină de tip bazal-bolus (99). Pentru ameliorarea controlului glicemic la pacienţi trataţi cu insulinoterapie bazală, o altă opţiune este asocierea unui inhibitor de DPP4.

Regimurile intensificate de insulină (de tip bazal + 1, bazal + 2, bazal-bolus sau cu insuline premixate) trebuie luate în considerare atunci când insulina bazală în asociere cu preparate non-insulinice nu sunt suficiente pentru atingerea ţintei pentru HbA1c. În aceste situaţii se impune o instruire temeinică a pacientului, centrată pe terapia cu insulină, efectuată, de preferinţă, de o echipă cu expertiză în acest sens (18).

Bibliografie

1. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the β-cell-centric classification schema. Diabetes Care 2016; 39(2): 179-186.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131): 837-853.
3. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358(24): 2545-2559.
4. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358(24): 2560-2572.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360(2): 129-139.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15): 1577-1589.
7. ACCORD Study Group. Nine-year effects of 3.7 years of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes. Diabetes Care 2016; 39(5): 701-708.
8. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2014; 371(15): 1392-1406.
9. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-new-antidiabetic-therapies-treat-type-2-diabetes (accesat în data de 29 octombrie 2019).

10. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
11. Aggarwal N, Singla A, Mathieu C, et al. Metformin extended-release versus immediate-release: an international, randomized, double-blind, head-to-head trial in pharmacotherapy-naïve patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2018; 20(2): 463-467.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131): 854-865.
13. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. Diabetologia 2017; 60(9): 1620-1629.
14. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016; 164(11): 740-751.
15. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(4): 1754-1761.
16. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, et al. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. Diabetes Care 2018; 41(3): 547-553.
17. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of
a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med 1997; 103(6): 491-497.
18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018; 61(12): 2461-2498.
19. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. J Am Heart Assoc 2018; 7(2): e007165.
20. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016; 11(11): e0166125.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117-2128.
22. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al; EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur Heart J 2018; 39(5): 363-370.
23. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4): 347-357.
24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7): 644-657.

25. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380(24): 2295-2306.
26. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019). Referinţă exclusă
27. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
28. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
29. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-glp-1-treatment-type-2-diabetes (accesat în data de 29 octombrie 2019).
30. Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2015; 17(11): 1065-1074.
31. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. Diabetes Obes Metab 2017; 19(4): 524-536.
32. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311-322.
33. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19): 1834-1844.
34. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394(10193): 121-130.
35. Gerstein HC, Hart R, Colhoun HM, et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8(2): 106-114.
36. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394(10193): 131-138.
37. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377(13): 1228-1239.
38. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015; 373(23): 2247-2257.
39. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 381(9): 841-851.
40. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
41. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
42. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
43. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).

44. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
45. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
46. Storgaard H, Cold F, Gluud LL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2017; 19(6): 906-908.
47. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2020; 63(2): 221-228.
48. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. BMJ Open 2014; 4(6): e005442.
49. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369(14): 1317-1326.
50. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(3): 232-242.
51. Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al.; TECOS Study Group. Assessing the safety of sitagliptin in older participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes Care 2017; 40(4): 494-501.
52. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369(14): 1327-1335.
53. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al.; for the CAROLINA investigators. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The CAROLINA randomized clinical trial. JAMA 2019 Sep 19. doi: 10.1001/jama.2019.13772 [Epub ahead of print].
54. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.; CARMELINA investigators. Effect of linagliptin
vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA 2019; 321(1): 69-79.
55. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trajenta-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
56. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/januvia-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
57. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onglyza-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
58. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galvus-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
59. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vipidia-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
60. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, et al.; OsMed Health-DB Network. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. Eur Heart J 2015; 36(36): 2454-2462.

61. Ekström N, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Cardiovascular safety of glucose-lowering agents as add-on medication to metformin treatment in type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register. Diabetes Obes Metab 2016; 18(10): 990-998.

62. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, et al.; CNODES Investigators. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. N Engl J Med 2016; 374(12): 1145-1154.

63. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA_{1c} in diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2013; 56(5): 973-984.

64. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Diab Vasc Dis Res 2013; 10(4): 302-314.

65. https://www.anm.ro/_/_PRO/PRO_8054_25.08.15.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).

66. https://www.anm.ro/_/_PRO/pro_1831_21.07.09.pdf?anmOrder (accesat în data de 29 octombrie 2019).

67. https://www.anm.ro/_/_PRO/pro_6869_24.10.06.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).

68. https://www.anm.ro/_/_PRO/pro_5741_11.10.05.pdf?anmOrder=Sorter_forma_farm&anmPage= 1318&ID=10593 (accesat în data de 29 octombrie 2019).

69. https://www.anm.ro/_/_PRO/PRO_10006_26.05.17.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).

70. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007; 30(2): 389-394.

71. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(10): 821-832.

72. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356(24): 2457-2471.

73. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, et al.; QUARTET Study Group. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(1): 141-147.

74. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/actos-epar-product-information_ en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).

75. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366(9493): 1279-1289.

76. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2016; 374(14): 1321-1331.

77. Young LH, Viscoli CM, Curtis JP, et al.; IRIS Investigators. Cardiac outcomes after ischemic stroke or transient ischemic attack: effects of pioglitazone in patients with insulin resistance without diabetes mellitus. Circulation 2017; 135(20): 1882-1893.

78. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367(4): 319-328.

79. Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377(8): 723-732.

80. Erpeldinger S, Rehman MB, Berkhout C, et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Endocr Disord 2016; 16(1): 39.
81. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes - 2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): S98-S110.
82. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2008; 81(2): 184-189.
83. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. Diabetes Obes Metab 2015; 17(12): 1142-1149.
84. Raccah D, Huet D, Dib A, et al. Review of basal-plus insulin regimen options for simpler insulin intensification in people with type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 2017; 34(9): 1193-1204.
85. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, et al. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(1): 30-37.
86. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine 2016; 51(3): 417-428.
87. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. Diabetes Obes Metab 2015; 17(9): 835-842.
88. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novonorm-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
89. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/starlix-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 29 octombrie 2019).
90. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003; 290(4): 486-494.
91. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group . 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41(2): 255-323.
92. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al., for the Verify study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2019; 394(10208): 1519-1529.
93. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 executive summary. Endocr Pract 2019; 25(1): 69-100.
94. Vijayakumar TM, Jayram J, Meghana Cheekireddy V, et al. Safety, efficacy, and bioavailability of fixed-dose combinations in type 2 diabetes mellitus: a systematic updated review. Curr Ther Res Clin Exp 2017; 84: 4-9.
95. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia. Time to reappraise the terminology? Prim Care Diabetes 2017; 11(2): 105-106.

96. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AY, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2017; 19(2): 228-238.
97. Tang H, Cui W, Li D, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2017; 19(1): 142-147.
98. Min SH, Yoon JH, Hahn S, et al. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2017; 33(1).
99. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 2017; 40(4): 614-624.

5. Managementul bolilor asociate

5.1. Managementul obezităţii

Laura Mihalache

Obezitatea reprezintă o mare problemă de sănătate publică şi o provocare pentru sistemele de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât şi la nivel naţional. Deşi obezitatea este o boală cronică recunoscută ca fiind un contributor major la epidemia de diabet, dar şi un factor de risc important pentru alte patologii cronice, prevalenţa ei a crescut progresiv de-a lungul timpului. Datele Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) publicate în 2017 menţionau o prevalenţă a supraponderii în rândul populaţiei adulte (peste 18 ani, la ambele sexe) de 36% şi a obezităţii de 13% la nivel mondial (1), cu o creştere alarmantă a cazurilor de obezitate severă. Datele epidemiologice pentru Europa sunt la fel de alarmante, peste 50% dintre persoane fiind cu suprapondere şi obezitate, şi peste 20% fiind diagnosticate cu obezitate (2). În România, conform datelor raportate de studiul PREDATORR, prevalenţa obezităţii este de 31,90% în populaţia generală, însă cu o prevalenţă a obezităţii abdominale de 73,90% (3), prevalenţa diabetului zaharat (DZ) este de 11,6%, iar obezitatea şi obezitatea abdominală sunt printre factorii de risc mai frecvent asociaţi cu alterarea metabolismului glucidic (4).

Managementul obezităţii reprezintă un pas esenţial în prevenţia şi tratamentul DZ tip 2. Există date conform cărora tratamentul obezităţii poate preveni progresia de la prediabet la diabet (5) şi este o etapă importantă în tratamentul DZ tip 2 (6). La pacienţii cu suprapondere sau obezitate şi DZ tip 2, scăderea ponderală modestă şi susţinută contribuie la îmbunătăţirea controlului glicemic şi la reducerea necesarului de medicaţie specifică (7, 8, 9). Aceste efecte benefice ale controlului ponderal apar dacă măsurile terapeutice sunt implementate precoce în evoluţia naturală a bolii, atunci când insulinorezistenţa asociată obezităţii determină disfuncţie beta-celulară reversibilă, cu păstrarea capacităţii insulinosecretorii a celulei beta.

Evaluarea pacientului

Evaluarea statusului ponderal al pacienţilor se face pe baza parametrilor antropometrici clasici, reprezentaţi de greutate, înălţime şi calculul indicelui de masă corporală (IMC, exprimat în kg/m^2). Măsurarea greutăţii şi calculul IMC este recomandat a se realiza la fiecare consultaţie în

vederea evaluării evoluţiei clinice, o valoare crescută a IMC semnificând un risc crescut cardiovascular şi de mortalitate generală.

Circumferinţa abdominală este un indicator al dispoziţiei ţesutului adipos la nivel central (valorile crescute definind obezitatea androidă şi sugerând dispoziţia perivisceralã a excesului de ţesut adipos) şi un bun predictor al riscului cardiometabolic. Valorile normale ale circumferinţei abdominale sunt < 80 cm la femei şi < 94 cm la bărbaţi.

Alte date anamnestice (10):

- istoricul ponderal al pacientului, eventual circumstanţe sau perioade din viaţă asociate cu fluctuaţii ponderale;
- eventuale tratamente efectuate cu răsunet asupra statusului ponderal;
- stil de viaţă (personal şi familial, la nivel profesional, nivel de activitate fizică/sedentarism);
- antecedente familiale de obezitate şi alte afecţiuni cardiometabolice;
- ancheta alimentară, inclusiv evaluarea comportamentelor alimentare;
- evaluarea dorinţei, motivaţiei pacientului pentru schimbare, aşteptări personale.

Fiecare pacient cu DZ tip 2 şi suprapondere sau obezitate va fi evaluat din punctul de vedere al comorbidităţilor şi complicaţiilor. Sunt situaţii specifice în care scăderea ponderală *per-se* nu este considerată prioritară în tratamentul obezităţii, fiind mai important, de exemplu, stabilitatea ponderală sau prevenţia recâştigului ponderal (10). Un aspect primordial în managementul obezităţii este ameliorarea statusului metabolic al acestor pacienţi, concomitent cu evitarea/lupta împotriva stigmatizării acestora şi restabilirea stării de bine, a stimei faţă de propria persoană şi a calităţii vieţii.

Managementul obezităţii la pacientul cu DZ tip 2

Strategiile terapeutice în vederea scăderii ponderale vor fi stabilite individualizat, în funcţie de dorinţele pacientului, valoarea IMC, scopurile propuse, capacităţile individuale (Tabelul 5.1) (11). Posibilităţile terapeutice actuale includ tratamentul nutriţional, activitatea fizică, terapia comportamentală, tratamentul farmacologic, precum şi cel chirurgical. Tratamentul nutriţional, activitatea fizică şi terapia comportamentală sunt mijloace terapeutice ce trebuie implementate în fiecare etapă a evaluării şi diagnosticării supraponderii sau obezităţii, în timp ce tratamentul farmacologic şi metodele chirurgicale vor fi propuse doar în cazuri selectate, asociat tratamentului nefarmacologic.

Tabelul 5.1. Opţiuni terapeutice în funcţie de valoarea IMC la pacienţii cu DZ tip 2 (11)

Tratament	**Valoarea IMC (kg/m^2)**				
	25 - 26,9	27 - 29,9	30 - 34,9	35 - 39,9	≥ 40
Tratament nutriţional, activitate fizică, terapie comportamentală	√	√	√	√	√
Farmacoterapie		√	√	√	√
Chirurgie metabolică			√	√	√

Tratamentul nefarmacologic (tratamentul nutriţional, activitatea fizică şi terapia comportamentală)

Studiul Look AHEAD a demonstrat fezabilitatea scăderii ponderale şi menţinerii noii greutăţi obţinute la pacienţii cu DZ tip 2, precum şi beneficiile controlului ponderal asupra altor

componente metabolice: reducerea necesarului de medicaţie necesară obţinerii controlului glicemic, al tensiunii arteriale şi lipidic, îmbunătăţirea mobilităţii şi a capacităţilor fizice, precum şi creşterea calităţii vieţii pacienţilor (12, 13, 14). Analiza datelor obţinute a arătat că pacienţii randomizaţi în grupul ce a beneficiat de un program intensiv de modificare a stilului de viaţă au avut o evoluţie ponderală favorabilă, susţinută pe termen lung: la 8 ani, aproximativ 50% au pierdut în greutate şi menţinut > 5%, aproximativ 27% au pierdut în greutate şi menţinut > 10% (12).

Scăderea ponderală de 3 - 5% este valoarea limită în vederea obţinerii beneficiilor clinice. Beneficiile sunt cu atât mai mari cu cât scăderea ponderală este mai importantă şi ţinte ponderale mai ambiţioase (scădere în greutate > 7%, > 15% sau chiar mai mult) pot fi stabilite în cazuri individualizate, dacă acestea pot fi atinse în condiţii de siguranţă.

Recomandările actuale în ceea ce priveşte tratamentul obezităţii la pacienţii cu DZ tip 2 sunt următoarele (11):

- scopul este scăderea în greutate cu > 5% şi menţinerea noii greutăţi obţinute pe termen lung;
- aceste intervenţii trebuie sistematizate în programe de educaţie terapeutică structurate în minim 16 sesiuni în 6 luni, cu accent pe recomandările nutriţionale, de activitate fizică şi strategii comportamentale cu scopul de a obţine un deficit de aport caloric de 500 - 750 kcal/zi (în majoritatea cazurilor, aportul caloric fiind de 1200 - 1500 kcal/zi pentru femei, 1500 - 1800 kcal/zi pentru bărbaţi);
- recomandările legate de stilul de viaţă trebuie realizate individualizat, după o evaluare iniţială complexă, ţinând cont de dorinţele şi preferinţele pacientului;
- pe termen lung, pacienţii trebuie incluşi în programe de educaţie terapeutică de menţinere, cu scopul încurajării continuităţii strategiilor de schimbare a stilului de viaţă şi monitorizării ponderale;
- în situaţii speciale, atent selecţionate şi doar sub supraveghere medicală se pot utiliza strategii nutriţionale cu reducerea importantă a aportului caloric (diete cu ≤ 800 kcal/zi) cu scopul scăderii ponderale > 5% (10% sau chiar 15%) pe termen scurt (3 luni).

În ceea ce priveşte tipul de intervenţie nutriţionale, recomandările actuale se concentrează pe obţinerea deficitului caloric zilnic, fără a se face referiri specifice legate de caracteristicile dietei utilizate, cu posibilitatea utilizării în anumite situaţii a înlocuitorilor de mese (total sau parţial) (15, 16, 17). Alegerea strategiilor de schimbare a stilului de viaţă se va face individualizat, după o evaluare complexă şi completă, în funcţie de eventuale complicaţii şi/sau comorbidităţi, posibilităţile şi preferinţele pacientului. Unul dintre aspectele importante şi dificil de obţinut este menţinerea noii greutăţi (şi a beneficiilor ce derivă din evoluţia ponderală), motiv pentru care este necesară includerea pacientului în programe de educaţie terapeutică care să continue monitorizarea şi susţinerea pacientului în eforturile sale de modificare comportamentală şi a stilului de viaţă. Programele de educaţie terapeutică trebuie asigurate de către profesionişti în domeniu, pe baza unui plan stabilit individual, cu scopuri şi metode specifice.

Farmacoterapia

În strategia terapeutică a obezităţii la pacientul cu DZ tip 2 sunt mai multe aspecte ce trebuie luate în considerare.

• ***Medicaţia antihiperglicemiantă*** - alegerea agentului terapeutic utilizat în vederea obţinerii controlului glicemic optim se va face în funcţie şi de efectele ponderale ale acestuia. Conform algoritmului terapeutic actual, medicamentul de primă linie în tratamentul DZ tip 2 este metforminul. Ulterior, la acesta se pot asocia diverse alte molecule, cu efecte ponderale diferite. Astfel, antidiabetice asociate cu grade variabile de scădere ponderală disponibile la noi în ţară

sunt agonişti de receptor de GLP-1, inhibitori de SGLT2, inhibitori de α-glucozidază. Inhibitorii de DPP4 sunt neutri din punct de vedere ponderal, iar insulino-secretagogele, tiazolidindionele şi insulina se asociază frecvent cu câştig ponderal (18).

• ***Medicaţia asociată complicaţiilor/comorbidităţilor*** - la fiecare pacient cu DZ tip 2 trebuie reevaluată medicaţia concomitentă şi, pe cât posibil, minimalizată medicaţia asociată cu câştig ponderal sau, eventual, asigurate alternative terapeutice. Medicaţia concomitentă frecvent asociată cu câştig ponderal este reprezentată de medicaţia din domeniul psihiatric (antipsihotică şi antidepresivă), glucocorticoizii, anticonvulsivantele şi, posibil, sedativele antihistaminice şi anticolinergice (19).

• ***Medicaţia aprobată pentru management ponderal*** - la nivel internaţional au fost aprobate mai multe molecule/combinaţii în managementul ponderal (Tabelul 5.2), ca adjuvant al tratamentului nefarmacologic (tratament nutriţional, activitate fizică şi terapie comportamentală) (11, 20). Scopul este de a ajuta pacienţii să adere la planurile nutriţionale hipocalorice şi de a susţine modificările legate de stil de viaţă. Medicaţia de scădere ponderală poate fi utilizată la anumiţi pacienţi cu DZ tip 2 şi IMC ≥ 27 kg/m^2, în funcţie de dorinţa şi motivaţia individuală de scădere în greutate, după evaluarea beneficiilor comparativ cu riscurile asociate. Aceste medicamente sunt contraindicate la femeile însărcinate sau care au o sarcină planificată.

În Europa, au fost aprobate doar 3 medicamente în managementul obezităţii: orlistat, liraglutid şi combinaţia fixă bupropion/naltrexon (10). Eficienţa şi siguranţa medicaţiei pentru management ponderal trebuie evaluate cel puţin lunar în primele 3 luni de tratament.

Scopul tratamentului este reprezentat de scădere ponderală de 5% la 3 luni de tratament. Dacă, la evaluările periodice, scăderea ponderală este insuficientă sau dacă apar evenimente legate de siguranţă sau tolerabilitate oricând pe parcursul tratamentului, medicaţia trebuie imediat întreruptă şi asigurate metode terapeutice alternative.

Tabelul 5.2. Medicaţia aprobată la nivel internaţional pentru managementul ponderal (11, 20)

Medicament	**Efecte adverse comune**	**Elemente de siguranţă**
Tratament pe termen scurt (≤ 12 săptămâni)		
Fentermină	xerostomie, insomnii, ameţeli, iritabilitate	• risc de HTA severă • ci în asociere cu inhibitori MAO
Tratament pe termen lung (≥ 12 săptămâni)		
Orlistat (inhibitor al lipazei)	dureri abdominale, flatulenţă, incotinenţă fecală, cefalee	• malabsorbţia vitaminelor liposolubile şi a anumitor medicamente (hormoni tiroidieni, ciclosporină, anticonvulsivante etc.) • afectare hepatică severă - rar • litiază coledociană • nefrolitiază
Lorcaserin (agonist selectiv al receptorilor 5-HT) Lorcaserin XR	cefalee, greaţă, ameţeli, oboseală, nazofaringită	• sindrom serotonin-like şi malign neuroleptic - în caz de administrare concomitentă a altor agenţi serotoninergici sau antidopaminergici

		• depresie, gânduri suicidare - necesar monitorizare! • agravarea HTA • de evitat în caz de insuficienţă hepatică şi renală
Fentermină/topiramat ER (Simpatomimetic anorectic/antiepileptic)	constipaţie, parestezii, insomnii, nazofaringită, xerostomie	• anomalii congenitale • alterări cognitive • glaucom acut cu unghi închis
Naltrexonă/bupropionă ER (antagonist opioid/antidepresiv)	constipaţie, greaţă, cefalee, xerostomie, insomnie	• contraindicat în HTA severă, convulsii, terapie opioidă cronică • glaucom acut cu unghi închis • atenţionare: risc suicid
Liraglutid (agonist de receptori GLP-1)	hipoglicemie, constipaţie, greaţă, cefalee, tulburări digestive	• pancreatită acută? • atenţionare: risc de neoplasm tiroidian, contraindicate la pacienţi cu antecedente de carcinom medular tiroidian sau neoplazie endocrină multiplă tip 2

HTA = hipertensiune arterială, MAO = inhibitori de monoaminoxidază, ER = eliberare prelungită

Chirurgia metabolică

Anumite intervenţii chirurgicale la nivelul tubului digestiv promovează scădere ponderală importantă şi durabilă în timp, precum şi îmbunătăţirea controlului glicemic. Având în vedere amplitudinea şi rapiditatea efectului intervenţiei chirurgicale asupra homeostaziei glicemice, în ultimii ani au fost propuse anumite proceduri chirurgicale în algoritmul terapeutic al pacienţilor cu DZ tip 2, fiind denumite în acest context proceduri de chirurgie metabolică (21).

Chirurgia metabolică oferă un control glicemic superior (chiar şi la 15 ani postoperator) (22), dar şi reducerea altor factori de risc cardiovascular la pacienţii cu DZ tip 2 şi obezitate, comparativ cu metodele nechirurgicale (17). Există date care arată întârzierea/prevenţia apariţiei diabetului (23), remisiunea sa (30 - 63% la 1 - 5 ani) (21, 24), reducerea incidenţei complicaţiilor microvasculare (24, 25) şi îmbunătăţirea calităţii vieţii (26, 27).

Recomandările în ceea ce priveşte utilizarea chirurgiei metabolice în tratamentul DZ tip 2 sunt următoarele (11, 21):

- recomandarea chirurgiei metabolice ca opţiune terapeutică la pacienţii cu DZ tip 2 şi IMC ≥ 40 kg/m^2 şi la adulţi cu IMC de 35 - 39,9 kg/m^2 care nu ating scădere ponderală durabilă şi îmbunătăţirea comorbidităţilor cu metode nechirurgicale corect utilizate;
- chirurgia metabolică poate fi luată în considerare ca opţiune terapeutică la adulţi cu DZ tip 2 şi IMC de 30 - 34,9 kg/m^2 care nu ating scădere ponderală durabilă şi îmbunătăţirea comorbidităţilor cu metode nechirurgicale corect utilizate;
- intervenţiile de chirurgie metabolică trebuie efectuate în centre cu echipe multidisciplinare, cu experienţă în domeniul metabolic şi chirurgical, care să stabilească, în urma evaluării preoperatorii, indicaţiile şi, eventual, contraindicaţiile intervenţiei chirurgicale la nivel individual;
- pacientul inclus în program de chirurgie metabolică trebuie evaluat postoperator, periodic, pe tot parcursul vieţii, din punct de vedere atât metabolic, cât şi nutriţional.

Ratele de morbi-mortalitate post chirurgie metabolică sunt mici, comparabile cu cele pentru alte intervenţii chirurgicale elective frecvent efectuate (28, 29). Efectele adverse pe termen lung ce pot apărea sunt reprezentate de sindromul dumping, deficienţe nutriţionale diverse, anemie, osteoporoză, rar hipoglicemie (30), dar frecvenţa de apariţie şi severitatea lor depinde de procedura chirurgicală utilizată. Pacienţii cu antecedente de abuz de băuturi alcoolice, droguri sau tabagism, precum şi cei cu afecţiuni psihiatrice necesită evaluare specifică psihiatrică. Echipa multidisciplinară va monitoriza periodic pacientul ce a beneficiat de chirurgie metabolică cu scopul asigurării unui plan nutriţional individualizat, a managementului corespunzător al comorbidităţilor, precum şi în vederea prevenţiei şi managementului corespunzător al unui eventual recâştig ponderal (31).

Bibliografie

1. World Health Organization. Obesity and overweight. https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight.
2. World Health Organization. Regional Office for Europe. Obesity. http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity
3. Popa S, Mota M, Popa A, et al. Prevalence of overweight/obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome and atypical cardiometabolic phenotypes in the adult Romanian population: PREDATORR study. J Endocrinol Invest 2016; 39(9): 1045-1053.
4. Mota M, Popa SG, Mota E, Mitrea A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. J Diabetes 2016; 8(3): 336-344.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med 2002; 346(6): 393-403.
6. Leitner DR, Fruhbeck G, Yumuk V, et al. Obesity and type 2 diabetes: two diseases with a need for combined treatment strategies: EASO can lead the way. Obes Facts 2017; 10: 483-492.
7. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord 1992; 16: 397 - 415.
8. Gummesson A, Nyman E, Knutsson M, Karpefors M. Effect of weight reduction on glycated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2017; 0: 1-11.
9. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018; 391: 541-551.
10. Schutz DD, Busetto L, Dicker D, et al. European practical and patients-centred guidelines for adult obesity management in primary care. Obes Facts 2019; 12: 40-66.
11. American Diabetes Association. 8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl.1): S81-S89.
12. Look-AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the Look AHEAD study. Obesity (Silver Spring) 2014; 22: 5-13.
13. Wilding JPH. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Pract 2014; 68: 682-691.
14. Baum A, Scarpa J, Bruzelius E, Tamler R, Basu S, Faghmous J. Targeting weight loss interventions to reduce cardiovascular complications of type 2 diabetes: a machine learning-based posy-hoc analysis of heterogeneous treatment effects in the Look AHEAD trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 808-815.

15. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different composition of fat, protein, and carbohydrates. N Engl J Med 2009; 360: 859-873.
16. De Souza RJ, Bray GA, Carey VJ, et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDS LOST trial. Am J Clin Nutr 2012; 95: 614-625.
17. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. JAMA 2014; 312: 923-933.
18. van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approach to treatment. Diabetes Care 2015; 38: 1161-1172.
19. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 363-370.
20. Kahan S, Fujioka K. Obesity pharmacotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Spectr 2017; 30: 250-257.
21. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. Diabetes Care 2016; 39: 861-877.
22. Purnell JQ, Wolfe BM. Bariatric/Metabolic surgery for diabetes: lessons from the past and present. Diabetes Care 2019; 42: 186-188.
23. Booth H, Khan O, Prevost T, et al. Incidence of type 2 diabetes after bariatric surgery: populationbased matched cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 963-968.
24. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. JAMA 2014; 311(22): 2297-2304.
25. O'Brien R, Johnson E, Haneuse S, et al. Microvascular outcomes in patients with diabetes after bariatric surgery versus usual care: a matched cohort study. Ann Intern Med 2018; 169: 300-310.
26. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-center, randomised controlled trial. Lancet 2015; 386: 964-973.
27. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 3 year outcomes. N Engl J Med 2014; 370: 2002-2013.
28. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. BMJ 2014; 349: g3961.
29. Aminian A, Brethauer SA, Kirwan JP, Kashyap SR, Burguera B, Schauer PR. How safe is metabolic/diabetes surgery? Diabetes Obes Metab 2015; 17: 198-201.
30. Mechanick JL, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologist; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgey medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. Obesity (Silver Spring) 2009; 17 (Suppl.1): S1-S70.
31. Busetto L, Dicker D, Azran C, et al. Practical Recommendation of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. Obes Facts 2017; 10: 597-632.

5.2. Managementul bolii cardiovasculare şi a factorilor de risc cardiovascular

5.2.1. Managementul hipertensiunii arteriale la pacienţii cu diabet zaharat

Romulus Timar, Simona Popescu

Hipertensiunea arterială (HTA) este definită prin creşterea cronică a tensiunii arteriale (TA) peste valoarea de 140/90 mmHg, fiind o afecţiune frecvent întâlnită atât în rândul pacienţilor cu diabet zaharat (DZ) tip 1, cât şi a celor cu DZ tip 2. Prezenţa HTA reprezintă un factor de risc major atât pentru bolile cardiovasculare, cât şi pentru complicaţiile microangiopate ale DZ (1). Mai mult decât atât, numeroase studii arată că utilizarea medicaţiei antihipertensive reduce riscul de evenimente cardiovasculare, insuficienţă cardiacă şi de complicaţii microvasculare (2).

TA se determină după 5 minute de repaus, cu pacientul în poziţie şezândă, iar braţul la care se măsoară TA trebuie poziţionat în drepul (Erată G&G: dreptul) regiunii precordiale. La examinarea iniţială trebuie stabilit dacă pacientul prezintă hipotensiune arterială ortostatică, aceasta fiind o formă de manifestare a neuropatiei vegetative. Pentru excluderea prezenţei unei HTA de halat alb sau a altor diferenţe ce pot apărea între valoarea TA determinată în cabinetul medical şi valoarea reală a acesteia, se recomandă monitorizarea TA la domiciliu, fiind utilă şi o monitorizare continuă pe 24 ore prin montarea unui Holter de tensiune arterială (2). Monitorizarea TA la domiciliu este utilă şi pentru evaluarea eficienţei terapiei antihipertensive. Studiile efectuate până în prezent la pacienţii fără DZ au concluzionat că măsurarea TA la domiciliu se corelează mai bine cu riscul cardiovascular decât determinarea TA în cabinetul medical (3, 4). Mai mult decât atât, monitorizarea TA la domiciliu poate creşte complianţa la tratament a pacientului, astfel contribuind la reducerea riscului cardiovascular (5).

Toate studiile clinice efectuate au demonstrat că tratarea corespunzătoare a TA reduce atât riscul de evenimente cardiovasculare, cât şi riscul de apariţie a complicaţiilor microangiopate (6 - 12). Conform ghidului ADA (American Diabetes Association), ţinta terapeutică pentru pacienţii hipertensivi cu DZ tip 1 şi DZ tip 2 este < 140/90 mmHg. Riscurile şi beneficiile intensificării tratamentului antihipertensiv utilizat pentru a atinge ţinte terapeutice mai mici decât 140/90 mmHg sunt evaluate în prezent prin intermediul unor studii clinice randomizate şi a unor meta-analize ale studiilor clinice existente până în prezent. Momentan nu există suficiente dovezi în ceea ce priveşte ţintele terapeutice ale TA în rândul pacienţilor cu DZ tip 1.

Trialul ACCORD BP (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes blood pressure) a oferit cele mai substanţiale dovezi în ceea ce priveşte riscurile şi beneficiile controlului intensiv al TA în rândul pacienţilor cu DZ tip 2 (13). În acest trial, obţinerea unui control mai strict al TA sistolice (TAS) (TAS < 120 mmHg) comparativ cu un control standard al TA (TAS = 140 mmHg) nu a redus evenimentele majore cardiovasculare, dar a redus riscul de accident vascular cerebral cu preţul creşterii incidenţei efectelor adverse. Rezultatele acestui trial susţin că obţinerea unui control mai strict al TA nu ameliorează riscul cardiovascular în rândul pacienţiior (Erată G&G: pacienţilor) cu DZ tip 2, dar poate fi luat în considerare în cazul pacienţilor care beneficiază cel mai mult de pe urma unei asemenea abordări. Această categorie de pacienţi trebuie să fie educată în ceea ce priveşte riscurile suplimentare ale unui tratament intensiv, efectele adverse ale acestuia, precum şi costurile pe care le implică. De asemenea, studii precum SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) şi HOT (Hypertension Optimal Treatment) au evaluat efectele adverse ale tratamentului antihipertensiv intensiv comparativ celui standard, dar rezultatele obţinute pentru pacienţii cu DZ tip 2 nu au fost semnificative (1).

Individualizarea ţintelor terapeutice

Este necesară o colaborare strânsă între pacienţi şi clinicieni pentru stabilirea unor ţinte terapeutice individializate (Erată G&G: individualizate) (2). Această abordare centrată pe pacient este cea corectă, deoarece beneficiile şi riscurile unui control strict al TA sunt nesigure şi variază foarte mult în funcţie de caz (14). Studiile ACORD BP şi SPRINT au sugerat faptul că factorii clinici pot ajuta la determinarea ţintelor terapeutice individuale (15).

Rezutatele (Erată G&G: Rezultatele) acestor studii sugerează faptul că pacienţii cu DZ beneficiază de un control stric al TA mai ales atunci când aceştia prezintă un risc cardiovascular înalt. Din acastă (Erată G&G: această) cauză, ghidul ADA a recomandat ca ţinta terapeutică pentru TA să fie < 130/80 mmHg în rândul pacienţiilor (Erată G&G: pacienţilor) cu DZ, dacă această ţintă poate fi obţinută în condiţii de siguranţă, adică fără apariţia efectelor adverse (1).

Această abordare este în concordanţă cu ghidurile elaborate de ACC/AHA, care recomandă o ţintă a TA < 130/80 mmHg pentru toţi pacienţii, indiferent dacă au sau nu DZ (16). Posibilele efecte adverse ale terapiei antihipertensive (prezenţa hipotensiunii arteriale, a sincopei, a leziunii acute de rinichi şi a diselectrolitemiei) trebuie luate în considerare (13, 17, 18, 19). Pacienţii vârstnici şi cei cu boală cronică de rinichi sunt consideraţi a avea un risc crescut de apariţie a acestor efecte adverse în momentul în care se încearcă obţinerea unui control strict al tensiunii arteriale (19).

De asemenea, pacienţii cu hipotensiune ortostatică, cu multiple comorbidităţi, cu terapie multiplă prezintă un risc crescut de apariţie a efectelor adeverse (Erată G&G: adverse), iar din această cauză se preferă o ţintă terapeutică mai puţin strictă pentru TA, acest lucru asigurând o calitate mai bună a vieţii. Pacienţii cu un risc cardiovascular scăzut sau cu un istoric de efecte adverse la un control mai strict al TA sau care prezintă un risc crescut de apariţie a acestor efecte adverse ar trebui sa aibă o ţintă terapeutică mai crescută. În cazul acestor pacienţi este recomandată o ţintă terapeutică de 140/90 mmHg pentru TA, dacă aceasta poate fi atinsă în condiţii de siguranţă (1).

Confrom (Erată G&G: Conform) ghidului ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension), la pacienţii diabetici care au în schema de tratament medicaţie antihipertensivă, este recomandat ca TA măsurată în cabinet să aibă ca ţintă o valoare a TAS de 130 mmHg sau chiar mai mică, dacă este bine tolerată. La pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani), TAS ţintă ar trebui să se afle în intervalul 130 - 140 mmHg (20), dacă este bine tolerată. TAS nu trebuie să scadă sub 120 mmHg şi TA diastolică nu trebuie să scadă sub 80 mmHg. Trebuie acordată atenţie continuităţii controlului TA, deoarece variabilitatea TA de la o vizită la alta este asociată cu creşterea riscului cardiovascular şi a celui de afectare renală. Mai mult, s-a dovedit că protecţia cardiovasculară este mai mare atunci când sunt prezente mai puţine variaţii ale TA de la o vizită la alta (21, 22, 23).

Tratamentul

Modificarea stilului de viaţă este o componentă foarte importantă a tratamentului HTA, deoarece duce la scăderea valorilor tensiunii arteriale, la potenţarea acţiunii antihiperensive (Erată G&G: antihipertensive) a anumitor medicamente, la ameliorarea metabolismul lipidic, cu efecte benefice asupra patului vascular şi, de cele mai multe ori, nu prezintă efecte adverse majore.

Modificările stilului de viaţă constau în scăderea excesului ponderal prin restricţie calorică, restricţia aportului de sodiu (2.300 mg/zi), creşterea aportului de fructe şi legume (8 - 10 porţii pe zi) şi de lactate degresate (2 - 3 porţii pe zi), evitarea consumului excesiv de alcool (nu mai mult

de 2 porţii pe zi, pentru bărbaţi şi 1 porţie pe zi, pentru femei) (24), precum şi creşterea activităţii fizice zilnice (25).

Aceste intervenţii asupra stilului de viaţă sunt rezonabile pentru pacientul cu DZ şi HTA uşoară şi trebuie iniţiate alături de terapia farmacologică atunci când este diagnosticată HTA (25). Modificările stilului de viaţă trebuie stabilite în colaborare cu pacientul şi discutate ca parte integrantă a managementului DZ.

Numărul de medicamente antihipertensive utilizate în tratamentul iniţial

Tratamentul iniţial al pacientului cu DZ depinde de severitatea HTA. Pentru cei cu TA între 140/90 mmHg şi 159/99 mmHg, se poate începe cu un singur agent terapeutic. Pentru pacienţii cu TA ≥ 160/100 mmHg, se recomandă iniţierea a doi agenţi antihipertensivi pentru atingerea valorilor ţintă ale controlului tensional (26, 27, 28). Administrarea într-o singură tabletă a unei asocieri medicamentoase antihipertensive creşte complianţa pacienţilor (29).

Clase de medicaţie antihipertensivă

Tratamentul iniţial al HTA trebuie să includă oricare dintre clasele de medicamente cu acţiune dovedită de reducere a evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu DZ: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) (30, 31), blocanţii receptorilor de angiotensină II (BRA) (30, 31), diuretice tiazidice (32) sau blocante ale canalelor de calciu (33). În cazul pacienţilor cu albuminurie (raport albumin/creatinină > 30 mg/g), tratamentul iniţial ar trebui să includă un IECA sau BRA pentru a reduce riscul de progresie a bolii renale diabetice (2). În absenţa albuminuriei, riscul de progresie a bolii renale este scăzut, iar IECA şi BRA nu au dovedit protecţie cardiovasculară superioară diureticelor tiazidice sau blocanţilor canalelor de calciu (34). Betablocantele pot fi folosite pentru a trata pacienţii cu istoric de infarct miocardic, angină pectorală sau insuficienţă cardiacă, dar nu există dovezi în ceea ce priveşte reducerea mortalităţii cardiovasculare ca agenţi antihipertensivi în absenţa acestor patologii (8, 35).

Terapia prin asociere de medicamente

Pentru a atinge ţintele valorilor tensiunii arteriale adesea este nevoie de asocierea mai multor medicamente, în special în cazul prezenţei bolii renale diabetice. În ciuda acestui fapt, utilizarea asocierii de IECA cu BRA sau a combinaţiei dintre un IECA/BRA şi un inhibitor de renină nu este recomandată, dat fiind faptul că nu există beneficii în ceea ce priveşte boala cardiovasculară aterosclerotică şi, de asemenea, asocierea acestor medicamente creşte riscul de efecte adverse precum hiperpotasemia, sincopa şi leziunea acută de rinichi (36, 37, 38). Titrarea şi/sau adăugarea medicaţiei antihipertensive trebuie făcută timpuriu pentru a evita inerţia clinică în ceea ce priveşte atingerea ţintelor pentru valorile tensiunii arteriale.

Această abordare asigură includerea în schema de tratament a IECA sau BRA, care au un efect demonstrat superior altor clase în reducerea albuminuriei şi apariţia sau progresia nefropatiei diabetice. Asocierea IECA cu BRA este contraindicată din cauza faptului că se însoţeşte de efecte adverse renale semnificative.

Studii randomizate recente au arătat ca unele molecule antidiabetice (inhibitorii SGLT2) pot reduce valorile tensiunii arteriale atât în cabinetul medical, cât şi în ambulatoriu, iar această reducere are loc chiar şi atunci când pacienţii se află sub tratament cu medicaţie antihipertensivă. Acesta poate să fie un adjuvant în atingerea ţintelor terapeutice, care, altfel, sunt dificil de atins la pacienţii diabetici şi poate reduce progresia către boală cronică de rinichi.

Administrarea medicaţiei antihipertensive seara

Există tot mai multe dovezi care sugerează asocierea între absenţa scăderii nocturne fiziologice a TA şi incidenţa bolii cardiovasculare aterosclerotice. O meta-analiză de studii clinice randomizate a identificat un beneficiu în administrarea medicaţiei antihipertensive seara

versus dimineaţa în ceea ce priveşte controlul TA, dar nu există date în ceea ce priveşte efectele clinice (39). În două analize de subgrup ale unui studiu clinic randomizat, mutarea a cel puţin unui medicament antihipertensiv seara înainte de culcare a scăzut semnificativ evenimentele cardiovasculare, dar aceste rezultate s-au bazat pe un număr mic de evenimente (40).

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. Diabetes Care 2020; 43 (Suppl. 1).
2. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017; 40: 1273-1284.
3. Bobrie G, Genes N, Vaur L, et al. Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? Arch Intern Med 2001; 161: 2205-2211.
4. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. Circulation 2005; 111: 1777-1783.
5. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. J Hypertens 2013; 31: 455-467; discussion 467-468.
6. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. JAMA 2015; 313: 603-615.
7. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2013; 10: CD008277.
8. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387: 957-967.
9. Brunstr¨om M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ 2016; 352: i717.
10. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian randomeffects meta-analyses of randomized trials. Circulation 2011; 123: 2799-2810.
11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2017; 35: 922-944.
12. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387: 435-443.
13. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575-1585.
14. de Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing blood pressure targets for people with diabetes and hypertension: comparing the ADA and the ACC/AHA recommendations. JAMA 2018; 319: 1319-1320.

15. Basu S, Sussman JB, Rigdon J, et al. Benefit and harm of intensive blood pressure treatment: derivation and validation of risk models using data from the SPRINT and ACCORD trials. PLoS Med 2017; 14: e1002410.
16. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018; 71: e127-e248.
17. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015; 373: 2103-2116.
18. Beddhu S, Greene T, Boucher R, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 555-563.
19. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, et al. Syncope, hypotension, and falls in the treatment of hypertension: results from the randomized clinical systolic blood pressure intervention trial. J Am Geriatr Soc 2018; 66: 679-686.
20. Beckett N, Peters R, Leonetti G, et al; HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens 2014; 32: 1478-1487.
21. Mancia G, Messerli F, Bakris G, et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. Hypertension 2007; 50: 299-305.
22. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375: 895-905.
23. Mancia G, Schumacher H, Bohm M, et al. Relative and combined prognostic importance of on treatment mean and visit-to-visit blood pressure variability in ONTARGET and TRANSCEND patients. Hypertension 2017; 70: 938-948.
24. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med 2001; 344: 3-10.
25. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311: 507-520.
26. Bakris GL, Weir MR; Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. J Clin Hypertens (Greenwich) 2003; 5: 202-209.
27. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. Hypertension 2009; 53: 646-653.
28. Webster R, Salam A, de Silva HA, et al. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in SriLanka: a randomized clinical trial. JAMA 2018; 320: 566-579.
29. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120: 713-719.

30. Catala-Lopez F, Macıas Saint-Gerons D, Gonzalez-Bermejo D, et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with network meta-analyses. PLoS Med 2016; 13: e1001971.
31. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressurelowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. Lancet 2015; 385: 2047-2056.
32. Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalid one for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2004; 6: 116-125.
33. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 77-85.
34. Bangalore S, Fakheri R,Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ 2016; 352: i438.
35. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684-1689.
36. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547 - 1559.
37. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013; 369: 1892 - 1903.
38. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2013; 346: f360.
39. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2011; 10: CD004184.
40. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of time of day of blood pressure lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 1270-1276.

5.2.2. Managementul dislipidemiei la pacienţii cu diabet zaharat tip 2

Emilia Rusu, Andrada Coşoreanu

Dislipidemia include un grup heterogen de anomalii ale fracţiunilor lipoproteinelor plasmatice şi reprezintă unul dintre principalii factori de risc modificabili pentru bolile cardiovasculare. Dislipidemia diabetică formează un grup complex de anomalii calitative, cantitative şi de cinetică ale fracţiunilor lipidice, caracterizată prin creşterea lipoproteinelor bogate în trigliceride à jeun şi postprandial, nivel scăzut al lipoproteinelor cu densitate mare (HDL, high density lipoprotein), nivel normal sau crescut al lipoproteinelor cu densitate mică (LDL, low density lipoprotein), dar cu particule de LDL mici şi dense.

Prevalenţa dislipidemiei în populaţia diabetică variază; în Statele Unite ale Americii, în studiul National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES) 1999 - 2000, procentul pacienţilor cu diabet zaharat (DZ) şi LDLc peste 100 mg/dl a fost de 25,3%, comparabil cu

populaţia nediabetică (1). În studiul UKPDS, pacienţii cu DZ tip 2 au avut valori ale trigliceridelor cu 50% mai mari faţă de populaţia nediabetică (2). Într-un raport recent, prevalenţa dislipdemiei (Erată G&G: dislipidemiei) diabetice variază între 72 şi 85% (3). În România, în studiul PREDATORR, prevalenţa dislipidemiei la pacienţii cu prediabet şi cu DZ a fost de 83,7% (4).

Mecanisme fiziopatologice

Relaţia dintre metabolismul glucidic şi cel lipidic este complexă, insulinorezistenţa şi deficitul secreţiei de insulină jucând un rol important. Insulina este hormonul cheie în reglarea metabolismului lipidic. În ţesutul adipos, insulina, prin inhibarea lipazei hormon sensibile are efect antilipolitic, determinând stocarea de triacilglicerol la nivelul adipocitelor şi reducerea secreţiei acizilor graşi liberi (AGL). La nivel hepatic, insulina inhibă producţia lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDL, very low density lipoprotein) prin diminuarea nivelului circulant al AGL şi stimulează sinteza de colesterol prin activarea 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMC-CoA**)** reductazei.

Hipertrigliceridemia

Mecanismele fiziopatologice implicate în apariţia hipertrigliceridemiei includ scăderea activităţii lipoproteinlipazei (LPL) cu diminuarea catabolismului chilomicronilor şi al particulelor de VLDL, creşterea activităţii lipazei adipocitare hormon-sensibile (HSL), ceea ce conduce la creşterea afluxului de AGL la nivel hepatic şi creşterea sintezei de apoproteină B100 şi VLDL (3). Creşterea activităţii proteinei de transfer a esterilor de colesterol (CETP) determină anomalii de compoziţie a particulelor VLDL şi scăderea clearance-ului plasmatic.

Insulinorezistenţa (IR) este strâns legată de hipertrigliceridemie şi hiperlipemia postprandială. Mecanismele includ creşterea producţiei enterocitare de apoB48, creşterea expresiei genei proteinei microzomale de transfer a trigliceridelor (microsomal triglyceride transfer proteine - MTP) şi reducerea clearance-ului plasmatic al chilomicronilor secundar reducerii activităţii LPL (3).

Reducerea HDLc

La pacienţii cu DZ tip 2, nivelul HDLc şi al ApoA1 sunt reduse, ca urmare a creşterii catabolismului prin creşterea activităţii lipazei hepatice, creşterea activităţii CETP secundar hipertrigliceridemiei, reducerea adiponectinei plasmatice (3). Alt mecanism ce explică reducerea HDLc include reducerea sintezei de HDL prin scăderea activităţii LPL.

La pacienţii cu DZ tip 1, hipertrigliceridemia şi reducerea HDLc sunt observate frecvent, dar de cele mai multe ori tratamentul cu insulină corectează aceste modificări. La pacienţii cu DZ tip 2, acest fenotip nu este controlat doar prin control glicemic, sugerând că insulinorezistenţa, mai mult decât hiperglicemia se asociază cu modificările profilului lipidic (5).

Creşterea LDLc

Principala formă de transport a colesterolului este reprezentată de LDL, iar principala proteină a LDL este reprezentată de apo B-100. La pacienţii cu DZ este redus catabolismul LDLc (3). La pacienţii cu IR şi hipertrigliceridemie se formează particule de LDL de mici dimensiuni, bogate în colesterol, cu aterogenitate crescută. Aceste anomalii de structură şi glicarea apoB determină reducerea afinităţii receptorilor specifici şi a clearance-ului plasmatic. Suplimentar, deficitul de insulină se asociază cu reducerea densităţii receptorilor membranari ai LDLcolesterolului. Insulina favorizează clearance-ul LDL prin creşterea expresiei şi activităţii receptorului de LDL şi reduce sinteza de apo B (6). Proprotein subtilisin/kexin convertaza tip 9 joacă un rol important în reglarea activităţii receptorilor pentru LDL.

Evaluarea profilului lipidic

Screeningul dislipidemiei va fi realizat la momentul diagnosticului DZ pentru toţi pacienţii, deoarece permite calcularea riscului cardiovascular şi ghidarea deciziilor terapeutice. Se va evalua apoi anual sau în funcţie de riscul cardiovascular estimat, de gradul controlului metabolic, de durata de evoluţie şi de necesitatea instituirii sau monitorizării tratamentului cu statină. La tinerii sub 40 ani fără factori de risc asociaţi poate fi evaluat la 5 ani.

În conformitate cu ghidurile ESC/EAS, ADA, AACE se desprind câteva recomandări. Profilul lipidic standard include colesterolul total, LDLc, HDLc şi trigliceridele.

Colesterolul total este folosit în estimarea riscului cardiovascular (ESC, ADA, AACE).

LDLc este utilizat pentru screening, estimarea riscului, diagnostic şi tratament (ESC/EAS, ADA, AACE). LDLcolesterolul poate fi determinat direct sau estimat prin formula Friedewald, dacă trigliceridele nu sunt crescute (peste 400 mg/dl).

HDLc este factor de risc independent şi este utilizat în algoritmul de calcul al riscului cardiovascular (HeartScore, ASCVD Risk Estimator Plus, Framingham Risk Score, QRISK, UKPDS Risk Engine).

Trigliceridele sunt incluse în profilul lipidic standard şi au importanţă crescută la pacienţii cu dezechilibru metabolic important, insulinorezistenţă, obezitate abdominală, sindrom metabolic.

Non-HDLc este util în evaluarea riscului cardiovascular, în special la pacienţii cu hipertrigliceridemie, obezitate sau LDLc foarte scăzut şi ar trebui utilizat ca o ţintă secundară atunci când obiectivul de reducere a LDLc este atins; este utilizat în algoritmul de evaluare a riscului cardiovascular NICE sau QRISK2 (ESC/EAS, AACE). Non-HDLc este calculat cu uşurinţă prin scăderea HDLc din colesterolul total. Non-HDLc este folosit ca o estimare a cantităţii totale de lipoproteine aterogene în plasmă.

Apolipoproteina B (ApoB) este recomandată pentru evaluarea riscului cardiovascular la pacienţii cu sindrom metabolic, hipertrigliceridemie, obezitate şi LDLc foarte scăzut. Dacă este disponibilă, poate fi folosită la aceşti pacienţi ca alternativă la LDLc, ca măsură primară pentru screening, diagnostic şi management (ESC/EAS, AACE).

Lipoproteina (a) ar trebui evaluată cel puţin o dată în viaţă la adult, pentru a identifica persoanele cu nivel foarte înalt; persoanele cu LP(a) peste 180 mg/dl au un risc de boală aterosclerotică cardiovasculară (ASCVD) similar celor cu hipercolesterolemie familială forma heterozigotă (HeFH) (ESC/EAS). LP(a) poate fi evaluată la pacienţii cu istoric familial de boală cardiovasculară prematură şi este utilă pentru reclasificarea subiecţilor la limită între risc moderat şi crescut (ESC/ESA).

La acestea, se pot adăuga Apolipoproteina A1 (ApoA1), Apolipoproteina CIII, determinarea raportul apoB/apoA1, raportul non-HDLc/HDLc, raportul colesterol total/HDLc, utile pentru estimarea riscului, dar nu pentru diagnostic sau ca ţinte terapeutice.

Ţinte terapeutice utilizate în ghiduri

Reducerea LDLc reprezintă principala ţintă terapeutică, asociindu-se cu reducerea riscului cardiovascular atât în DZ tip 2, cât şi în DZ tip 1. Reducerea LDLc cu 40 mg/dl duce la o scădere cu 23% a evenimentelor majore vasculare şi cu 9% a mortalităţii generale (7, 8).

Ţintele secundare de tratament la pacientul diabetic sunt non-HDLc (obiectivul pentru non-HDLc este format din obiectivul de LDLc plus 30 mg/dl) şi apoB; acestea se utilizează dacă pacientul asociază sindrom metabolic, hipertrigliceridemie, obezitate, LDLc foarte scăzut. Chiar dacă nivelul scăzut al HDLc se asociază cu mai multe evenimente cardiovasculare, din trialurile clinice nu au rezultat ţinte pentru HDLc şi triglyceride (9).

Vom face referire în continuare la principalele ghiduri publicate în anul 2019 ce includ dislipidemia în DZ.

Conform ghidului Societăţii Europene de Cardiologie (ESC), al Asociaţiei Europene pentru Studiul Diabetului (EASD) şi al Societăţii Europene de Ateroscleroză (EAS), pacienţii cu DZ pot fi încadraţi în funcţie de vârstă, vechimea diabetului, prezenţa factorilor de risc pentru boala aterosclerotică (hipertensiune arterială, dislipidemie, fumat, obezitate), prezenţa bolii cardiovasculare şi a afectării organelor ţintă (proteinurie, eRFG sub 30 ml/min/1,73 m^2, hipertrofie ventriculară stângă, retinopatie) în trei categorii de risc (risc moderat, crescut şi foarte crescut) (9, 10). Ţintele terapeutice în funcţie de riscul cardiovascular sunt evidenţiate în Tabelul 5.3.

Tabelul 5.3. Ţintele lipidice pentru pacienţii cu DZ tip 2 în funcţie de categoria de risc (adaptat după ESC/EASD, ESC/ESA, 2019) (9, 10)

Grup de risc cardiovascular	LDLc (mg/dl)	Non HDLc (mg/dl)	ApoB (mg/dl)	TG (mg/dl)
Risc foarte înalt, în prevenţia primară sau secundară • DZ şi boală cardiovasculară prezentă sau cu afectarea organelor ţintă (proteinurie, RFGe sub 30 ml/min/1,73 m^2, hipertrofie ventriculară stângă, retinopatie) sau ≥ 3 factori majori de risc (vârstă, hipertensiune arterială, dislipidemie, fumat, obezitate) • DZ tip 1 cu debut precoce (1 - 10 ani) şi durată peste 20 de ani	Reducerea valorii de bază a LDLc cu ≥ 50% **şi** o ţintă a LDLc < 55 mg/dl	< 85	< 65	< 150
La pacienţii cu ASCVD ce au al doilea eveniment cardiovascular în următorii 2 ani, pe doza maxim tolerată de statină	< 40			
Risc înalt • DZ cu vechime mai mare de 10 ani fără afectarea organelor ţintă plus oricare alt factor de risc asociat	Reducerea valorii de bază a LDLc cu ≥ 50% **şi** o ţintă a LDLc < 70 mg/dl	< 100	< 80	
Risc moderat • Pacienţii tineri (DZ tip 1 cu vârsta < 35 de ani sau DZ tip 2 cu vârsta < 50 ani) cu durata DZ sub 10 ani şi fără alţi factori de risc	< 100	< 130	< 100	

ASCVD = boală cardiovasculară aterosclerotică

Conform Asociaţiei Americane a Endocrinologilor Clinicieni *(*AACE), pacienţii cu diabet şi fără alţi factori de risc cardiovascular sunt încadraţi în categoria de risc crescut, iar dacă există unul sau mai mulţi factori de risc suplimentari se încadrează la categoria de risc foarte crescut. Pacienţii cu DZ tip 2 şi un eveniment ASCVD ("ASCVD clinic" recunoscut) sau boală renală cronică stadiul 3 sau 4 sunt clasificaţi ca având risc extrem (Tabelul 5.4) (11).

Tabelul 5.4. Ţintele lipidice pentru pacienţii cu DZ tip 2 sau factori de risc pentru DZ tip 2 (adaptat după AACE 2019 şi 2017) (11, 12)

Categorie de risc/decriere (Erată G&G: descriere)/risc cardiovascular pe 10 ani[a])	LDLc (mg/dl)	Non-HDLc (mg/dl)*)	ApoB (mg/dl)
Risc extrem - Progresia ASCVD după atingerea ţintei pentru LDLc < 70 mg/dl - Boală cardiovasculară diagnosticată la pacienţii cu DZ, BCR stadiul 3 - 4, sau HeFH - Istoric de ASCVD prematură (< 55 de ani, la bărbaţi, < 65 de ani, la femei)	< 55	< 80	< 70
Risc foarte crescut - SCA sau spitalizare recentă pentru SCA; boală coronariană, carotidiană sau periferică; - DZ sau BCR stadiul 3 - 4 cu unul sau mai mulţi factori de risc pentru BCV; - HeFH	< 70	< 100	< 80
Risc crescut ≥ 2 factori de risc şi riscul estimat pe 10 ani >10% sau echivalent de risc pentru boala coronariană[b]), incluzând DZ sau BCR stadiul 3 - 4 fără alţi factori de risc)	< 100	< 130	< 90
Risc moderat ≥ 2 factori de risc şi riscul estimat pe 10 ani < 10%	< 130	< 160	NR
Risc scăzut ≤ 1 factor de risc	< 160	< 190	NR

[a]) Riscul cardiovascular a fost estimat utilizând scorul Framingham, [b]) Diabet zaharat, boală arterială periferică, anevrismul aortei abdominale, ateroscleroza carotidiană, *) Obiectivul pentru non-HDLc este format din obiectivul de LDLc plus 30 mg/dl, ASCVD = boală cardiovasculară aterosclerotică; BCR = boală cronică de rinichi; HeFH = hipercolesterolemie familială formă heterozigotă; SCA = sindrom coronarian acut; BCV = boală cardiovasculară; NR = nu se recomandă

În ghidul Asociaţiei Americane a Inimii (AHA)/Colegiului American de Cardiologie (ACC), diabetul a fost definit ca o afecţiune cu risc crescut pentru boală cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD) (13). În plus, au fost descrişi factori asociaţi diabetului ce cresc riscul: durata crescută (≥ 10 ani de DZ tip 2, ≥ 20 ani de DZ tip 1); raportul albumină/creatinină urinară ≥ 30 mg/g; RFGe < 60 ml/min/1,73 m^2; retinopatia diabetică; neuropatia diabetică; indice gleznă braţ < 0,9 (13). Se fac recomandări privind prevenţia primară şi secundară a bolii cardiovasculare la pacientul cu DZ (13).

Ghidul Asociaţiei Americane de Diabet (ADA) recomandă tratamentul dislipidemiei în funcţie de vârstă, riscul cardiovascular estimat pe 10 ani (http://tools.acc.org/ASCVDRisk- Estimator-Plus) şi prezenţa ASCVD (14, 15).

Recomandările ghidurilor pentru managementul dislipidemiei la pacienţii cu DZ

Schimbările terapeutice în stilul de viaţă

Optimizarea stiului (Erată G&G: stilului) de viaţă joacă un rol important în prevenţia bolilor cardiovasculare. Menţinerea unei greutăţi optime (indice de masă corporală de 20 - 25 kg/m^2, circumferinţa abdominală < 94 cm, la bărbaţi şi < 80 cm, la femei) prin adoptarea unui pattern

alimentar sănătos (dieta mediteraneană, dieta de intervenţie pentru stoparea hipertensiunii - Dietary Approach to Stop Hypertension, DASH); la persoanele ce asociază exces ponderal sau obezitate, reducerea aportului caloric cu 300 - 500 kcal/zi determină o scădere a greutăţii cu 5 - 10% şi are efect favorabil pe reducerea factorilor de risc cardiovascular (9).

Recomandările privind activitatea fizică sunt de minimum 30 minute/zi de exerciţiu fizic aerob de intensitate moderată şi creşterea structurată a exerciţiului fizic. Beneficiile asociate efortului fizic sunt îmbunătăţirea profilului lipidic (creşte raportul HDLc/colesterol total, scad trigliceridele), reducerea tensiunii arteriale, scădere ponderală şi reducerea grăsimii viscerale.

Din totalul energetic zilnic, lipidele vor reprezenta 25 - 30%, dintre care acizii graşi saturaţi nu trebuie să depăşească 7%, acizi graşi trans în cantitate cât mai mică, iar restul proporţiei de lipide trebuie asigurat de acizii graşi mononesaturaţi şi polinesaturaţi (omega 3 şi omega 6). Suplimentarea dietei cu acizi graşi omega 3 (2 - 4 g/zi) determină scăderea valorilor trigliceridelor plasmatice cu 26%, respectiv 31% (9).

Cantitatea recomandată de glucide din dietă variază între 45 şi 55% din totalul caloric (9). Un rol important în reducerea colesterolului seric îl au fibre alimentare, în special cele solubile; aportul optim este de 20 g/1000 kcal (15) sau 30 - 45 g/zi, cu 7 - 13 g/zi fibre solubile (9). Principalele surse alimentare vor fi reprezentate de cereale integrale, fructe şi legume, iar zaharurile adăugate trebuie să nu depăşească 10% din aportul energetic total. Suplimentarea dietei cu fitosteroli (2 g/zi) se asociază cu reducerea colesterolului total şi a LDLc (9).

Reducerea colesterolului total şi LDLc (între 5 şi 10%) poate fi obţinută prin: evitarea grăsimilor trans, reducerea consumului de acizi graşi saturaţi, creşterea consumului de fibre, reducerea greutăţii, utilizarea suplimentelor obţinute din orez roşu, într-o măsură mai mică (sub 5%) reducerea aportului alimentar de colesterol (sub 300 mg/zi) şi creşterea activităţii fizice (9).

Reducerea lipoproteinelor bogate în trigliceride poate fi realizată prin reducerea consumului de alcool (10%), creşterea activităţii fizice, scăderea aportului de mono- şi dizaharide, suplimentarea dietei cu acizi graşi omega 3 şi reducerea greutăţii corporale (9).

Creşterea HDLc se realizează prin activitate fizică susţinută, evitarea acizilor graşi trans, reducerea greutăţii corporale, reducerea aportului de glucide şi înlocuirea acestora cu acizi graşi nesaturaţi, consum moderat de alcool, precum şi renunţarea la fumat (9).

Tratamentul hipolipemiant

La pacienţii cu DZ, tratamentul cu statine a fost asociat cu prevenţia primară şi secundară a evenimentelor cardiovasculare aterosclerotice şi reducerea mortalităţii coronariene (14). Rezultatelor studiilor observaţionale şi randomizate de tip Mendelian au determinat schimbări privind tratamentul dislipidemiei şi ţintelor terapeutice, LDLc reprezentând ţinta primară a tratamentului. Ţintele terapeutice pentru LDLc la pacienţii cu DZ sunt prezentate în Tabelele 5.3 şi 5.4.

O reprezentare schematică a managementului bazată pe riscul cardiovascular total în funcţie de valoarea LDLc este propusă de ghidul Societăţii Europene de Cardiologie şi este redată în Figura 5.1 (9).

Intensitatea tratamentului cu statine trebuie adaptată categoriei de risc; regimul intensiv cu statine (atorvastatină 40 - 80 mg/zi sau rosuvastatină 20 - 40 mg/zi) determină scăderea LDLc cu $\geq$ 50%, iar regimul moderat (atorvastatină 10 - 20 mg/zi, rosuvastatină 5 - 10 mg/zi, simvastatină 20 - 40 mg/zi, pravastatină 40 - 80 mg/zi, lovastatină 40 mg/zi, fluvastatină XL 80 mg/zi, pitavastatină 2 - 4 mg/zi) reducerea cu 30 - 50% a LDLc (16).

Indicaţiile tratamentului cu statină în funcţie de intensitatea reducerii LDLc în prevenţia primară şi secundară conform ghidurilor AHA/ACC/ADA sunt prezentate în Tabelul 5.5.

	Risc CV total (SCORE) %	Valori ale LDLc				
		< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	55 - 70 mg/dl (1,4 - 1,8 mmol/l)	70 - 100 mg/dl (1,8 - 2,6 mmol/l)	100 - 116 mg/dl (2,6 - 3 mmol/l)	116 (3 -
Prevenţie primară	**Risc scăzut (< 1)**	**OSV**				**Dac ine în med**
	Risc moderat (≥ 1, dar < 5)	**OSV**			**Dacă măsurile de ineficiente, se ia în c terapia medicam**	
	Risc înalt (≥ 5, dar < 10)	**OSV**		**Dacă măsurile de OSV sunt ineficiente, se ia în considerare terapia medicamentoasă**	**OSV +**	
	Risc foarte înalt (≥ 10)	**OSV**	**Dacă măsurile de OSV sunt ineficiente, se ia în considerare terapia medicamentoasă**	**OSV + terapia me**		
Prevenţie secundară	**Risc foarte înalt**	**Dacă măsurile de OSV sunt ineficiente, se ia în considerare terapia medicamentoasă**	**OSV + terapia medicament**			

Figura 5.1. Strategii de intervenţie bazate pe riscul cardiovascular total şi pe valoarea

Tabelul 5.5. Indicaţii ale tratamentului cu statină în funcţie de intensitatea reducerii LDLc în prevenţia primară şi secundară conform ghidurilor AHA/ACC/ADA (13)

Intensitatea tratamentului	Indicaţii
Intensitate moderată (reduce LDLc în medie cu 30 - 50%)	În prevenţia primară la adulţii cu vârstă de 20 - 39 de ani, cu evoluţie prelungită a diabetului (> 10 ani DZ tip 2, > 20 de ani DZ tip 1) sau cu afecţiuni ce cresc riscul (albuminuria ≥ 30 mg/g creatinină, RFGe < 60 ml/min/1,73 m^2, retinopatie diabetică, neuropatia, IGB < 0,9)

Atorvastatină 10 - 20 mg/zi Rosuvastatină 5 - 10 mg/zi Simvastatină 20 - 40 mg/zi Pravastatină 40 - 80 mg/zi Lovastatină 40 mg/zi Fluvastatină XL 80 mg/zi Pitavastatină 2 - 4 mg/zi	În prevenţie primară la adulţii cu diabet cu vârsta de 40 - 75 de ani, indiferent de riscul estimat la 10 ani În prevenţie primară la adulţii cu diabet cu vârsta > 75 de ani fără factori de risc În prevenţie secundară la adulţii cu diabet cu vârsta > 75 de ani cu ASCVD În prevenţie secundară la adulţii cu diabet ce nu pot tolera doza maximă
Intensitate crescută (reduce LDLc în medie cu 30 - 50%) Atorvastatină 40 - 80 mg/zi Rosuvastatină 20 - 40 mg/zi	În prevenţie primară la pacienţii cu diabet şi multipli factori de risc În prevenţie primară la pacienţii cu diabet şi risc de boală aterosclerotică cardiovasculară la 10 ani ≥ 20% În prevenţie primară la pacienţii cu diabet şi hipercolesterolemie (LDLc ≥ 190 mg/dl) În prevenţie secundară la adulţii cu diabet cu vârsta de 40 - 75 de ani cu ASCVD

IGB = indice gleznă-braţ; ASCVD = boală cardiovasculară aterosclerotică

În ghidul ADA, pentru **toţi pacienţii** cu DZ şi ASCVD sau cu risc estimat pentru ASCVD >20% se indică optimizarea stilului de viaţă (OSV) şi tratament cu statină de intensitate crescută (evidenţă A) (14, 15)..

Pentru pacienţii cu diabet cu **vârsta sub 40 de ani** ce asociază factori de risc pentru ASCVD se indică optimizarea stilului de viaţă şi tratament cu statină de intensitate moderată (evidenţă C).

Pentru pacienţii cu DZ cu **vârsta între 40 şi 75 de ani** (evidenţă A) şi **>75 de ani** (evidenţă B) **fără** factori de risc pentru ASCVD se indică OVS şi tratament cu statină de intensitate moderată (14, 15)..

Pentru pacienţii diabetici cu vârstă **între 40 şi 75 de ani** cu multipli factori de risc pentru ASCVD se indică OVS şi tratament cu doze crescute de statină (evidenţă C) (14, 15).

La pacienţii diabetici cu ASCVD, dacă LDLc este ≥ 70 mg/dl pe doza maximă tolerată de statină se poate lua în considerare adăugarea de ezetimibe sau inhibitor PCSK9 (14, 15).

În ghidul ACC/AHA, la adulţii cu vârstă cuprinsă între 20 şi 39 de ani şi factori asociaţi diabetului ce cresc riscul se indică iniţierea tratamentului cu statină (13).

La adulţi cu vârstă cuprinsă între 40 şi 75 de ani cu diabet, indiferent de riscul cardiovascular calculat pe 10 ani se iniţiază tratament cu statină de intensitate moderată.

La adulţii cu DZ cu ASCVD sau cu mai mulţi factori de risc pentru ASCVD se indică tratament cu statină de intensitate crescută (determină scăderea LDLc cu ≥ 50%) (13).

La adulţii peste 75 de ani, iniţierea tratamentului cu statină se va face ţinând cont de raportul risc/beneficiu, iar dacă deja utilizează o statină se recomandă continuarea tratamentului (13).

Conform ghidurilor ESC/EASD şi ESC/EAS, la pacienţii cu DZ şi LDLc crescut, tratamentul cu statine reprezintă prima linie terapeutică; intensitatea tratamentului este stabilită pe baza profilului de risc cardiovascular şi a nivelurilor ţintă recomandate pentru LDLc (Figura 5.1) (9, 10). O proporţie mare de pacienţi cu diabet au risc cardiovascular înalt sau foarte înalt şi necesită statină în regim intensiv.

Dacă ţinta pentru LDLc nu este atinsă, combinaţia statinei cu ezetimib ar trebui luată în considerare (10). La pacienţii cu risc foarte crescut şi LDLc persistent crescut aflaţi pe doză maximă tolerată de statină plus ezetimib sau la pacienţii cu intoleranţă la statină se recomandă

inhibitorii de PCSK9 (10). Intensificarea terapiei cu statine ar trebui luată în considerare înainte de introducerea combinaţiilor terapeutice (10).

Statinele sunt recomandate pacienţilor cu DZ tip 1 aflaţi la risc înalt şi foarte înalt, indiferent de valoarea LDLc (10).

Terapia cu statine nu este recomandată femeilor cu diabet care îşi doresc o sarcină sau care nu folosesc măsuri contraceptive eficiente deoarece inhibă migrarea celulelor germinale în timpul dezvoltării embrionare (10).

1. Statinele

Statinele reduc sinteza colesterolului la nivelul ficatului prin inhibarea competitivă şi reversibilă a HMG-CoA; suplimentar, induc expresia crescută a receptorilor pentru LDL la suprafaţa hepatocitelor, rezultând reducerea plasmatică a LDLc şi a altor lipoproteine ce conţin apoB. Intensitatea reducerii LDLc este dependentă de doză şi variază între 25 şi 60%, trigliceridele serice scad cu 10 - 20%, iar HDLc creşte cu 1 - 10% (9).

Statinele conferă cardioprotecţie şi printr-o serie de efecte pleiotrope precum efectul antiinflamator, imunomodulator, antitrombotic, stabilizator al plăcii de aterom, inhibitor al proliferării musculaturii netede vasculare (9). Datele provenite dintr-o meta-analiză ce a inclus peste 170.000 de participanţi şi peste 26 de studii clinice randomizate au evidenţiat că o scădere a LDLc cu 1 mmol/l (~ 40 mg/dl) asociază o reducere a evenimentelor majore vasculare cu 22%, a evenimentelor coronariene majore cu 23%, a mortalităţi totale cu 10% (9, 17).

Efecte adverse asociate tratamentului cu statină

Simptomele musculare asociate tratamentului cu statină sunt raportate într-un procent de 10 - 15%. Cea mai severă formă de miopatie, rabdomioliza, cu creşterea creatinkinazei ≥ 10 ori a fost raportată la 1 - 3/100.000 pacienţi pe an. Creşterea ALT (alaninaminotransferazei) a fost observată la 0,5 - 2% dintre pacienţi. Nu există date care să susţină relaţia dintre tratamentul cu statine şi boala Alzheimer.

2. Inhibitori ai absorbţiei colesterolului

Ezetimib inhibă absorbţia colesterolului la nivelul vilozităţilor intestinale prin interacţiune cu proteina Niemann-Pick C-1 Like 1 (NPC1L1). Studiul IMPROVE-IT a demonstrat o reducere suplimentară a riscului cardiovascular prin asocierea ezetimib (10 mg) la o doză moderată de statină (40 mg Simvastatin). În monoterapie, ezetimibul reduce LDLc cu 15 - 22%, trigliceridele cu 8% iar HDLc creşte cu 3%; adăugarea la statină reduce suplimentar LDLc cu 21 - 27% (9). Noile ghiduri recomandă ezetimibul la pacienţii necontrolaţi adecvat sub tratament maximal cu statină sau dacă există evenimente adverse/contraindicaţii la statine.

3. Inhibitorii de proprotein-convertază-subtilisin/kexin 9 (PCSK9)

La nivel hepatic, proteina PCSK9 are rol în degradarea receptorilor LDLc. Fiziologic, LDLc se leagă de receptorul LDL; complexul format este internalizat în cadrul unei vezicule de endocitoză care intracelular eliberează colesterolul, iar receptorul este transportat prin vezicule de reciclare la suprafaţa celulei. Dacă PCSK9 se leagă de receptorul LDL, acesta este internalizat, apoi direcţionat şi degradat în lizozomi. Creşterea concentraţiei sau activităţii plasmatice a PCSK9 prin creşterea catabolismului lizozomal reduce expresia receptorului LDL. În acest moment, anticorpii monoclonali inhibitori ai PCSK9 aprobaţi şi utilizaţi sunt alirocumab şi evolocumab. Alirocumab şi evolocumab previn legarea PCSK9 de receptorii LDL prezenţi la suprafaţa hepatocitelor, împiedicând astfel degradarea lor. Creşterea numărului de receptori de LDL la nivelul hepatocitelor se asociază cu o scădere a nivelurilor serice ale LDLc.

Inhibitorii PCSK9 reduc semnificativ LDLc dependent de doză, în medie cu 60%, trigliceridele cu 26%, iar HDLc creşte cu 9%; asociaţi unui regim intensiv sau maxim tolerat de

statină, reducerea LDLc este de 46 - 76% (9). Inhibitorii PCSK9 se administrează subcutanat o dată la 2 săptămâni sau lunar. Cele mai frecvente efecte adverse au fost reacţiile la locul administrării (prurit) şi simptomele pseudogripale (9).

Inhibitorii PCSK9 sunt indicaţi la pacienţii cu risc cardiovascular foarte înalt trataţi cu statină în doză maxim tolerată cu/sau fără ezetimib, care necesită o scădere suplimentară a LDLc sau la pacienţii cu intoleranţă la statine (10).

4. Sechestranţii acizilor biliari

Colestiramina 24 g, colestipol 20 g, colesevelam 4,5 g determină o reducere cu 18 - 25% a LDLc, fără efect pe HDLc, cu creşterea trigliceridelor secundar creşterii secreţiei de VLDL (9).

5. Fibraţii

Fibraţii sunt agonişti ai PPARα (receptorul activator al proliferării peroxizomale α) ce influenţează transcripţia genelor implicate în metabolismul lipidelor. Fibraţii inhibă sinteza hepatică a trigliceridelor şi modifică compoziţia în apolipoproteine a VLDL. Reduc în medie trigliceridele cu 50%, LDLc cu 20% şi cresc HDLc cu ≤ 20% (9).

6. Inhibitoriii (Erată G&G: Inhibitorii) sintezei apolipoproteinei B100

Mipomersen este un oligonucleotid antisens ce se leagă de ARNm al apolipoproteinei B100, reducând sinteza acesteia. Este indicat pentru reducerea LDLc la pacienţii cu hipercolesterolemie familială forma homozigotă. Este aprobat pentru utilizare în S.U.A, dar nu şi în Europa (9). Mipomersen este contraindicat în sarcină (9).

7. Inhibitori ai transferului microzomal al trigliceridelor

Lomitapid inhibă proteina microzomală de transfer a trigliceridelor şi fosfolipidelor de la nivelul reticulului endoplasmic la ApoB. Lomitapid este indicat în hipercolesterolemia familială forma homozigotă, în asociere cu doza maximă tolerată de statine şi reduce LDLc cu 40 - 50% (18). Lomitapid este contraindicat în sarcină.

Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea răspunsului la tratament se realizează la 4 - 12 săptămâni de la iniţiere; reevaluarea standard se realizează iniţial la 3 luni, iar apoi la 6 - 12 luni; aceste intervale sunt stabilite în funcţie de particularităţile clinico-biologice şi de ţintele stabilite. Enzimele hepatice şi musculare vor fi evaluate la 4 - 12 săptămâni după iniţiere. Dacă nivelul ALT este < 3 ori limita superioară a normalului, se continuă tratamentul, dar cu reevaluare la 4 - 6 săptămâni. Dacă ALT > 3 ori limita superioară a normalului, se întrerupe tratamentul şi va fi reluat cu o altă statină după 4 - 6 săptămâni. Monitorizarea de rutină a creatinkinazei nu este necesară. Se verifică în cazul în care pacientul acuză mialgii.

Situaţii speciale

Hipertrigliceridemia

Hipertrigliceridemia (HTG) este o afecţiune frecventă, datele din Third National Health and Nutrition Survey (NHANES III) susţinând o prevalenţă de aproximativ 35% la bărbaţi şi de 25% la femei. Din punct de vedere clinic prezenţă hipertrigliceridemiei (peste 500 mg/dl) este asociată cu un risc crescut de pancreatită acută. În plus, în studiile epidemiologice şi intervenţionale HTG este corelată cu creşterea riscului bolilor cardiovasculare.

Clasificările actuale ale severităţii hipertrigliceridemiilor nu sunt unitare în ghidurile diverselor societăţi medicale.

În acord cu Ghidul AHA/ACC din 2018, nivelul normal al trigliceridelor este sub 150 mg/dl, de graniţă, între 150 şi 199 mg/dl, crescut la valori de 200 - 499 mg/dl, foarte crescut, la valori peste 500 mg/dl.

Ghidul ESC din 2016, utilizează o altă clasificare, şi anume: forma uşoară cu valori între 150 şi 499 mg/dl, moderată, la valori de 500 - 886 mg/dl şi severă, la valori peste 886 mg/dl (10 mmol/l) (19).

HTG poate să fie primară (disbetalipoproteinemia familială, hiperlipemia combinată familială, deficitul de LPL, deficit de Apo CII, hiperexpresia Apo CIII) sau secundară (DZ dezechilibrat, consum de alcool în exces, obezitate, sarcină, hipotiroidism, sindrom nefrotic, lupus eritematos sistemic, medicamente - estrogen, tamoxifen, glucocorticoizi, betablocanţi).

Terapia farmacologică adresată HTG include statine, fibraţi, inhibitori de PCSK9 şi acizi graşi polinesaturaţi omega 3 (icosapent etil - Vascepa - 4 g/zi sau esterii etilici ai acidului omega 3 - Omacor - 2 - 4 g/zi) (9).

Tratamentul depinde de valorile trigliceridelor. Astfel, la valori sub 500 mg/dl, se recomandă intensificarea stilului de viaţă cu scădere în greutate pentru pacienţii cu exces ponderal sau obezitate, creşterea gradului activităţii fizice, evitarea dulciurilor concentrate şi a alcoolului, precum şi optimizarea controlului glicemic.

La pacienţii cu valori mai mari (500 - 886 mg/dl), terapia medical nutriţională se bazează pe reducerea alimentelor bogate în glucide, cu indice glicemic crescut şi bogate în fructoză şi creşterea aportului de peşte bogat în acizi graşi omega 3. Dacă aceşti pacienţi asociază şi risc cardiovascular crescut sau foarte crescut, se iniţiază tratament cu statină de intensitate moderată sau crescută. Tratamentul cu atorvastatin 80 mg/zi sau rosuvastatin 20 mg/zi determină reducerea trigliceridelor cu 43 - 44% (20, 21). Dacă trigliceridele se menţin crescute se adaugă acizi graşi omega 3.

La pacienţii cu risc de pancreatită acută (valori peste 886 mg/dl) este esenţială restricţia aportului de lipide la 25 - 40 g/zi (15% din aportul energetic total) pentru a reduce riscul de pancreatită acută (22). Dietele restrictive ce determină scădere ponderală importantă ar trebui evitate în această etapă (22). Consumul de alcool este interzis. La aceşti pacienţi se iniţiază tratament cu fibraţi şi/sau acizi graşi polinesaturaţi omega 3. Dacă riscul cardiovascular este crescut sau foarte crescut se adaugă şi statină (Tabelul 5.5). Acizii graşi polinesaturaţi omega 3, acidul eicosapentaenoic şi acidul docosahexaenoic se pot folosi în doze de 2 - 4 g/zi în tratamentul HTG (9).

Răspunsul la fibraţi este în maxim 6 - 8 săpămâni (Erată G&G: săptămâni), iar pentru acizii graşi omega 3 în 2 săptămâni. La 6 - 8 săpămâni (Erată G&G: săptămâni) se indică monitorizarea eficienţei şi siguranţei tratamentului.

Dintre fibraţi se preferă fenofibratul, deoarece gemfibrozilul determină mai frecvent miopatie. Asocierea statinei cu fibraţii nu este recomandă pentru reducerea riscului cardiovascular.

Hipercolesterolemia familială

Hipercolesterolemia familială forma heterozigotă (HeHF) este o afecţiune relativ frecventă (1/200 - 250 persoane) cauzată de anomalii genetice ale receptorilor hepatici sau tisulari pentru LDL, ale genei apoB sau PCSK9 etc. Forma homozigotă este rară (1/160.000 - 1/300.000), majoritatea dezvoltând boală coronariană înaintea vârstei de 20 de ani. Pentru diagnosticul HeFH pot fi utilizate criteriile din Dutch Lipid Clinic Network ce includ antecedentele familiale de boală coronariană prematură sau modificări clinice (rudă de gradul întâi cu xantoame tendinoase şi/sau arc cornean), antecedente personale patologice (pacient cu boală coronariană prematură (bărbaţi < 55 de ani; femei < 60 de ani), examen clinic sugestiv (xantoame tendinoase, arc cornean sub 45 de ani) şi valoarea crescută a LDLc (9). La aceşti subiecţi. se impune testare genetică şi screening în cascadă.

Concluzii

Evenimentele cardiovasculare pot fi prevenite prin reducerea susţinută a LDLc. Managementul dislipidemiei la pacienţii cu DZ ar trebui să includă medicamente cu efecte dovedite de protecţie cardiovasculară. Tratamentul cu statine a fost asociat cu prevenţia primară şi secundară a evenimentelor cardiovasculare aterosclerotice şi reducerea mortalităţii coronariene. Toţi pacienţii diabetici cu vârstă mai mare de 40 de ani şi cei sub 40 de ani cu multipli factori de risc cardiovascular sau cu afectare de organ ţintă au indicaţie de tratament cu statine pentru prevenţia primară a evenimentelor cardiovasculare. Intensitatea tratamentului se stabileşte în funcţie de profilul de risc cardiovascular, factorii de risc asociaţi şi comorbidităţi. Noul ghid ESC/EASD încadrează majoritatea pacienţilor cu diabet în categoria de risc înalt şi foarte înalt. Pentru pacienţii cu risc foarte înalt, ghidul recomandă scăderea LDLc sub 55 mg/dl şi reducerea cu 50% a nivelului de LDLc faţă de valorile iniţiale. Pentru pacienţii din clasa cu risc înalt, recomadările (Erată G&G: recomandările) cumulative sunt LDLc sub 70 mg/dl şi o reducere cu ≥ 50% a LDLc faţă de valorile bazale.

Bibliografie

1. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. Am Heart J 1985; 110 (5): 1100-1107.
2. Manley SE. U.K. Prospective diabetes study 27: Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. Diabetes Care 1997; 20 (11): 1683-1687.
3. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? Diabetologia 2015; 58 (5): 886-899.
4. Popa S, Mota M, Popa A, et al. Prevalence of dyslipidemia and its association with cardiometabolic factors and kidney function in the adult Romanian population: The PREDATORR study. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev 2019; 13 (1): 596-602.
5. Durrington PN. Hyperlipidaemia. Diagnosis and Management, 3rd ed., Hodder Arnod, 2007.
6. Karimian Pour N, Adeli K. Insulin silences apolipoprotein B mRNA translation by inducing intracellular traffic into cytoplasmic RNA granules. Biochemistry 2011; 50 (32): 6942-6950.
7. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American diabetes association. Diabetes Care 2015; 38 (9): 1777-1803.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008; 371 (9607): 117-125.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111-188.
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255-323.
11. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 executive summary. Endocr Pract 2019; 25(1): 69-100.
12. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of

Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease - Executive Summary. Endocr Pract 2017;. 23 (Suppl 2): 1-87.
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary. Circulation 2019; 139: e1046-e1108.
14. American Diabetes Association. 10, Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes 2019. Diabetes Care 2019; 42: S103-S123.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes 2018; 36(1): 14-37.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019 Abridged for primary care providers. Clin Diabetes 2019; 37: 11-34.
17. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376 (9753): 1670-1681.
18. Cuchel M, Meagher EA, du Toit TH, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyeride (Erată G&G: triglyceride) transfer protein inhibitor in homozygous familial hypercholesterolemia. Lancet 2013; 381(9860): 40-46.
19. Catapanp AL, Graham I, De Backer D, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal 2016; 37 (39): 2999-3058.
20. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. JAMA 1996; 275(2): 128-133.
21. Hunninghake DB, Stein EA, Bays HE, et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia. Coron Artery Dis 2004; 15(2): 115-123.
22. Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. Adv Intern Med 1992; 37: 249-273.

5.2.3. Boala cardiovasculară aterosclerotică

Cristina-Mihaela Lăcătuşu

Asocierea dintre diabetul zaharat (DZ) şi un risc crescut de apariţie a bolii cardiovasculare (BCV) aterosclerotice este cunoscută de o lungă perioadă de timp. Rezultatele numeroaselor studii clinice de anvergură mai mică sau mai mare au fost confirmate relativ recent de o metaanaliză amplă, care a inclus 102 studii clinice randomizate şi a concluzionat că prezenţa DZ se asociază cu un risc dublu de boală coronariană (BC), accident vascular cerebral ischemic şi deces de cauză cardiovasculară (CV) (1). Riscul relativ pentru evenimente vasculare este mai mare la femei, la pacienţii de vârstă mai tânără, cu durată mai lungă de evoluţie a DZ, cu boală renală sau proteinurie (2, 3, 4). Riscul pentru BC începe de la niveluri glicemice sub 126 mg/dl (7 mmol/l) şi creşte progresiv odată cu accentuarea hiperglicemiei. Persoanele cu prediabet şi care nu au semne clinice de BCV nu asociază în mod obligatoriu un risc cardiovascular (RCV) crescut, dar necesită evaluarea acestuia prin metodele aplicabile în populaţia generală (4).

Nivelul RCV întâlnit la o persoană cu DZ poate face parte dintr-una dintre următoarele trei **categorii**, în funcţie de totalitatea factorilor specifici de risc prezenţi (4, 5):

1. ***RCV foarte înalt*** (risc de deces de cauză CV la 10 ani de peste 10%): persoane cu DZ şi BCV clinic manifestă, persoane cu DZ şi cu afectarea organelor ţintă (proteinurie, RFGe < 30 ml/min/1,73 m^2, hipertrofie ventriculară stângă sau retinopatie), persoane cu DZ şi cu minim 3 factori majori de risc (vârstă, hipertensiune arterială - HTA -, dislipidemie, tabagism cronic, obezitate) asociaţi, persoane cu durata DZ de peste 20 de ani sau persoane cu DZ tip 1 diagnosticat între 0 şi 10 ani şi având în prezent vârsta de minim 40 de ani, mai ales dacă sunt de sex feminin.

2. ***RCV înalt*** (risc de deces de cauză CV la 10 ani de 5 - 10%): persoane cu o durată de evoluţie a DZ ≥ 10 ani, fără afectarea organelor ţintă sau cu un alt factor major de risc asociat.

3. ***RCV moderat*** (risc de deces de cauză CV la 10 ani de 1 - 5%): persoane tinere (DZ tip 1 cu vârsta sub 35 de ani sau DZ tip 2 cu vârsta sub 50 de ani), durată de evoluţie a DZ sub 10 ani şi absenţa altor factori majori de risc.

Pe lângă anamneza şi examenul clinic complet al persoanei cu DZ, următoarele **investigaţii** pot oferi informaţii suplimentare, care au însă o valoare prognostică variabilă de la o situaţie la alta (4, 5):

1. ***Biomarkeri*** precum proteina C reactivă înalt senzitivă, fibrinogenul sau troponina T înalt senzitivă se asociază cu un RCV crescut, însă valoarea lor prognostică este limitată. Unele studii susţin că nivelurile serice ale peptidului natriuretic tip pro-B N-terminal (NTproBNP) pot avea semnificaţie prognostică atât la valori scăzute, cât şi la valori mai ridicate. În general însă, nu este recomandată evaluarea de rutină a biomarkerilor circulanţi pentru stratificarea RCV. Valori de 30 - 299 mg/24 ore ale albuminuriei sunt asociate atât cu un risc crescut de BCV, cât şi de boală cronică de rinichi (BCR), astfel încât evaluarea de rutină a ***microalbuminuriei*** este recomandată pentru identificarea pacienţilor cu risc de dezvoltare a BCR sau cu risc înalt de BCV.

2. ***Electrocardiograma de repaus*** poate detecta un infarct miocardic silenţios, subdenivelări ale segmentului ST, alungirea intervalului QT, o variabilitate scăzută a frecvenţei cardiace; toate aceste modificări se asociază cu un risc crescut de evenimente CV fatale şi/sau non-fatale. Ca urmare, se recomandă efectuarea electrocardiogramei de repaus la toţi pacienţii cu DZ care asociază şi HTA sau suspiciune clinică de BCV. La pacienţii asimptomatici cu DZ, efectuarea ***testului de efort***, asociat eventual cu diverse tehnici imagistice, poate detecta uneori existenţa unor modificări importante de BCV.

3. ***Ecocardiografia*** poate detecta creşterea masei ventriculului stâng, disfuncţie diastolică sau modificări ale cineticii normale a ventriculului stâng; chiar şi la pacienţi asimptomatici cu DZ, aceste modificări se asociază cu un prognostic negativ. ***Ecocardiografia de stres*** permite depistarea modificărilor de ischemie miocardică silenţioasă. Prezenţa plăcilor ateromatoase la ***examinarea Doppler a arterelor carotide*** se asociază cu un risc crescut de evenimente CV la persoanele cu DZ. Această ultimă tehnică de evaluare poate calcula şi ***grosimea intimă-medie***, care nu este însă recomandată în prezent ca metodă de screening pentru stratificarea RCV. Se consideră că existenţa plăcilor ateromatoase la ecografia carotidiană sau femurală modifică nivelul RCV al persoanelor asimptomatice cu DZ. Deşi susţinută de ceva mai puţine dovezi, utilizarea ***tehnicilor computer tomografice*** (CT) sau de ***rezonanţă magnetică nucleară*** (RMN) pentru identificarea plăcilor ateromatoase carotidiene sau femurale poate constitui, de asemenea, un element ce modifică nivelul RCV la persoanele asimptomatice cu DZ aflate la risc moderat sau înalt.

4. ***Scorul de calciu în arterele coronare***, evaluat de obicei cu ajutorul tehnologiilor CT, are în general valori mai mari la pacienţii cu DZ decât la persoane nediabetice de acelaşi sex şi aceeaşi

vârstă, reflectă cu acurateţe riscul de mortalitate, dar nu întotdeauna şi extensia ischemiei. Un scor de calciu ridicat la examinarea CT poate fi considerat ca un element ce modifică nivelul RCV la persoanele asimptomatice cu DZ aflate la risc moderat.

5. ***Angiografia coronariană*** clasică sau prin examinare CT depistează cu acurateţe numărul, localizarea şi severitatea stenozelor coronariene ateromatoase. În limita posibilităţilor tehnice, angiografia coronariană prin examinare CT, alte tehnici imagistice performante (scintigrama miocardică de perfuzie, examinarea de stres prin RMN cardiacă) sau ecocardiografia de stres pot fi utilizate pentru screening-ul BC la persoanele asimptomatice cu DZ, mai ales dacă au un RCV foarte înalt (boală arterială periferică - BAP -, scor coronarian de calciu foarte înalt, proteinurie sau insuficienţă renală).

6. Valori anormale ale ***indicelui gleznă-braţ*** (IGB) se asociază cu un risc crescut de mortalitate atât de orice cauză, cât şi de cauză CV. Din acest motiv, IGB este considerat în prezent un element care poate modifica nivelul de RCV.

Prevenţia BCV la persoanele cu DZ şi prediabet include următoarele măsuri (4):

1. ***Optimizarea stilului de viaţă***, care este considerată esenţială pentru prevenţia DZ şi a complicaţiilor CV ale acestuia. Aceasta include: măsuri de reducere a aportului caloric, în vederea reducerii excesului ponderal; activitate fizică moderată sau intensă, care combină antrenamentul aerobic şi de rezistenţă, pe o durată de minimum 150 minute/săptămână, la toate persoanele cu DZ la care nu există contraindicaţii (comorbidităţi severe sau speranţă de viaţă limitată); eventuala conversie a obiceiurilor alimentare nesănătoase la o alimentaţie de tip mediteraneean; măsuri structurate de sevraj tabagic. Detaliile legate de măsurile de optimizare a stilului de viaţă sunt menţionate în capitolul dedicat acestuia.

2. ***Tratamentul antihiperglicemiant***, condus după ţinte de HbA1c individualizate în funcţie de particularităţile individuale ale fiecărei persoane cu DZ (vârstă, comorbidităţi, durata bolii). Valori ale HbA1c sub 7% sunt asociate cu reducerea riscului pentru complicaţii microvasculare, dar pot fi luate în calcul şi pentru prevenţia complicaţiilor macrovasculare la persoanele cu DZ. Evitarea hipoglicemiilor este recomandată la toţi pacienţii, iar mijloacele uzuale de automonitorizare glicemică sau cele de monitorizare glicemică continuă pot fi luate în considerare pentru a facilita obţinerea unui control glicemic optim. Detaliile legate de clasele actuale de medicaţie antihiperglicemiantă şi de beneficiile lor specifice sunt menţionate în capitolul dedicat acestora.

3. ***Tratamentul antihipertensiv*** şi ***tratamentul hipolipemiant*** sunt conduse conform principiilor descrise în secţiunile anterioare ale acestui capitol.

4. ***Tratamentul antiagregant*** se aplică la pacienţii cu DZ şi BCV simptomatică după aceleaşi principii ca la persoanele nediabetice. Aspirina nu este recomandată ca măsură de profilaxie primară la persoanele cu DZ şi RCV moderat, însă poate fi luată în considerare, în doză de 75 - 100 mg/zi, în cadrul prevenţiei primare a evenimentelor CV la pacienţii cu DZ şi RCV înalt sau foarte înalt la care nu există contraindicaţii evidente. Pentru prevenirea hemoragiilor digestive, tratamentul cronic cu aspirină în doză mică poate fi asociat cu cel cu inhibitori de pompă de protoni (IPP).

5. ***Abordarea multifactorială*** este încă mult prea puţin implementată în îngrijirea persoanelor cu DZ, deşi este dovedit faptul că o reducere combinată a HbA1c, a tensiunii arteriale sistolice şi a lipidelor serice poate reduce cu 75% riscul de apariţie a evenimentelor CV.

Tratamentul BC deja constituite la pacienţii cu DZ include (4):

1. Măsuri de ***evaluare sistematică a statusului glicemic*** la toţi pacienţii cu BC. Controlul glicemic intensiv trebuie însă implementat individualizat, deoarece efectele sale CV favorabile sunt întâlnite mai ales dacă el a fost instituit precoce în cursul evoluţiei DZ.

2. Tratament cu ***inhibitori SGLT2*** (empagliflozin, canagliflozin sau dapagliflozin) sau cu ***agonişti de receptor GLP-1*** (liraglutid, semaglutid sau dulaglutid) la pacienţii cu DZ şi BCV (4, 6) sau cu RCV înalt şi foarte înalt (4), în vederea reducerii evenimentelor CV; în cazul empagliflozinului şi liraglutidului, la această indicaţie se mai adaugă şi cea de reducere a riscului de deces (4). European Society of Cardiology (ESC) recomandă şi luarea în considerare a tratamentului insulinic pentru pacienţii cu sindrom coronarian acut (SCA) şi hiperglicemie de peste 180 mg/dl (10 mmol/l), ţintele glicemice fiind alese în acest caz în funcţie de comorbidităţi (4).

3. Măsuri de ***prevenţie secundară intensivă***, care includ utilizarea tratamentului cu ***IECA*** sau ***BRA***, cu ***betablocante***, cu ***statină*** şi a ***terapiilor antiagregante***. Aspirina se foloseşte în regim de prevenţie secundară în doze de 75 - 160 mg/zi, putând fi înlocuită cu clopidogrel în cazurile de intoleranţă. Asocierea aspirinei cu blocanţi ai receptorilor P2Y12 (ticagrelor sau prasugrel) este indicată timp de 1 an după un SCA, cu posibilitatea prelungirii terapiei antiplachetare duale până la 3 ani la pacienţii fără complicaţii hemoragice majore, precum şi la pacienţii care sunt supuşi unor intervenţii de by-pass aorto-coronarian (BPAC) sau revascularizare coronariană percutanată (RCP). Pacienţii care primesc terapie antiplachetară dual sau anticoagulante orale şi sunt la risc înalt de hemoragie digestivă pot primi concomitent şi tratament cu IPP. Adăugarea pe termen lung a unui al doilea medicament antitrombotic, pe lângă aspirină, trebuie luată în considerare doar la pacienţii fără risc înalt de sângerare.

4. La pacienţii cu DZ şi BC multivasculară, dispoziţie coronariană propice pentru ***revascularizare*** şi risc restrâns de mortalitate perioperatorie, intervenţia de BPAC are rezultate superioare intervenţiilor de RCP.

Tratamentul bolii cerebro-vasculare este condus după aceleaşi principii de tratament conservator, chirurgical sau endovascular ca la persoanele fără DZ (4).

Tratamentul BAP la o persoană cu DZ se bazează pe următoarele principii (4):

1. ***Screening***-ul BAP se face anual, prin evaluare clinică şi/sau măsurarea IGB. O valoare a IGB < 0,9 este ***diagnostică*** pentru BAP, indiferent de simptomele asociate. Dacă simptomele există, este necesară evaluarea prin mijloace mai complexe (examinare Doppler etc.). O valoare a IGB > 1,4 necesită efectuarea indicelui deget-braţ sau examinare Doppler. Aceasta este, de altfel, metoda standard de evaluare a aspectului endovascular şi statusului hemodinamic al axului arterial de la nivelul membrelor inferioare. Dacă este luată în considerare o intervenţie de revascularizare, investigaţiile se completează prin angiografie CT sau RMN. Dacă există acuze sugestive pentru claudicaţie intermitentă, dar valoarea IGB este normală, trebuie luată în considerare efectuarea unui test de efort după care se repetă determinarea IGB. La pacienţii cu ischemie cronică prin leziuni obstructive cu sediu infrapopliteu şi care ameninţă viabilitatea membrului inferior trebuie luată în considerare efectuarea angiografiei înaintea unei intervenţii de revascularizare.

2. La persoanele cu DZ şi ischemie cronică ce ameninţă viabilitatea membrului inferior, riscul de amputaţie se estimează printr-o clasificare ce ia în considerare profunzimea şi extensia plăgii, suprainfecţia şi ischemia (7), iar decizia de ***revascularizare*** trebuie luată de câte ori poate oferi beneficiul de salvare a membrului respectiv.

3. La persoanele cu DZ şi BAP simptomatică se recomandă ***tratament antiagregant*** cronic. Dacă BAP este cronică, simptomatică şi nu se asociază cu un risc înalt de sângerare, se poate lua

în considerare administrarea unei combinaţii de rivaroxaban în doză mică (2,5 mg, de 2 ori/zi) cu aspirină (100 mg/zi).

Bibliografie

1. Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375: 2215-2222.

2. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. Lancet 2018; 392: 477-486.

3. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 1720-1732.

4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2020; 41 (2): 255-323.

5. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019; 00: 178.

6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018; 61(12): 2461-2498.

7. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018; 39: 763-816.

5.2.4. Insuficienţa cardiacă

Mariana Graur

Insuficienţa cardiacă (IC) devine tot mai mult problemă majoră de sănătate publică, cu o prevalenţă de peste 26 de milioane la nivel mondial (1, 2), desemnată din 1997 ca o epidemie emergentă (3, 4). IC este un "sindrom clinic complex care poate rezulta din orice tulburare structurală sau funcţională cardiacă care afectează capacitatea ventriculului de a se umple sau a expulza sânge". Cu alte cuvinte este incapacitatea inimii de a furniza oxigen la o rată proporţională cu cerinţele ţesuturilor, în ciuda presiunii normale de umplere (sau doar cu costul unei presiuni de umplere ridicate) (5, 6, 7).

Au fost propuse mai multe criterii pentru diagnosticarea IC: criteriile Framingham, Boston, Goteborg, criteriile Societăţii Europene de Cardiologie (8, 9), ajungându-se la consens (10).

Terminologia principal utilizată pentru a descrie IC se bazează pe măsurarea fracţiei de ejecţie (FE) a ventriculului stâng (VS) folosind ecocardiografia, o tehnică radionuclid sau rezonanţa magnetică cardiacă. Cu cât este mai severă disfuncţia sistolică, cu atât FE este mai scăzută faţă de valoarea normală (considerată a fi 50%) şi devin mai mari volumele telediastolice şi telesistolice. Studii la pacienţii cu IC cu FE redusă (IC-FER) sau "IC sistolică", adică FE ≤ 40%, arată că doar la aceşti pacienţi s-au dovedit eficiente terapiile utilizate până în prezent. Pacienţii cu o FE între 40 şi 50% reprezintă o "zonă gri" şi au IC cu FE moderat/intermediar scăzută/redusă (IC-FEmR). Diagnosticul de IC cu FE păstrată (ICFEP) este mai dificil decât diagnosticul de IC-FER pentru că este unul de excludere, cum ar fi potenţiale cauze noncardiace ale simptomatologiei. De obicei, aceşti pacienţi nu au un cord dilatat, mulţi prezintă o hipertrofie a pereţilor VS şi o creştere a dimensiunilor atriului stâng (AS). Majoritatea prezintă disfuncţie diastolică, general acceptată drept cauza probabilă a IC la aceşti pacienţi (de aici, termenul de "IC diastolică") (Tabelul 5.6).

Tabelul 5.6. Modalitatea de stabilire a **diagnosticului de IC** (10)

IC-FER: 1. Simptome ± semne*) 2. FEVS < 40%
IC-FEmR: 1. Simptome ± semne 2. FEVS: 40 - 49% 3. Creşterea nivelului peptidului natriuretic Unul dintre criteriile adiţionale: boală de cord relevantă, disfuncţie diastolică
IC-FEP: 1. Simptome ± semne 2. FEVS ≥ 50% 3. Creşterea nivelului peptidului natriuretic Unul dintre criteriile adiţionale: boală de cord relevantă, disfuncţie diastolică

*) Simptome şi semne tipice de IC.

Simptome: dispnee, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, reducerea toleranţei la efort, oboseală, prelungirea timpului de recuperare după exerciţiu, edeme perimaleolare

Semne: creşterea presiunii în jugulare/turgescenţa jugularelor, reflux hepatojugular, ritm de galop, deplasarea vârfului cordului lateral (stânga-jos)

Simptome atipice: tuse nocturnă, wheezing, palpitaţii, scăderea apetitului, senzaţie de balonare, sincope, depresie

Semne atipice: creştere în greutate (> 2 kg/săptămână) caşexie, sufluri cardiace, crepitante la bazele pulmonare, tahicardie, aritmie, hepatomegalie, oligurie, respiraţie Cheyne-Stokes

IC-FER = insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă, IC-FEmR = insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie moderat redusă, IC-FEP = insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie păstrată

Termenul de IC este utilizat pentru a descrie simptomele clasificate anterior conform New York Heart Association (NYHA), clasificare funcţională care încadrează şi pacienţii momentan asimptomatici prin tratament. Un pacient care nu a prezentat niciodată simptomele şi/sau

semnele tipice de IC şi cu FE a VS redusă este descris ca având disfuncţie sistolică a VS asimptomatică.

Despre pacienţii care au IC de mai mult timp se spune ca au IC cronică. Un pacient tratat cu simptome şi semne care au rămas în general neschimbate timp de cel puţin o lună este "stabil". Când starea pacientului cu IC cronică, stabilă se deteriorează, pacientul poate fi descris ca "decompensat", iar acest lucru se poate întâmpla brusc, aducându-l la spital, eveniment cu o importanţă prognostică gravă. IC "de novo" se poate prezenta acut (urmare a infarctului miocardic acut) sau subacut (cardiomiopatie dilatativă). IC decompensată acută a fost definită drept "modificarea treptată sau rapidă a semnelor şi simptomelor de IC care duc la necesitatea de terapie urgentă" (11). Deşi simptomele şi semnele de IC se pot ameliora, disfuncţia cardiacă de bază rămâne cu riscul de "decompensare" recurentă şi spitalizări repetate (12). "IC congestivă" este un termen care este, uneori, utilizat pentru a descrie IC acută sau cronică cu dovezi de suprasarcină de volum. Mulţi sau toţi aceşti termeni pot fi cu exactitate aplicaţi la acelaşi pacient, în momente diferite, în funcţie de stadiul de boală.

Comorbidităţile afectează prognosticul clinic, scad calitatea vieţii, complică managementul pacienţilor cu IC şi cresc costurile (13, 14, 15). Odată cu creşterea prevalenţei diabetului zaharat (DZ) şi a obezităţii (16, 17) se adună tot mai multe dovezi convingătoare privind legătura lor cauzală cu IC, independent de boala coronariană clinică şi de hipertensiunea arterială, chiar dacă mecanismele celulare şi moleculare exacte prin care obezitatea şi DZ au impact asupra funcţiei sistolice şi diastolice a VS nu sunt deplin elucidate (18 - 22). La pacienţii diabetici, IC reprezentă 14% dintre evenimentele cardiovasculare şi se estimează că va afecta mai mult de 22% dintre pacienţii cu DZ tip 2 în medicina primară (23). Pacienţii cu DZ tip 2 prezintă risc de mortalitate prin IC similar celor cu boală coronariană (24). Pentru obezitate, în timp ce eliminarea completă a excesului de greutate ar putea preveni aproape o treime (28%) dintre noile cazuri de IC, reducerea obezităţii/excesului de greutate cu 30% ar putea preveni 8,5% din incidenţa cazurilor de IC (25). Pentru DZ, o reducere relativ modestă, cu 5%, a prevalenţei ar duce la aproximativ 33% mai puţine spitalizări pentru IC la 100.000 de persoane-ani, la caucazieni (22). Prognosticul IC este mai grav la pacienţii cu DZ decât la pacienţii fără DZ (26), supravieţuirea este mai mică (mortalitatea la 5 ani după diagnosticul iniţial este de aproximativ 50%) comparativ cu pacienţi cu unele forme de cancere (27). Spitalizarea pentru IC este un marker de prognostic nefavorabil, cu mortalitate ridicată în spital şi după externare, precum şi cu rate crescute de spitalizări repetate (28, 29). Încă din stadiul de prediabet, substratul metabolic disglicemic este un factor de risc major atât pentru pentru IC-FER, cât şi pentru IC-FEP. Este de aşteptat ca, până în 2020, peste 65% dintre pacienţii spitalizaţi pentru IC să aibă IC-FEP (30, 31). Spitalizarea pentru IC este un marker pentru prognostic sever, cu mortalitate ridicată (12), este scumpă şi ajunge la 60% din costurile asociate managementului IC (32). Invers, pacienţii cu IC au risc de a dezvolta DZ, cel mai probabil legat de o stare de rezistenţă la insulină (33, 34) agravată de severitatea IC şi de utilizarea diureticelor de ansă (35).

Tratamentul IC în DZ

Obiectivele tratamentului pacienţilor cu IC sunt: reducerea simptomelor şi semnelor, prevenirea spitalizărilor şi creşterea supravieţuirii. Tratamentul IC cuprinde terapiile nefarmacologice, farmacologice şi dispozitivele medicale, cu beneficii confirmate în studii controlate, randomizate, incluzând pacienţi cu DZ. Efectele tratamentului sunt concordante la cei cu sau fără DZ (excepţie face aliskirenul) (36).

Orice intervenţie asupra stilului de viaţă privind dieta şi exerciţiul fizic trebuie atent individualizată. Intervenţiile educative nutriţionale pentru a limita aportul de sodiu sunt eficiente

în îmbunătăţirea stării pacientului cu IC. Trebuie subliniat că scăderea greutăţii nu este o ţintă pentru cei cu exces ponderal (paradoxul obezităţii) (37) şi se ţine cont de prezenţa/riscul sarcopeniei (38, 39). Controlul glicemic optim este mediu (HbA1c între 7 şi 8%), mai strâns la cei cu risc mic de hipoglicemie şi cu mai puţine comorbidităţi (40).

Terapia medicamentoasă în IC

Inhibarea căilor neuro-umorale şi a sistemului nervos simpatic este esenţială pentru tratamentul IC. Modularea sistemului natriuretic prin inhibarea enzimei care degradează peptidele natriuretice, cu un inhibitor de neprilizină, s-a dovedit a fi un succes. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) este în centrul fiziopatologiei IC, iar modularea acestuia este esenţială pentru modificarea IC-FER. Studii randomizate controlate au demonstrat că blocada SRAA îmbunătăţeşte morbiditatea şi mortalitatea la pacienţii cu DZ şi IC-FER.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) şi betablocantele sunt indicate la pacienţii simptomatici cu IC-FER şi DZ, pentru a reduce riscul de spitalizare şi de deces (41, 42). Medicaţia IECA trebuie începută cu doză mică şi titrată la doza maximă tolerată (43).

Blocanţii receptorilor de angiotensină II (BRA) sunt indicaţi la pacienţii diabetici cu IC-FER care nu tolerează IECA (44, 45). Există dovezi pentru un efect pozitiv al IECA şi BRA asupra prevenirii DZ (46).

Antagoniştii receptorilor de mineralocorticoizi reduc mortalitatea şi spitalizările la cei cu IC-FER (47, 48). La pacienţii cu DZ, monitorizarea funcţiei renale şi a kaliemiei este obligatorie (49, 50).

Betablocantele sunt eficiente în reducerea deceselor şi a spitalizărilor pentru IC-FER pentru toţi pacienţii cu DZ (42).

Combinaţia fixă dintre *sacubitril* şi *valsartan* este un medicament care conţine un inhibitor al neprilizinei (sacubitril) şi un BRA (valsartan) (51). Sacubitril + valsartan este indicat în locul IECA pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC şi de deces la pacienţii cu IC-FER şi DZ care rămân simptomatici în ciuda tratamentului cu IECA, betablocante şi antagonişti ai receptorilor de mineralocorticoizi (52). Tratamentul cu sacubitril + valsartan a demonstrat eficienţă superioară enalaprilului în reducerea mortalităţii cardiovasculare şi a spitalizării la pacienţii cu IC-FER, dar cu efect mai puţin pronunţat la pacienţii cu DZ, indiferent de nivelul de control glicemic (53). Terapia cu sacubitril + valsartan la diabetici a dus la o reducere mai mare a nivelurilor de HbA1c şi la o rată mai mică de necesitate a iniţierii insulinoterapiei într-o urmărire de peste 3 ani, în comparaţie cu enalapril (54). Există experienţă limitată a terapiei cu sacubitril + valsartan în IC-FEP.

Diureticele previn şi tratează simptomele şi semnele congestiei la pacienţii cu IC (55).

Ivabradina ameliorează prognosticul IC-FER la pacienţii în ritm sinusal, în special în ceea ce priveşte reducerea spitalizării pentru IC şi îmbunătăţirea funcţiei VS (42, 56).

Digoxinul poate reduce riscul de spitalizare la pacienţii cu IC-FER trataţi cu IECA (57).

Terapiile cu dispozitive (defibrilatorul implantabil, terapia de resincronizare cardiacă) au eficienţe şi riscuri similare la pacienţii cu şi fără DZ (58).

Terapia controlului glicemic

Studiile din ultimii 5 ani indică beneficiile cardiovasculare ale medicamentelor antihiperglicemiante la pacienţii cu boală cardiovasculară sau cu risc cardiovascular foarte ridicat. Aceste medicamente au fost incluse în ghiduri cu noi indicaţii. Este vorba despre studii cu co-transportorii 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) - EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE TIMI 58 - şi cu agonişti ai receptorilor GLP-1 - LEADER, SUSTAIN-6, REWIND şi PIONEER 6. Dacă efectele agoniştilor receptorilor GLP-1 sunt, cel mai probabil, legate de

reducerea evenimentelor legate de arterioscleroză, inhibitorii SGLT2 par să reducă evenimentele legate de IC (59).

Două studii recente, DAPA-HF trial (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure) (60) şi EMPA-HEART (Effects of Empagliflozin on Cardiac Structure in Patients With Type 2 Diabetes) (61) aduc inhibitorii de SGLT2 în arsenalul terapeutic al cardiologilor pentru pacienţii cu şi fără DZ.

Metforminul este terapia de primă linie a DZ cu IC, alături de inhibitorii de SGLT2. Metforminul este indicat la pacienţii cu DZ, la cei supraponderali cu DZ tip 2 fără boală cardiovasculară şi cu risc cardiovascular moderat. Metforminul este sigur în toate stadiile IC, cu funcţie renală conservată sau moderat redusă (RFG > 30 ml/min/1,73 m^2) şi duce la un risc mai mic de deces şi spitalizare pentru IC în comparaţie cu insulina şi sulfonilureicele (62). Se pune problema dacă, în toate cazurile, metforminul rămâne prima linie de tratament (63) sau dacă se pot recomanda inhibitori ai SGLT2 la pacienţii cu DZ şi disfuncţie sistolică, pentru a reduce riscul de spitalizare pentru IC.

Inhibitorii SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin sau dapagliflozin) sunt recomandaţi la pacienţii cu DZ tip 2 şi boală cardiovasculară, sau cu risc foarte mare de boală cardiovasculară, pentru a reduce evenimentele cardiovasculare (64, 65, 66). Empagliflozin a redus riscul de spitalizare cu 35% la pacienţii cu şi fără IC anterioară, în timp ce, la pacienţii internaţi pentru IC, a dus la un risc mai mic de deces (64). Canagliflozin a redus în mod semnificativ (cu 32%) riscul de spitalizare pentru IC (66). Dapagliflozin a redus semnificativ efectul combinat al mortalităţii prin boală cardiovasculară şi spitalizarea pentru IC, rezultat determinat în principal de rate mai mici de spitalizare pentru IC (65).

Aceste medicamente au efecte benefice la pacienţii cu obezitate (scădere în greutate), cu hipertensiune arterială (reducerea tensiunii arteriale), cu IC (efect diuretic) şi cu boală renală (efecte renale). Reducerea presiunii venoase, ca urmare a diurezei produse prin utilizarea inhibitorilor de SGLT2, ar putea explica, parţial, beneficiile renale. O creştere a gradientului de tensiune arterială transrenală poate duce la ameliorarea perfuziei renale. Inhibitorii de SGLT2 duc, pe de o parte, la îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu DZ, prin obţinerea unui control glicemic mai bun (mai puţine simptome de hiperglicemice), şi, pe de altă parte, la ameliorarea disfuncţiei cardiace din cadrul cardiomiopatiei diabetice (67).

Agoniştii receptorilor GLP-1 au efect neutru asupra riscului de spitalizare pentru IC în studii randomizate controlate cu placebo, ceea ce sugerează că ar trebui luaţi în considerare la pacienţii cu DZ şi IC (68 - 73). Agoniştii receptorilor de GLP-1 (liraglutid, semaglutid, dulaglutid) sunt recomandaţi la pacienţii cu DZ tip 2 şi boală cardiovasculară sau cu risc foarte ridicat de boală cardiovasculară, pentru a reduce evenimentele cardiovasculare. Liraglutid a dovedit reducerea riscului de deces pacienţii cu risc foarte ridicat de boală cardiovasculară, ceea ce justifică recomandarea sa la aceastpă (Erată G&G: această) categorie de pacienţi (53, 74).

Inhibitorii dipeptidilpeptidazei 4 (DPP4). Sitagliptin şi linagliptin au un efect neutru asupra evenimentelor legate de IC (75, 76). Vildagliptin nu are efect semnificativ asupra FE, dar a dus la o creştere a volumelor VS (77). Saxagliptin a crescut semnificativ riscul de spitalizare pentru IC (78) şi nu este recomandat la pacienţii cu DZ cu IC. Alogliptin nu a fost asociat cu modificări ale spitalizării pentru IC (79).

Sulfonilureicele. Datele privind efectele sulfonilureelor asupra IC sunt inconsistente. Există date care arată că riscul de IC crescut cu ~ 20 - 30% prin utilizarea sulfonilureicelor, comparativ

cu a metforminului (80). Cu toate acestea, în studiile UKPDS şi ADOPT, nu s-a semnalat creşterea cazurilor de IC (81, 82).

Insulina poate fi luată în considerare la pacienţii cu IC-FER (83).

Tiazolidinedionele nu sunt recomandate la pacienţii cu DZ şi IC simptomatică (84).

În loc de concluzii

Există o relaţie bidirecţională între DZ şi IC. Prediabetul şi DZ cresc riscul de IC (atât IC-FER, cât şi IC-FEP), dar şi IC creste riscul de DZ.

Prognosticul pacienţilor care au DZ şi IC este grav, cu risc mare de spitalizări repetate, deces de cauză cardiovasculară şi mortalitate crescută de toate cauzele.

Terapiile cunoscute sunt eficiente doar la cei cu IC-FER, atât la pacienţii cu DZ, cât şi la cei fără această afecţiune.

Ţinta pentru controlul glicemic trebuie individualizată, cu un optim al HbA1c de 7 - 8%.

Tratamentul de primă linie al DZ în IC ar trebui să includă metforminul şi inhibitorii de SGLT2.

Bibliografie

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. Circ Res 2013; 113(6): 646-659.

2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev 2017; 3(1): 7-11.

3. Braunwald E. Shattuck lecture - cardiovascular medicine at the turn of the millennium: Triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med 1997; 337: 1360-1369.

4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al., Subcommittee AHACoEaPSCaSS. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2019; 139(10): e56-e528.

5. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). J Am Coll Cardiol 2005; 46(6): e1-e821.

6. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008; 10(10): 933-989.

7. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: Accf/aha guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. Circulation 2009; 119(14): 1977-2016.

8. Mosterd A, Deckers JW, Hoes AW, et al. Classification of heart failure in population based research: An assessment of six heart failure scores. Eur J Epidemiol 1997; 13: 491-502.

9. Schellenbaum GD, Rea TD, Heckbert SR, et al. Survival associated with two sets of diagnostic criteria for congestive heart failure. Am J Epidemiol 2004; 160: 628-635.

10. Ponikowski P, Voors AA, Ancker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the

special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC European Heart Journal 2016; 37: 2129-2200.

11. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al.International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes. current state and framework for future research. Circulation 2005; 112(25): 3958-3968.

12. Lin AH, Chin JC, Sicignano NM, Evans AM. Repeat hospitalizations predict mortality in patients with heart failure. Milit Med 2017; 182(9): e1932-e1937.

13. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, midrange and preserved ejection fraction. Int J Cardiol 2018; 271: 132-139.

14. Iorio A, Senni M, Barbati G, et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac comorbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. Eur J Heart Fail 2018; 20(9): 1257-1266.

15. Chandra A, Vaduganathan M, Lewis EF, et al. Health-Related Quality of Life in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. JACC Heart Fail 2019; 7(10): 862- 874.

16. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. JAMA 2001; 286(10): 1195-1200.

17. IDF Diabetes Atlas 9th edition, 2019.

18. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26 - year follow-up of participants in the framingham heart study. Circulation 1983; 67: 968-977.

19. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. Circulation 2001; 103: 2668-2673.

20. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors. Diabetes Care 2001; 24: 1614-1619.

21. Loehr LR, Rosamond WD, Poole C, et al. The potentially modifiable burden of incident heart failure due to obesity: The atherosclerosis risk in communities study. Am J Epidemiol 2010; 172: 781-789.

22. Avery CL, Loehr LR, Baggett C, Chang PP, Kucharska-Newton AM, Matsushita K, Rosamond WD, Heiss G. The population burden of heart failure attributable to modifiable risk factors: The aric (atherosclerosis risk in communities) study. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1640-1646.

23. Rungby J, Schou M, Warrer P, Ytte L, Andersen GS. Prevalence of cardiovascular disease and evaluation of standard of care in type 2 diabetes: a nationwide study in primary care. Cardiovasc Endocrinol 2017; 6(4): 145-151.

24. Khan H, Anker SD, Januzzi Jr. JL, et al. Heart Failure Epidemiology in Patients With Diabetes Mellitus Without Coronary Heart Disease Journal of Cardiac Failure 2019; 25(2): 78-86.

25. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and heart failure: Focus on the obesity paradox. Mayo Clin Proc 2017; 92: 266-279.

26. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur Heart J 2008; 29(11): 1377-1385.

27. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. Eur J Heart Fail 2017; 19(9): 1095-1104.
28. Carson PE, Anand IS, Win S, et al. The hospitalization burden and post-hospitalization mortality risk in heart failure with preserved ejection fraction: results from the I-PRESERVE trial (Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction) JACC Heart Fail 2015; 3(6): 429- 441.
29. Nanayakkara S, Patel HC, Kaye DM. Hospitalisation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Clin Med Insights Cardiol 2018; 12: 1179546817751609.
30. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355: 251-259.
31. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2012; 55: 2154-2162.
32. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? Europace. 2011; 13(Suppl 2): ii13-17.
33. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. Diabetes Metab 1997; 23: 213-218.
34. Egstrup M, Kistorp CN, Schou M, et al. Abnormal glucose metabolism is associated with reduced left ventricular contractile reserve and exercise intolerance in patients with chronic heart failure. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013; 14: 349-357.
35. Demant MN, Gislason GH, Kober L, et al. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nation wide cohort study. Diabetologia 2014; 57: 1595-1600.
36. Rosano GMC, Seferovic P, Farmakis D, Filippatos G. Renin inhibition in heart failure and diabetes: the real story. Eur J Heart Fail 2018; 20: 149-151.
37. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, et al. Revisiting the obesity paradox in heart failure: percent body fat as predictor of biomarkers and outcome. Eur J Prev Cardiol 2019; 26 (16): 1751-1759.
38. Abshire M, Xu J, Baptiste D, et al. Nutritional interventions in heart failure: A systematic review of the literature .J Card Fail 2015; 21(12): 989-999.
39. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and precachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr 2010; 29: 154-159.
40. Elder DH, Singh JS, Levin D, et al. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. Eur J Heart Fail 2016; 18: 94-102.
41. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P. Effect of the angiotensinconverting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 83-89.
42. Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, et al.; BRING-UP Investigators. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with beta-blockers. J Card Fail 2003; 9: 192- 202.
43. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al.; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. Lancet 2009; 374: 1840-1848.

44. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772-776.

45. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al.; Val-HeFT Investigators. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1414-1421.

46. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 821-826.

47. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364: 11-121.

48. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al.; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-717.

49. Filippatos G, Anker SD, Bohm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. Eur Heart J 2016; 37: 2105-2114.

50. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, et al. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal diseases: comparison at bench and bedside. Handb Exp Pharmacol 2017; 243: 271-305.

51. Kaplinsky E. Sacubitril/valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy. Ther Adv Chronic Dis 2016; 7(6): 278-290.

52. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and ommittees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993-1004.

53. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. Circ Heart Fail 2016; 9(1): e002560.

54. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 333-340.

55. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD003838.

56. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, et al.; SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. Eur J Heart Fail 2015; 17: 1294-1301.

57. Abdul-Rahim AH, MacIsaac RL, Jhund PS, et al.; VICCTA-Heart Failure Collaborators. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: an analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. Int J Cardiol 2016; 209: 310-316.

58. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016; 375: 1221-1230.

59. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for

diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal 2019; 00: 1-69.

60. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381(21): 1995-2008.

61. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al; For the EMPA-HEART CardioLink-6 Investigators. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. Circulation 2019; 140: 1693-1702.

62. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. Diabetes Care 2005; 28: 2345-2351.

63. Harrington JL, de Albuquerque Rocha N, Patel KV, Verma S, McGuire DK. Should metformin remain first-line medical therapy for patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease? An alternative approach. Curr Diab Rep 2018; 18: 64.

64. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.

65. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE_TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380: 347-357.

66. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Circulation 2018; 137: 323-334.

67. Petrie MC. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Searching for Mechanisms in the Wake of Large, Positive Cardiovascular Outcomes Trials. Circulation 2019; 140(21): 1703-1705.

68. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metforminbased combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016; 164: 740-751.

69. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: a Bayesian meta-analysis of survival data. Diabetes Obes Metab 2017; 19: 329-335.

70. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 1228-1239.

71. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311-322.

72. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebocontrolled trial. Lancet 2019; 394: 121-130.

73. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 500-508.

74. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without

diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail 2017; 19: 69-77.
75. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 232-242.
76. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA 2019; 321: 69-79.
77. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al.; VIVIDD Trial Committees and Investigators. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. JACC Heart Fail 2018; 6: 8-17.
78. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369: 1317-1326.
79. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369: 1327-1335.
80. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. BMJ 2009; 339: b4731.
81. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.
82. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 1737-1743.
83. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. Am Heart J 2005; 149: 168-174.
84. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and metaregression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. Am J Cardiovasc Drugs 2011; 11: 115-128.

6. Complicaţiile microvasculare ale diabetului zaharat

6.1. Retinopatia diabetică

Maria Moţa

În diabetul zaharat (DZ) pot apărea manifestări la nivelul tuturor structurilor oculare (orbitei, nervilor, muşchilor extraoculari, anexelor oculare, corneei, irisului, corpilor ciliari, pupilei, cristalinului, nervului optic, vitrosului, retinei), o parte dintre ele fiind benigne, altele (retinopatia diabetică) putând evolua cu alterarea serioasă a funcţiei oculare (1).

Retinopatia diabetică (RD)

Date epidemiologice, factori de risc. RD este o complicaţie microvasculară majoră înalt specifică, atât a DZ tip 1, cât şi a DZ tip 2, puternic corelată cu durata DZ şi cu gradul de

echilibru glicemic. Alţi factori de risc pentru RD: hipertensiunea arterială (HTA), nefropatia diabetică, dislipidemia, sarcina (2 - 6). RD este cea mai frecventă cauză de orbire la populaţia de 20 - 74 de ani, în ţările dezvoltate (2) şi la populaţia activă de vârstă medie (7). Prevalenţa RD este similară la femei şi bărbaţi, afectând 70% dintre pacienţii cu DZ tip 1 şi 40% dintre cei cu DZ tip 2; studii recente arată o uşoară scădere a prevalenţei globale a RD, în ciuda progreselor terapeutice; 6,96% dintre pacienţi prezintă RD proliferativă, 10,2% edem macular, 10,2% prezentând pierderea vederii (2, 7, 8, 9).

Screening. Necesitatea screening-ului este justificată de faptul că pacienţii pot să nu prezinte simptome chiar în stadii foarte avansate ale RD pe de o parte, iar pe de altă parte diagnosticarea RD în stadii incipiente poate duce la decizii terapeutice ce pot încetini, opri sau ameliora evoluţia bolii, care pot apărea precoce, inclusiv la adolescenţi şi la adulţii tineri (2, 10).

Adulţii cu DZ tip 1 vor fi examinaţi oftalmologic complex, cu dilatare pupilară, nu mai târziu de 5 ani de la diagnosticare, sau în caz de acuze clinice sau istoric de boli oculare (2).

Pacienţii cu DZ tip 2 necesită examen oftalmologic complex, cu dilatare pupilară, în momentul depistării, existând riscul unei depistări tardive post debut (2).

Dacă nu există RD şi eventualii factori de risc sunt controlaţi (control glicemic optim), reexaminarea fundului de ochi, cu dilatare pupilară se va repeta la 1 - 2 ani (1, 2).

Când apar modificări retiniene, se examinează pacientul de 2 - 4 ori pe an, în funcţie de forma clinică şi de evoluţia RD (1, 2).

Femeile care planifică o sarcină sau sunt însărcinate vor fi informate despre creşterea riscului de apariţie şi de progresie a RD în sarcină (1, 2).

Se va efectua control oftalmologic înainte de sarcină sau în momentul diagnosticării sarcinii, iar apoi cel puţin odată pe trimestru, în funcţie de aspectul fundului de ochi. O încercare de echilibrare rapidă a DZ se poate însoţi de agravarea RD, de aceea controlul metabolic se va face progresiv, cu monitorizarea atentă a glicemiilor (2, 9).

Femeile care dezvoltă DZ gestaţional nu necesită monitorizarea fundului de ochi, neavând risc de apariţie a RD, dacă nu există suspiciunea că DZ a fost preexistent sarcinii (2).

Timp de un an post partum se va monitoriza fundul de ochi, mai mult sau mai puţin frecvent, în funcţie de prezenţa sau nu a leziunilor retiniene şi a gradului RD (2).

Programele de telemedicină, utile în zonele cu acces dificil la oftalmolog, pot fi o strategie de screening pentru RD, care utilizează o fotografie retiniană validată ce presupune citire la distanţă de către un oftalmolog şi recomandare de examen oftalmologic, atunci când este indicat. La pacienţii la care se constată modificări se impune un examen oftalmologic complex, de către un oftalmolog experimentat (2, 11, 12).

Tratamentul retinopatiei diabetice

Fotocoagularea laser panretiniană se recomandă în caz de RD proliferativă, RD preproliferativă formă severă, edem macular de orice grad (2).

Injecţiile intravitreale cu anticorpi monoclonali anti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), în special cu ranibizumab (aprobat de FDA, în 2017) duc, după 2 ani de tratament, la rezultate asemănătoare panfotocoagulării laser (2, 7, 13). Aceşti pacienţi au un risc mai mic de a prezenta pierderea câmpului vizual periferic, de a necesita vitrectomie din cauza RD proliferative şi au un risc mai mic de edem macular (2).

Studiile clinice au demonstrat eficienţa injecţiilor intravitreale cu anticorpi monoclonali anti VEGF (bevacizumab, ranibizumab şi aflibercept). Aceste medicamente, care au fost incluse de OMS pe lista medicamentelor esenţiale, au dus la rezultate superioare terapiei cu laser în edemul macular diabetic central, putând duce la ameliorarea vederii, nu numai la scăderea procentului de

pacienţi cu cecitate; majoritatea pacienţilor necesită 1 injecţie/lună, în primul an, şi administrări mai rare, în anii următori, pentru a se menţine remisiunea (2, 14).

Vitrectomia se efectuează în situaţii speciale recomandate de oftalmolog, cum ar fi hemoragia vitroasă severă de 1 - 3 luni sau mai mult, care nu se resoarbe spontan (7).

Terapia adjuvantă

Se recomandă tratamentul HTA cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină II şi menţinerea valorilor tensiunii arteriale în ţintele terapeutice. O scădere a tensiunii arteriale sistolice sub 120 mmHg nu aduce ameliorări suplimentare ale evoluţiei RD.

Tratamentul dislipidemiei cu fibraţi pare să amelioreze formele incipiente (neproliferative) ale RD (2, 6, 7, 15).

Bibliografie

1. Porta M, Cunha-Vaz J. Diabetes and the Eye. In: Bonora E, De Fronzo RA (Editors). Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders. Springer, 2018, 231-275.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1).
3. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995; 18: 258-268.
4. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, et al. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. Am J Kidney Dis 1998; 31: 947-953.
5. Leske MC,WuS-Y, Hennis A, et al.; Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. Ophthalmology 2005; 112: 799-805.
6. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. Ophthalmology 2014; 121: 2443-2451.
7. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. Ophtalmol 2018; 125 (10): 1608-1622.
8. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, et al. Diabetic retinopathy. Diabetes Care 2004; 27: 2540-2553.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care 2000; 23: 1084-1091.
10. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Research Group. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. JAMA 2017; 317: 825-835.
11. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986
12. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al.; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363: 233-244.

13. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al.; Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. JAMA 2015; 314: 2137-2146.
14. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017; 40: 412-418.
15. Shi R, Zhao L, Wang F, et al. Effects of lipid lowering agents on diabetic retinopathy: a metaanalysis and systematic review. Int J Ophthalmol 2018; 11: 287-295.

6.2. Boala renală diabetică

Cristian Serafinceanu

Definiţii şi diagnostic

Boala renală diabetică este definită ca boală cronică de rinichi prezentă la o persoană cu diabet zaharat (DZ).

Boala cronică de rinichi (BCR) este definită ca orice anormalităţi structurale sau funcţionale ale rinichilor cu durata de peste trei luni, având implicaţii pentru sănătate (1):

- markeri de afectare renală:
  - eliminare urinară de albumină - raport albumină/creatinină urinară (RAC) > 30 mg/g; RAC > 3 mg/mmol;
  - anomalii ale sedimentului urinar;
  - anomalii ale electroliţilor datorate unor afectări tubulare;
  - anomalii histologice renale;
  - anomalii struturale (Erată G&G: structurale) renale detectate imagistic;
  - transplant renal.
- reducere a ratei de filtrare glomerulară (RFG): < 60 ml/min.

Clasificarea stadială. Boala renală diabetică va fi clasificată în funcţie de cauză, categoria RFG (estimat prin ecuaţiile MDRD sau CKD EPI) (Tabelul 6.1) şi categoria ratei de eliminare urinară a albuminei exprimată prin RAC (Tabelul 6.2) - clasificarea CGA (Cause, GFR, Albuminuria) (2).

Tabelul 6.1. Categoriile RFG în boala renală diabetic (2)

G1 > 90 ml/min/1,73 m^2; normal (sau crescut)
G2: 60 - 89 ml/min/1,73 m^2; uşor redus
G3a: 45 - 59 ml/min/1,73 m^2; uşor până la moderat redus
G3b: 30 - 44 ml/min/1,73 m^2; moderat până la sever redus
G4: 15 - 29 ml/min/1,73 m^2; sever redus
G5 < 15 ml/min/1,73 m^2; insuficienţă renală

Tabelul 6.2. Categoriile de RAC (2)

A1 < 30 mg/g (< 3 mg/mmol); normal sau uşor crescut
A2: 30 - 300 mg/g (3 - 30 mg/mmol); moderat crescut
A3 > 300 mg/g (> 30 mg/mmol); sever crescut

Clasificarea cauzală

Boala renală diabetică poate fi consecinţa exclusivă a DZ (complicaţie microvasculară), care poate induce modificări patologice cronice la nivel glomerular sub forma unei glomeruloscleroze nodulare intercapilare progresive (formă histopatologică de glomeruloscleroză focală şi segmentară).

Cauza bolii renale diabetice poate fi, în aproximativ 30% dintre cazuri, o altă boală renală preexistentă sau concomitentă (glomerulonefrite cronice, nefropatii tubulo-interstiţiale sau manifestări renale ale unor boli sistemice).

Criteriile care impun investigaţii suplimentare pentru diagnosticul cauzal al bolii renale diabetic (2):

- absenţa retinopatiei diabetice, în special a formelor proliferative;
- microhematurie sau hematurie macroscopică;
- anomalii imagistice renale (rinichi mici, asimetrici, reducerea indicelui parenchimatos);
- sindrom nefrotic.

Screening-ul bolii renale diabetice (2)

Screening-ul pentru boala renală diabetică constă în:

- calcularea ratei de filtrare glomerulară (MDRD sau CKD EPI);
- determinarea RAC dintr-o emisie spontană de urină (de preferat din prima urină de dimineaţă).

Screening-ul pentru boala renală diabetică se efectuează:

- pentru pacienţii cu DZ tip 1 după primii cinci ani de evoluţie;
- pentru pacienţii cu DZ tip 2 de la debutul clinic;
- trebuie efectuat cel puţin anual sau dacă există circumstanţe diagnostic predispozante: hipertensiune arterială severă, dificil de controlat; edeme recurente; hepatite cronice (B sau C); infecţii urinare frecvente simptomatice; litiază renală.

Management terapeutic

1. Optimizarea controlului glicemic reduce riscul de apariţie şi scade rata de progresie a bolii renale diabetice (2).

Deşi toate trialurile importante, începând cu DCCT şi UKPDS au dovedit că un control glicemic intensiv reduce incidenţa bolii renale diabetice, are efecte antiproteinurice şi scade rata de declin a RFG, ţintele glicemice (HbA1c) individualizate trebuie să fie mai puţin intensive (optimizate) pe măsură ce boala renală diabetică progresează, din cauza riscului crescut de hipoglicemie şi de mortalitate (3).

Terapia antihiperglicemiantă a pacienţilor cu boală renală diabetică şi DZ tip 2 trebuie să ţină seama de proprietăţile farmacocinetice ale claselor de medicamente, deoarece acumularea celor care se alimină (Erată G&G: elimină) renal creşte riscul de hipoglicemie (sulfonilureice, insulină) respectiv de acidoză metabolică (metformin) (2).

Pentru controlul glicemic al pacienţilor cu DZ tip 2 şi boală renală diabetică este în mod particular indicată utilizarea inhibitorilor de cotransportor 2 sodiu-glucoză (SGLT2) şi a agoniştilor de receptori GLP-1, deoarece s-a demonstrat că aceste clase de medicamente reduc riscul de progresie a bolii cronice de rinichi, al evenimentelor cardiovasculare majore sau al ambelor (2).

Un domeniu important a fost relevat în ultimii ani de trialurile cu obiective cardiovasculare şi renale (EMPAREG OUTCOME, LEADER, CANVAS, DECLARE TIMI, REWIND, CREDENCE) prin care au fost evaluate două noi clase de medicamente antidiabetice: inhibitorii

SGLT2 şi agoniştii receptorilor GLP-1. Aceste date au demonstrat că ambele clase posedă proprietăţi de renoprotecţie în cazul pacienţilor cu boală renală diabetică (2). În studiul DAPA-CKD, dapagliflozina a demonstrat efecte de renoprotecţie la pacienţi cu boală renală cronică, cu şi fără diabet zaharat.

Renoprotecţia este definită ca reducerea ratei de eliminare urinară a albuminei cu minimum 40% sau/şi reducerea semnificativă (comparativ cu placebo) a ratei de declin a RFG (estimată prin ecuaţiile MDRD sau CKD EPI).

Din aceste motive, inhibitorii SGLT2 sunt recomandaţi ca prima asociere la metformin în cazul pacienţilor cu boală renală diabetică, iar agoniştii de GLP-1 sunt recomandaţi aceloraşi pacienţi în situaţiile în care inhibitorii de SGLT2 sunt contraindicaţi (2).

2. Optimizarea controlului tensiunii arteriale reduce riscul de apariţie sau/şi reduce progresia bolii renale diabetice (4).

În cazul pacienţilor cu DZ şi hipertensiune arterială care au RAC între 30 şi 300 mg/g (A2), este indicată utilizarea ca primă alegere a unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau a unui blocant al receptorilor de angiotensină II (5).

Aceleaşi clase de antihipertensive sunt obligatorii (dar nu se asociază) în cazul pacienţilor cu rata de eliminare a albuminei de peste 300 mg/g (A3) (5).

3. Aportul de proteine. Pacienţii cu boală renală diabetică în stadiile G2 - G4 vor avea un aport proteic prin dietă de aproximativ 0,8 g/kg corp/zi (6).

Există dovezi că dieta cu aport redus de proteine contribuie la scăderea ratei de progresie a bolii renale diabetice. Aportul de proteine nu va fi redus în nicio situaţie sub 0,6 g/kg corp/zi (raţia de securitate proteică) pentru a preveni denutriţia proteică.

În cazul pacienţilor cu boală renală diabetică în stadiul G5 (dializaţi), raţia proteică recomandată reste (Erată G&G: este) de 1,2 - 1,3 g/kg corp/zi (7).

Monitorizarea periodică a pacienţilor cu boală renală diabetică începând cu stadiile G3, respectiv A2 va consta în:

- determinarea periodică (la şase luni apoi din stadiul G3b la trei luni) a RAC şi estimarea RFG;
- monitorizarea cu aceeaşi periodicitate a potasemiei serice, în cazul pacienţilor trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, sartani sau inhibitori SGLT2 (8).

Începând cu stadiul G3a al bolii renale diabetice este necesar ca, la fiecare evaluare, să fie efectuat şi screening-ul pentru complicaţiile bolii renale diabetic (2):

- hipertensiunea arterială: determinarea tensiunii arteriale;
- supraîncărcarea volemică: edeme, greutate, ecografie (diametrul venei cave inferioare), tensiunea arterială;
- diselectrolitemii: natremie, cloremie, potasemie;
- acidoza metabolică: pH, bicarbonatemie, presiune parţială a CO_2;
- anemie: hemograma completă, feritinemie, procentul de saturare cu fier al transferinei;
- boala metabolică osoasă: calcemie, fosforemie, parathormon, vitamina D.

Începând cu stadiul G4 al bolii renale diabetice sau în cazul depistării unor complicaţii specifice ale acesteia pacientul va fi tratat şi monitorizat în cooperare cu medicul nefrolog de specialitate (2).

Bibliografie

1. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013; 3 (Suppl.): 1-150.

2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. Diabetes Care 2020; 43 (Suppl. 1).
3. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 Update. Am J Kidney Dis 2012; 60: 850-886.
4. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017; 40: 1273-1284.
5. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ 2016; 352: i43.
6. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care 2014; 37: 2864-2883.
7. Murray DP, Young L, Waller J, et al. Is dietary protein intake predictive of 1-year mortality in dialysis patients? Am J Med Sci 2018; 356: 234-243.
8. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12: 245-252.

7. Neuropatia diabetică

Andra Nica, Claudia Ţopea, Gabriela Radulian

Managementul persoanelor cu diabet zaharat (DZ) şi complicaţii cronice necesită o abordare holistică, multidisciplinară, prin depăşirea graniţelor între domeniile medicale.

Neuropatia diabetică se poate defini prin tulburări anatomice, clinice, neurologice şi metabolice apărute în cursul evoluţiei DZ, după excluderea altor cauze (ereditare, traumatice, neoplazice, infecţioase, compresive, metabolice, autoimune).

Neuropatia diabetică este cea mai răspândită complicaţie microvasculară în cadrul DZ, caracterizată prin afectarea celulelor gliale neuronale, a axonilor şi a celulelor endoteliale, cu o prevalenţă ce variază între 13,1% (ADA 2019) şi 16 - 87% (IDF 2019). În funcţie de durata de evoluţie a DZ (1) se estimează că, la 25 de ani de la debutul bolii, până la 50% dintre pacienţi vor dezvolta neuropatie simptomatică (2). Această complicaţie se asociază cu o morbiditate crescută, din cauza traumatismelor frecvente (pacienţii cu neuropatie periferică au un risc de 2 - 3 ori mai mare să sufere căderi de la acelaşi nivel), a ulceraţiilor (15% dintre cei cu neuropatie vor dezvolta la un moment dat în evoluţia bolii o ulceraţie), a infecţiilor, iar riscul de amputaţie creşte de până la 15 ori (2, 3). Neuropatia diabetică afectează major calitatea vieţii, studiile demonstrând că până la 80% dintre cei diagnosticaţi cu neuropatie suferă de depresie şi/sau anxietate (4, 5). Meta-analizele recente au concluzionat că prevalenţa neuropatiei periferice în prediabet este de până la 18%, sugerând că modificările neuronale apar într-un stadiu incipient al dezechilibrului glicemic (mai ales prin afectarea fibrelor subţiri). Se estimează că, la 20 ani de la debutul DZ tip 1, aproximativ 30% dintre pacienţi dezvoltă neuropatie autonomă cardiovasculară, în timp ce, în DZ tip 2, acest procent urcă până la 60% după 15 ani de evoluţie a bolii (3).

Etiologie şi patogeneză

Patogenia neuropatiei periferice este multifactorială şi include: stresul oxidativ (6), disfuncţia mitocondrială, modificările inflamatorii, formarea de produşi finali de glicare avansată, activarea căii poliol, scăderea cantităţii de oxigen şi de glucoză pe care o pot utiliza celulele nervoase

(microangiopatie localizată la nivelul vasanervorum) (3, 7). Disfuncţia neuronală apare prin modificări la nivelul membranei hemato-nervoase cu creşterea permeabilităţii sale, neuroinflamaţie, hipoxia endonervului, disfuncţia pericitelor. Creşterea permeabilităţii acestei membrane duce la acumularea de proteine în endonerv (albumină, IgG, IgM, manitol) care perturbă echilibrul osmotic şi astfel se produce edemul. Modificările metabolice precum hiperglicemia cronică şi acizii graşi liberi în exces pot contribui la lezarea membranei hemato-nervoase prin toxicitatea proprie. Inflamaţia nervoasă locală determină secreţia de citokine şi chemokine de către celulele Schwann, determinând la rândul lor extravazarea leucocitelor (7, 8). Această inflamaţie, împreună cu permeabilitatea crescută a membranei, contribuie la dezvoltarea şi progresia degenerării neuronale care nu poate fi contracarată de macrofagele anti-inflamatorii, conducând astfel la inflamaţie cronică. Neuropatia, la rândul ei, determină deschiderea şunturilor vasculare, cu scurtcircuitare capilară a fluxului sangvin, determinând astfel agravarea ischemiei (9).

Factorii de risc pentru dezvoltarea neuropatiei sunt reprezentaţi de: vârsta înaintată, durata de evoluţie a DZ sau a dezechilibrului glicemic (prediabet), controlul glicemic precar, episoadele frecvente de hipoglicemie (scăderea concentraţiei intraneurale de diverşi metaboliţi duce la degenerare axonală şi degradarea mielinică a celulelor Schwann), ischemia locală (7). Alţi factori de risc mai pot fi: hipertensiunea arterială (HTA), dislipidemia, tabagismul cronic, obezitatea (2, 4, 10). Deşi o parte dintre aceşti factori nu pot fi influenţaţi, majoritatea pot fi modificaţi printr-un stil de viaţă sănătos şi o medicaţie corespunzătoare, prevenind astfel apariţia sau încetinind evoluţia neuropatiei.

Clasificare

1. Polineuropatie senzitivo-motorie simetrică distală - cel mai des întâlnit tip de neuropatie (75% dintre cazuri) - se caracterizează prin pierderea sensibilităţilor periferice (termică, proprioceptivă, dureroasă, tactilă), urmată de afectare motorie (5).

- Neuropatia fibrelor subţiri - manifestare precoce a neuropatiei diabetice (uneori apare încă din stadiul de prediabet), dificil de diagnosticat, deoarece testarea sensibilităţilor poate avea rezultate normale. Apar frecvent modificări ale sensibilităţii dureroase şi termice (2, 3);
- Neuropatia fibrelor groase - reprezentată de pierderea sensibilităţii proprioceptive, vibratorii şi ataxie senzitivă (3);
- Neuropatia mixtă - prin afectarea fibrelor groase şi subţiri.

2. Neuropatia diabetică autonomă este o afecţiune extinsă ce afectează fibrele colinergice, adrenergice şi peptidergice în contextul DZ (fără să existe alte cauze):

- Cardiovasculară;
- Gastrointestinală;
- Genito-urinară;
- Disfuncţia sudo-motorie;
- Afectare oculară.

3. Neuropatia motorie proximală - Radiculoplexopatia (amiotrofia diabetică) - implică cel mai frecvent plexul lombosacrat, dar poate afecta şi plexul cervical. Examenul morfopatologic sugerează prezenţa ischemiei şi a microvasculitei (2).

4. Mononeuropatia multiplex - în absenţa vreunei cauze reumatologice (2); afectează una sau mai multe rădăcini nervoase contigue; se asociază cu vârsta mai mare de 50 ani şi cu sexul masculin.

5. Mononeuropatii:

- craniene - cele mai frecvente localizări sunt nervul oculomotor (III), urmat de trohlear (IV) şi facial (VII), în ordinea frecvenţei. Paralizia de oculomotor (III) cu păstrarea reflexului pupilar este un semn tipic pentru paralizia nervului III cranian în contextul diabetului, prin afectarea vascularizaţiei cu infarctizarea nervului;

- periferice - nervul median, ulnar, radial, peronier comun, cutanat femural lateral (cele mai frecvente localizări).

6. Poliradiculoneuropatii - în lipsa vreunei cauze de compresie.

7. Neuropatia indusă medicamentos - se manifestă ca durere acută şi/sau implicare autonomă, apărute după iniţierea tratamentului cu insulină, cauza fiind scăderea bruscă a valorilor glicemice, îmbunătăţirea prea rapidă a controlului glicemic (scăderea cu mai mult de 2% a HbA1c în decursul a 3 luni). Se manifestă uneori prin durere severă, rezistentă la tratament, disfuncţie autonomă, agravarea nefropatiei sau a retinopatiei. Cauza este edemul endonervului şi. Respectiv. ischemia (2, 3).

Manifestări clinice

1. Polineuropatia senzitivo-motorie simetrică distală: manifestarea tipică este în "mănuşă" sau în "ciorap", cu arsură, disestezie (când sunt implicate fibre subţiri) şi parestezii, furnicături, durere la atingere, crampe musculare, picioare "neliniştite", scăderea forţei musculare, instabilitate la mers, picior Charcot (fibre groase) (3, 5).

- Manifestările senzitive apar, de obicei, primele şi sunt mai des întâlnite decât cele motorii. Pacienţii descriu paradoxul de a nu îşi simţi membrele inferioare prin "amorţeală", dar în acelaşi timp au sensibilitatea "accentuată" prin faptul că nu tolerează atingerea şosetelor sau a cearşafului. Durerea neuropată se caracterizează prin arsură, înţepătură, şi se asociază cu alodinie şi hipnalgie (durere accentuată seara sau în cursul nopţii) (2, 3).

2. Neuropatia autonomă:

- Neuropatia autonomă cardiovasculară (NAC): este de multe ori trecută cu vederea în practică, dar consecinţele acesteia asupra sănătăţii sunt foarte serioase. NAC este o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu DZ, deoarece este un factor de risc independent pentru aritmii cardiace, ischemie miocardică silenţioasă şi moarte subită cardiacă.

NAC este determinată de factori multipli: durata DZ, severitatea hiperglicemiei cronice, asocierea bolii coronariene aterosclerotice, prezenţa HTA şi a hipercolesterolemiei. Simptomele clinice ale NAC se manifestă, de obicei, în stadiile avansate ale bolii sub forma intoleranţei la efort, a tahicardiei de repaus şi a hipotensiunii ortostatice, care se defineşte prin scăderea tensiunii arteriale sistolice cu > 20 mmHg şi, respectiv, a tensiunii arteriale diastolice cu > 10 mmHg la trecerea în ortostatism (11).

NAC în stadiul subclinic se manifestă prin: modificări la nivelul variabilităţii frecvenţei cardiace (VFC) şi anomalii la testarea reflexului cardiovascular. Se poate detecta la un an de la diagnosticarea DZ tip 2 şi la cinci ani de la diagnosticarea cu DZ tip 1 (12).

- Neuropatia autonomă gastrointestinală: poate implica orice porţiune a tractului gastrointestinal, cu manifestări care includ: tulburări de motilitate esofagiană, gastropareză, constipaţie, diaree şi incontinenţă fecală. Simptomele asociate sunt reprezentate de: greaţă, vărsături, senzaţie de "abdomen plin", cu balonare şi durere, alternanţa diaree-constipaţie, întâziere (Erată G&G: întârziere) în golirea stomacului cu reflux gastroesofagian.

Gastropareza trebuie suspectată la persoanele cu control glicemic slab sau cu simptome apărute la nivelul tractului gastrointestinal superior, fără altă cauză identificată (3).

- Neuropatia autonomă genito-urinară: determină disfuncţii sexuale şi ale vezicii urinare. La bărbaţi, neuropatia autonomă diabetică poate provoca disfuncţie erectilă şi/sau ejaculare

retrogradă (3). Asocierea cu disfuncţia endotelială face ca disfuncţia erectilă să fie un marker de afectare cadiovasculară (Erată G&G: cardiovasculară) precoce. Disfuncţia sexuală feminină apare mai frecvent la femeile cu DZ şi se caracterizează prin dorinţă sexuală scăzută, dureri în timpul actului sexual, excitare sexuală diminuată şi lubrifiere inadecvată (13).

Vezica neurogenă se manifestă prin micţiuni dificile, cu intervale mari în golirea vezicii urinare. Pacienţii acuză scurgeri urinare postmicţionale, incontinenţă urinară nocturnă şi, mai rar, retenţie acută de urină. Din cauza atoniei vezicale şi a volumului rezidual postmicţional mare, apar frecvent infecţii urinare.

Cistopatia diabetică este secundară afectării nervilor sacrali: pacienţii sunt uneori asimptomatici, dar pot prezenta incontinenţă urinară, retenţie parţială sau completă de urină, nicturie, poliurie, micţiuni imperioase.

- Disfuncţia sudo-motorie: tulburările funcţiei de termoreglare constau în reducerea până la dispariţie a transpiraţiei în unele zone şi transpiraţii exagerate după ingestia de alimente. Cele mai frecvente manifestări sunt:

- anhidroză distală, care constă în absenţa transpiraţiei la nivelul plantelor, are caracter bilateral simetric, având o tendinţă extensivă. Aceasta se poate asocia cu hiperhidroză compensatorie în jumătatea superioară a corpului (deseori confundată cu semnele unui episod de hipoglicemie!);

- intoleranţa la cald, în care pacienţii relatează mai mult intoleranţă la căldură şi sesizează mai puţin hipohidroza. Anomaliile sudoraţiei sunt datorate denervării simpatice a glandelor sudoripare, sediul leziunii fiind pe fibrele nervoase periferice;

- transpiraţia "gustativă" care constă în transpiraţia abundentă la nivelul feţei şi mâinilor în timpul mesei, probabil fiind o consecinţă a inervaţiei aberante.

- Afectarea oculară: pupilă miotică cu răspuns întârziat de adaptare şi vedere nocturnă afectată.

3. Radiculoplexopatia: pacienţii prezintă scădere ponderală, durere, scădere a forţei musculare în teritoriul de distribuţie a unuia sau mai mulţi nervi toracici sau lombari. Cea mai comună formă este amiotrofia diabetică: durere locală acută şi asimetrică (debutează la un singur membru inferior), urmată de scăderea forţei musculare la piciorul afectat; progresia durează câteva luni de zile, iar recuperarea este parţială (posibil durere neuropată reziduală). Acest proces poate să apară şi la piciorul contralateral în câteva zile sau mai târziu (2). În cazul radiculoplexopatiei cervicale, creşterea în intensitate a durerii trebuie să excludă un eventual diagnostic de compresie la nivelul coloanei vertebrale.

4. Mononeuropatiile:

- Nervul cranian III: se caracterizează prin durere unilaterală, ptoză, diplopie, cu păstrarea funcţionalităţii ochiului respectiv (2);

- Nervul ulnar: parestezii şi deficit senzitiv la nivelul degetului 5 şi jumătatea medială a degetului 4, deficit motor la nivelul muşchilor inervaţi de acest nerv. În cazurile severe apare deformarea în "gheară" a mâinii prin atrofia muşchilor intrinseci;

- Nervul radial: deficit motor al pumnului ("căderea" pumnului) şi al extensiei degetelor, tulburări de sensibilitate la nivelul primului muşchi interosos;

- Nervul peronier: se caracterizează prin "căderea" piciorului (deficit motor al muşchilor extensori);

- Nervul cutanat femural lateral: deficit senzitiv la nivelul coapsei antero-lateral.

Diagnostic

Testarea pentru neuropatie periferică se începe, conform recomandărilor ghidurilor, de la momentul diagnosticului DZ tip 2 şi la 5 ani de la debutul DZ tip 1, urmând ca ulterior testarea să se efectueze anual (3).

Deoarece studiile au demonstrat că modificările specifice neuropatiei încep precoce din stadiul de prediabet, testarea se poate efectua începând cu diagnosticarea prediabetului (14).

Diagnosticul **neuropatiei periferice** include mai multe etape:

• Istoric al simptomelor (anamneză atentă);

• Examenul sensibilităţilor efectuat bilateral: sensibilitatea dureroasă (pinprick), vibratorie (diapazon de 128 Hz), presională (monofilament de 10 g), termică (tip therm) (15, 16);

• Electromiografia - măsoară viteza de conducere nervoasă la nivelul muşchilor scheletici (de obicei peronier, tibial, ulnar, median, sural) - utilizează electrozi ce se introduc la nivel muscular (ace) şi cuantifică potenţialul celular generat în repaus şi în momentul contracţiei. Modificări patologice pot fi: potenţialele de fibrilaţie apărute spontan în repaus, viteza de conducere nervoasă scăzută, scăderea amplitudinii undelor de răspuns (17);

• Biopsia nervoasă - folosită doar când diagnosticul cauzei neuropatiei este dificil;

• Metode noi de diagnostic:

o Fibre subţiri: Neuropad (plasture aplicat plantar, măsoară sudoraţia la acest nivel; sensibilitate 86%, specificitate 65%) (18, 19); Sudoscan (evaluează cantitativ răspunsul galvanic al pielii); biopsie cutanată (gold standard, identifică densitatea fibrelor nervoase intraepidermale); microscopia confocală corneană (evaluează pierderea fibrelor nervoase mici în cornee, se corelează cu severitatea şi evoluţia neuropatiei somatice) (18);

o Fibre groase: NCS automat (aparat care măsoară velocitatea conducerii nervoase şi amplitudinea răspunsului la nivelul nervului sural; sensibilitate 90,48%, specificitate 86,11%) (20, 21), VibraTip™ (instrument de aproximativ 5 cm care produce o vibraţie asemănătoare diapazonului de 128 Hz; sensibilitate 95%, specificitate 95%) (22).

• Chestionare şi scoruri: Scorul Michigan (MNSI: chestionar cu 15 întrebări şi testarea unor sensibilităţi, reflexe, inspecţia picioarelor; un scor mai mare de 7 puncte este considerat anormal) (7); Scorul Toronto CSS (clinical scoring system - combină simptome, testarea reflexelor - Ahilean şi rotulian - şi testarea sensibilităţilor; punctajul variază între 0 şi 19 puncte); Scorul simptomelor neuropatiei (NSS: pentru evaluarea severităţii simptomelor neuropatiei, cuprinde 17 întrebări); Scorul de invaliditate a neuropatiei (NDS: pentru evaluarea gradului de afectare neuropată; cuprinde testarea sensibilităţii vibratorii, termice, presionale şi testarea reflexului la nivelul tendoanelor lui Ahile; în funcţie de punctajul obţinut, neuropatia se clasifică în absentă, uşoară, moderată sau severă); Scala durerii LANSS (diferenţa între durerea neuropată şi cea de alte cauze, cuprinde 5 simptome şi 2 semne ale polineuropatiei distale); NeuroQol (determină calitatea vieţii pacienţilor cu neuropatie); Scala Utah pentru neuropatie precoce (UENS - identifică semnele neuropatiei de fibre subţiri; cuantifică sensibilitatea dureroasă, alodinia, hiperestezia, reflexele tendinoase şi deficitul motor cu un scor maxim de 42 puncte) (18, 23).

Diagnosticul **neuropatiilor autonome**:

• **Cardiovasculară:** există o serie de abordări diagnostice cu un grad variat de complexitate, care se utilizează în practică sau în cercetare, pentru diagnosticarea NAC. Printre acestea se numără evaluarea reflexelor cardiovasculare, a variabilităţii frecvenţei cardiace, a hipotensiunii ortostatice, EKG cu măsurarea intervalului QT, a profilului tensional timp de 24 de ore, a sensibilităţii baroreflexe, scintigrafia cardiacă, microneurografia sau pletismografia cu ocluzie venoasă (11).

Pe baza dovezilor existente, reuniunea de consens în ND de la Toronto a concluzionat că testarea reflexelor cardiovasculare este sensibilă, specifică, reproductibilă, sigură şi standardizată (24 - 27) şi a emis recomandarea ca aceasta să devină standard de referinţă pentru testarea clinică a funcţiei autonome (11, 28).

• **Gastrointestinală**: înainte de a lua în considerare un diagnostic sau o testare specializată a gastroparezei, este necesară excluderea cauzelor organice de obstrucţie a evacuării gastrice sau a ulcerului peptic (cu esofagogastro-duodenoscopie sau tranzit baritat gastric). Standardul de aur în ceea ce priveşte diagnosticarea gastroparezei este măsurarea evacuării gastrice la intervale de 15 minute după 4 ore de la aportul alimentar cu solide, folosind scintigrafia. Utilizarea testului de respiraţie a acidului octanoic 13C apare ca o alternativă viabilă (29).

• **Genito-urinară**: Evaluarea funcţiei vezicii urinare trebuie efectuată la persoanele cu DZ care au istoric de infecţii ale tractului urinar recurente, pielonefrită, incontinenţă sau glob vezical.

• **Oculară:** se manifestă clinic prin reacţie pupilară întârziată care face dificilă ajustarea de la lumină la întuneric şi afectează vederea nocturnă.

Management

Prevenţia este cel mai important instrument în managementul neuropatiei şi constă în echilibrarea metabolică optimă, încă din perioada de prediabet, înainte de a apărea modificări ireversibile. Un control metabolic corespunzător întârzie apariţia neuropatiei şi realizează încetinirea evoluţiei acesteia (10).

Controlul glicemic riguros în DZ tip 1 reduce riscul relativ de apariţie a neuropatiei cu 78%, iar în cazul DZ tip 2 cu 5 - 9% (3), diferenţa provine din multiplele comorbidităţi asociate în DZ tip 2, schemele de tratament diferite, frecvenţa episoadelor de hipoglicemie, vârstă şi statusul ponderal diferit al pacienţilor cu DZ tip 1 vs. DZ tip 2. Modificarea stilului de viaţă (exerciţiu fizic, scădere ponderală, dietă) a demonstrat în multiple studii efectul benefic pe progresia neuropatiei, a severităţii simptomatologiei şi chiar a regenerării fibrelor nervoase.

Tratamentul neuropatiei periferice

Tratament non-farmacologic: TENS (stimulare electrică nervoasă transcutanată), FREMS (stimulare electromagnetică nervoasă transcutanată), electroterapie "High tone" (stimulare externă cu frecvenţe înalte a muşchilor), acupunctură, suport psihologic; aceste metode ameliorează modest simptomatologia dureroasă, şi pot fi folosite ca metode adjuvante pe lângă tratamentul farmacologic.

Tratament farmacologic: vizează mecanismele patogenice şi, respectiv, simptomatologia dureroasă.

• **Tratament etiopatogenic: acidul alfa lipoic** (antioxidant potent, poate fi administrat per os sau injecţie intravenoasă), şi **benfotiamina** (derivat sintetic al vitaminei B1, se absoarbe sub formă de tiamină; excesul este eliminat pe cale urinară, inhibând acumularea de piruvat, lactat şi cetoglutarat în sânge şi ţesuturi);

• **Tratament simptomatic:** duloxetin, pregabalin, gabapentin - considerate ca primă linie terapeutică pentru tratamentul durerii neuropate (Tabelul 7.1).

Pregabalin: anticonvulsivant ce se leagă de canalele de calciu presinaptice ale terminaţiilor nervoase şi astfel inhibă eliberarea de neurotransmiţători; studiile au demonstrat reducerea durerii cu 30 până la 50% (2, 3, 30).

Duloxetin: inhibitor selectiv al recaptării de serotonină şi norepinefrină; se ştie superioritatea acestuia faţă de pregabalin reprezentată de reducerea mai importantă a durerii; ambele medicamente au tolerabilitate bună şi efecte adverse reduse (inapetenţă, somnolenţă, greţuri, vărsături, constipaţie, hipotensiune ortostatică) (2, 3, 30).

Gabapentin: ligand al canalelor de calciu, asemănător pregabalinei; necesită titrare, iar severitatea efectelor adverse variază cu vârsta (2, 3, 30).

Tabelul 7.1. Tratamentul farmacologic simptomatic de primă linie al neuropatiei periferice

Preparatul	Doza	Efecte adverse	Observaţii
Duloxetin	60 - 120 mg/zi	Greaţă, cefalee, xerostomie, somnolenţă, ameţeli, hipersudoraţie, erupţii cutanate	Efecte adverse mai severe la vârstnici. Titrare progresivă a dozei.
Pregabalin	150 - 600 mg/zi	Ameţeala, somnolenţă, apetit alimentar crescut, iritabilitate, libido scăzut cefalee, tulburări de vedere	Necesită titrare minimă. Efect instalat mai rapid. Efecte adverse mai severe la vârstnici.
Gabapentin	300 - 3.600 mg/zi	Leucopenie, anorexie, depresie, anxietate, tulburări de vedere, HTA, dispnee, tuse, vărsături, greţuri, diaree, gingivită, erupţii cutanate	Ajustarea dozei la vârstnici în funcţie de clearance-ul creatininei.

Antidepresive triciclice: **amitriptilina, nortripitilina, venlafaxina** - linia a doua de tratament - majoritatea sunt inhibitori ai reabsorbţiei de serotonină-noradrenalină, deşi reduc simptomatologia dureroasă, au multiple efecte adverse dependente de doză (proprietăţi antimuscarinice: xerostomie, constipaţie, scăderea acuităţii vizuale, retenţie urinară, greaţă, vărsături, hipotensiune,vertij) (2, 3). Cel mai folosit dintre ele este **amitriptilina**: doza se creşte treptat începând cu 25 mg/zi, până la 150 mg/zi, dacă este necesar. Doza de întreţinere uzuală este de 50 - 100 mg/zi. La vârstnici, doza trebuie crescută progresiv sub supraveghere.

Opioide (tapentadol, tramadol): au proprietăţi agoniste asupra receptorilor opioizi şi inhibă recaptarea noradrenalinei, folosirea acestei clase de medicamente este controversată, deoarece pot avea efecte reduse pe durerea neuropată comparativ cu riscul foarte mare de a dezvolta dependenţă; se pot folosi când sunt epuizate toate celelalte variante de tratament (2, 3). **Tapentadol**: doza iniţială este de 50 mg (în doză unică), nu au fost studiate doze mai mari de 600 mg/zi - şi de aceea nu se recomandă doze mai mari decât acest prag. Dacă este necesară întreruperea tratamentului, aceasta se va face treptat pentru a evita simptomele de întrerupere. Efecte adverse: dependenţă (!), ameţeală, somnolenţă, cefalee, greţuri, constipaţie, scăderea apetitului, deficit de atenţie, dispnee. **Tramadol**: doza recomandată este de 50 mg, iar dacă aceasta nu este eficientă poate fi administrată încă o doză la interval de 30 - 60 minute. Doza zilnică nu trebuie să depăşească 400 mg. Reacţii adverse: dependenţă (!), vertij, tulburări de vedere, palpitaţii, tahicardie, dispnee, greaţa, transpiraţii.

Alte opţiuni mai pot fi: analgezice noi - lacosamid (31), mirogabalin (gabapentinoid cu acţiune pe canalele de calciu voltaj-dependente, durată de acţiune lungă, cu potenţă mai mare decât a a gabapentinului) (32); gelul cu clonidină (non-inferioritate faţă de capsaicină, mai puţine efecte adverse) (33); plasture cu capsaicină (2, 33); plasture cu lidocaină (are mai puţine efecte adverse) (2, 33); anticorpi anti-NGF (nervegrowth factor) - Tanezumab, cu administrare subcutanată, sau Fulranumab (34) -; inhalaţii cu canabinoizi (acţiune dependentă de doză, posibil efect euforic) (33) (Tabelul 7.2).

Capsaicina: capsaicinoid extract al ardeiului iute, utilizat ca analgezic cu uz extern în neuropatia diabetică, nevralgiile post herpetice, neuropatia din HIV; depolarizează membrana neuronală, producând o senzaţie asemănătoare căldurii excesive sau de arsură (2).

Tabelul 7.2. Alte opţiuni antalgice în neuropatia periferică

Preparat	Doza de iniţiere	Doza maximă	Efecte adverse
Lacosamid	100 - 200 mg/zi	600 mg/zi	Ameţeli, cefalee, greaţă, tinitus, depresie, confuzie, insomnie, tremor, nistagmus, dizartrie
Plasture cu capsaicină	1 plasture, contact cu pielea timp de 30 de minute	4 plasturi	Senzaţie de arsură, iritaţie oculară, bloc atrio-ventricular de grad I, HTA, tuse, greaţă, prurit, durere şi eritem la locul de aplicare

Cu acţiune pe mecanismele patogenice mai sunt: Metanx (combinaţie între L-metilfolat, metilcobalamină şi piridoxal-5-fosfat, tolerabilitate bună) (35); ARA 290 (analog de eritropoietină, eficient în îmbunătăţirea senzaţiei de parestezie, sensibilitate termică, alodinie) (36); Actovegin (îmbunătăţeşte utilizarea oxigenului şi a glucozei la nivel nervos, efectele apar după un timp mai îndelungat de folosire, fără efecte adverse) (33).

Tratamentul neuropatiei autonome:

Tratamentul NAC. O strategie preventivă eficientă pentru NAC ar trebui să includă controlul greutăţii, activitatea fizică, renunţarea la fumat, implementarea unui plan nutriţional, echilibru metabolic, controlul factorilor de risc cardiovascular (precum HTA şi dislipidemia) şi o abordare comportamentală care vizează controlul stressului (Erată G&G: stresului) (28).

În acest sens, Consensul de la Toronto a concluzionat că intervenţia prin optimizarea stilului de viaţă poate îmbunătăţi variabilitatea frecvenţei cardiace în DZ şi în prediabet. ADA recomandă modificarea stilului de viaţă pentru a îmbunătăţi NAC la pacienţii cu DZ (37).

Există dovezi clare pentru eficienţa tratamentului intensiv al hiperglicemiei în DZ tip 1 cu beneficiu prelungit (studiu EDIC) (38), dar această eficienţă este evidentă doar în stabilirea unei strategii multifactoriale în DZ tip 2 (39).

ADA recomandă optimizarea controlului glicemic cât mai devreme posibil pentru a preveni sau întârzia dezvoltarea NAC în DZ tip 1 şi abordarea multifactorială care vizează glicemia şi alţi factori de risc pentru a preveni NAC în DZ tip 2 (3).

În ceea ce priveşte hipotensiunea ortostatică, tratamentul este recomandat doar în formele simptomatice, cu scopul de a reduce la minimum simptomele şi de a creşte calitatea vieţii. Măsurile non-farmacologice sunt adesea suficiente, fiind recomandări principale. Primul pas luat în considerare este excluderea sau reducerea dozei de medicamente care pot agrava hipotensiunea ortostatică, apoi exerciţii fizice uşoare şi aport rapid de 500 ml de apă (40) (Figura 7.1).

Educaţia adecvată a pacienţilor este un element esenţial al acestei strategii. Tratarea HTA poate avea o dificultate deosebită din cauza necesităţii de a scădea tensiunea arterială fără a agrava hipotensiunea ortostatică. Midodrina (2,5 - 10 mg/zi) şi droxidopa (100 - 600 mg/zi) sunt aprobate de FDA pentru tratamentul hipotensiunii arteriale ortostatice.

Figura 7.1. Recomandări de tratament pentru hipotensiunea ortostatică (după 41)

Tratamentul gastroparezei. Tratamentul pentru gastropareza diabetică poate fi foarte dificil. Se recomandă adoptarea unui plan alimentar cu conţinut scăzut de fibre şi grăsimi, repartizat în mese mici şi frecvente, cu o proporţie mai mare a caloriilor provenite din ingestia de alimente lichide (42, 43, 44).

Întreruperea administrării medicamentelor cu efecte adverse asupra motilităţii gastrointestinale, inclusiv opioide, anticolinergice, antidepresive triciclice, agonişti de receptor GLP-1, pramlintidă şi eventual inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 poate îmbunătăţi, de asemenea, motilitatea intestinală (42, 43).

În cazurile de gastropareză severă, sunt necesare intervenţii farmacologice. Doar metoclopramidul, un agent prokinetic, este aprobată de FDA pentru tratamentul gastroparezei. Cu toate acestea, nivelul de dovezi cu privire la beneficiile metoclopramidului pentru gestionarea gastroparezei este scăzut şi, dat fiind riscul de efecte adverse grave (semne extrapiramidale cum ar fi reacţii distonice acute, parkinsonism indus de medicamente şi diskinezie tardivă), utilizarea sa în tratamentul gastroparezei pentru o durată mai lungă de 12 săptămâni nu mai este recomandată de FDA sau de Agenţia Europeană a Medicamentului. Ar trebui rezervată cazurilor grave care nu răspund la alte terapii (43).

Alte opţiuni de tratament includ domperidonul şi eritromicina, care sunt eficiente doar pentru utilizarea pe termen scurt datorită apariţiei tahifilaxiei (44, 45). Stimularea electrică gastrică folosind un dispozitiv implantabil chirurgical a primit aprobarea FDA, deşi eficienţa sa este variabilă, iar utilizarea este limitată la pacienţii cu simptome severe care sunt refractare la alte tratamente (46).

Tratamentul disfuncţiei erectile. În plus faţă de tratamentul hipogonadismului, dacă este prezent, tratamentele pentru disfuncţia erectilă pot include inhibitori de 5-fosfodiesterază, prostaglandine intracorporeale sau intrauretrale, dispozitive cu vacuum sau proteze peniene.

Tratamentul iniţial al disfuncţiei erectile masculine constă în reducerea posibililor factori de risc, alături de optimizarea controlului glicemic, uneori cu instituirea unei terapii intensive antidiabetice. În disfuncţia erectilă masculină de cauză organică, consilierea sexuală este

importantă şi se va ţine seama întotdeauna şi de impactul psihologic. Agenţii terapeutici sunt orali şi locali (47).

• Sildenafil este un medicament erectogen cu administrare orală, dar are efect periferic asupra muşchilor netezi ai corpilor cavernoşi. Răspunsul la sildenafil este prezent la pacienţii cu un control glicemic precar, dar şi la cei cu neuropatie autonomă. Efectele secundare sunt: cefalee, congestia feţei şi dispepsia. Este contraindicat la pacienţii care urmează terapie cu nitraţi, unde există şi riscul de hipotensiune arterială.

• Fentolamina (Vasomax) este un agent blocant non-selectiv al receptorilor alfa, cu efecte favorabile asupra funcţiei erectile. Ameliorează capacitatea erectilă la bărbaţii cu disfuncţie erectilă, în special la vârstnici. Administrarea preparatului este sigură, iar ca efecte secundare este consemnată hipertensiunea arterială.

• Agenţii terapeutici cu administrare locală constau în injecţii intracavernoase şi în administrarea intrauretrală de substanţe relaxante ale muşchilor netezi. Terapia locală se aplică la pacienţii diabetici cu boli cardiovasculare şi la cei care nu răspund la terapia orală. Introducerea terapiei locale prin injecţii intracavernoase de agenţi vasodilatatori a revoluţionat tratamentul impotenţei. Prostaglandina E1 (PGE1) este, în prezent, cea mai eficientă substanţă utilizată cu efecte secundare extrem de rare, care constau în fibroză peniană şi priapism.

• Aparatele de vacuum induc efectul erectil datorită stagnării sângelui la nivelul corpilor cavernoşi, ca urmare a menţinerii unei presiuni subatmosferice, iar menţinerea erecţiei se face cu ajutorul unui inel extern aplicat la baza penisului.

Tot în aceleaşi situaţii se poate practica chirurgia reconstructivă a penisului. Principiul chirurgical al revascularizării penisului constă în by-passul arterei epigastrice inferioare la artera dorsală a penisului, efectul fiziologic fiind de creştere a fluxului sangvin arterial la nivelul corpilor cavernoşi (48).

Tratamentul disfuncţiei urinare**.** În terapia cistopatiei diabetice se urmăreşte: îmbunătăţirea continenţei, metode pentru golirea vezicii urinare în cazurile de retenţie şi tratarea infecţiei urinare. În tratamentul vezicii urinare atone cu capacitate mărită este necesară o reglare a micţiunilor, care trebuie să se efectueze la intervale regulate de 3 - 4 ore, cu eliminarea unei cantităţi constante de urină de aproximativ 400 - 500 ml. În situaţiile în care reziduul vezical este mai mare, sunt necesare 4 - 5 cateterizări la intervale regulate, iar uneori se recurge la cateterizarea permanentă. Din păcate, aceste intervenţii nu modifică patologia de bază şi istoricul natural al bolii, dar pot îmbunătăţi calitatea vieţii pacientului.

Tratamentul afectării oculare. În stadiile incipiente, neuropatia este reversibilă printr-un control glicemic îmbunătăţit (49). Datele DCCT susţin clar avantajul terapiei intensive în prevenirea apariţiei neuropatiei clinice (50). Astfel, screening-ul pentru disfuncţia autonomă este cu siguranţă obligatoriu pentru a preveni sechelele sale; efectuarea unor teste la nivelul pupilei poate fi o modalitate de a diagnostica această afecţiune cât mai devreme.

Concluzii

Neuropatia diabetică, deşi asimptomatică în până la 50% dintre cazuri, reprezintă o complicaţie a DZ prin prevalenţa crescută şi impactul mare asupra calităţii vieţii. Prin asocierea cu durerea neuropată, alterările trofice, tulburările neuro-vegetative - ulceraţii, picior Charcot, amputaţii - rămâne una dintre complicaţiile diabetice dificil de tratat, necesitând o echipă multidisciplinară şi tratament personalizat (51).

Prevenţia rămâne de departe cea mai bună strategie, prin managementul eficient al echilibrului metabolic şi educaţia pacientului în momentul apariţiei declinului senzorial (profilaxia piciorului diabetic).

Bibliografie

1. Chicharro-Luna E, Pomares Gomez FJ, Ortega-Avila AB, Cohena-Jimenez M, Gijon Nogueron G. Variability in the clinical diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. Prim Care Diabetes 2020; 14 (1): 53-60.

2. Callaghan BC, Cheng H, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol 2012; 11(6): 521-534.

3. Pop-Busui R, Boulton A, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2019; 40: 136-154.

4. Liu X, Xu Y, An M, Zen Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. PLoS One 2019; 14(2): e0212574.

5. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, et al. From prediabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. Medicina 2019; 55(9): 546.

6. Singh A, Chauhan A, Goyal P, Ramesh P. Neuropathy in prediabetics: is oxidative stress to contribute? J Assoc Physicians India 2019; 67(9): 60-64.

7. Pai YW, Lin CH, Lin SY, Lee IT, Chang MH. Reconfirmation of newly discovered risk factors of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a case-control study. PLoS One 2019; 14(7): e0220175.

8. Richner M, Ferreira N, Dudele A, et al. Functional and structural changes of the blood-nerve-barrier in diabetic neuropathy. Front Neurosci 2018; 12: 1038.

9. Ristikj-Stomnaroska D, Risteska-Nejashmikj V, Papazova M. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. Open Access Maced J Med Sci 2019; 7(14): 2267-2270.

10. Zozulinska-Ziolkiewic D, Araszkiewicz A. Peripheral diabetic neuropathy: better prevent that cure. Pol Arch Intern Med 2019; 129 (3): 151-153.

11. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. J Cardiovasc Transl Res 2012; 5(4): 463-478.

12. Pfeifer MA. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. Diabetes Care 1984; 7(5): 447-453.

13. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. J Diabetes Complications 2014; 28: 511-516.

14. Singleton RJ, Smith AG, Bromberg M. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. Diabetes Care 2001; 24(8): 1448-1453.

15. Ulbrecht JS, Cavanagh PR, Caputo GM. Foot problems in diabetes: an overview. CID 2004; 39 (Suppl 2): S73-S82.

16. Lee S, Kim H, Choi S, et al. Clinical usefulness of two site Semmes-Weinstein monofilament test for detecting diabetic peripheral neuropathy. J Korean Med Sci 2003; 18: 103-107.

17. Lamontagne A, Buchthal F. Electrophysiological studies in diabetic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1970; 33(4): 442-452.

18. Ponirak G, Petropoulus IN, Alam U, et al. Hypertension contributes to neuropathy in patients with type 1 diabetes. Am J Hypertens 2019; 32 (8): 796-803.

19. Tsapas A, Liakos A, Paschos P, et al. A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnostic test accuracy systematic rewiev and meta-analysis. Metabolism 2014; 63: 584-592.

20. Chatzikosma G, Pafili K, Demetriou M, et al. Evaluation of sural nerve automated nerve conduction study in the diagnosis of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Med Sci 2016; 12(2): 390-393.
21. Pafili K, Maltezos E, Papanas N. NC-stat for the diagnosis of diabetic polyneuropathy. Expert Review of medical devices 2017; 14(4): 251-254.
22. Willits I, Cole H, Jones R, Dimmock P, Arber M. VibraTip for testing vibration perception to detect diabetic peripheral neuropathy: a NICE medical technology guidance. Appl Health Econ Health Policy 2015; 13(4): 315-324.
23. Dias LS, Nienov OH, Parisi M, Schmid H. Sensitivity and specificity of neuropathy diabetes score, neuropathy symptoms score, diabetic neuropathy score and esthesiometry compared with the gold standards Michigan neuropathy screening instrument (MNSI) and Beck depression inventory (BDI). Diabetol Metab Syndr 2015; 7(Suppl 1): A199.
24. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003; 26: 1553-1579.
25. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 1996; 46(3): 873-880.
26. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, et al. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. Muscle Nerve 1997; 20(12): 1561-1568.
27. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al.; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2019; 28(4): 956-962.
28. Spallone V, Ziegler D, Freeman R. et al.; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27(7): 639-653.
29. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl. 1): S124-S138,
30. Shahid W, Kumar R, Shaikh A, et al. Comparison of the efficacy of Duloxetine and Pregabalin in pain relief associated with diabetic neuropathy. Cureus 2019; 11(7): e5293.
31. Ziegler D, Hidvegi T, Guirieva I, et al.; Lacosamide SP743 Study Group. Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy. Diabetes Care 2010; 33(4): 839-841.
32. Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, et al.; DS5565-A-U201 US Phase II Study Investigators. Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo and active comparator controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study. Diabetes Care 2014; 37(12): 3253-3261.
33. Papanas N, Ziegler D. Emerging drugs for diabetic peripheral neuropathy and neuropathic pain. Expert OpinEmerg Drugs 2016; 21(4): 393-407.
34. Bramson C, Herrmann DN, Carey W, et al. Exploring the role of tanezumab as a novel treatment for the relief of neuropathic pain. Pain Med 2015; 16(6): 1163-1176.
35. Fonseca VA, Lavery LA, Thethi EK, et al. Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. Am J Med 2013; 126(2):141-149.
36. Brines M, Dunne AN, van Velzen M, Proto PL. ARA 290, a nonerythropoietic peptide engineered from erythropoietin, improves metabolic control and neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes. Mol Med 2015; 20: 658-666.

37. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA 2003; 290(16): 2159-2167.
38. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care 2014; 37: 31-38.
39. Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. Diabetologia 2016; 59: 2298-2307.
40. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. J Neurol 2017; 264: 1567-1582.
41. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Europ Heart J 2019; 39 (21): 1883-1948.
42. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. Am J Gastroenterol 2013; 108: 18-37.
43. Parrish CR, Pastors JG. Nutritional management of gastroparesis in people with diabetes. Diabetes Spectr 2007; 20: 231-234.
44. Pop-Busui R, Stevens M. Autonomic neuropathy in diabetes. In: Umpierrez GE (Editor). Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. 6th ed., Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2014, 834-864.
45. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. Am J Gastroenterol 2003; 98: 259-263.
46. McCallum RW, Snape W, Brody F, et al. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 947-954.
47. Vinik AI. Advances in diabetes for the millenium: new treatments for diabetic neuropathies. Med Gen Med 2014; 6(2): 13-17.
48. Boulton A, Vinik A, Arezzo J, et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2019; 28: 956-962.
49. Donaghue KC. Autonomic neuropathy: diagnosis and impact on health in adolescents with diabetes (Review Article). Horm Res 2008; 50: 33-37.
50. Lanting P, Strijers RL, Bos JE, Faes TJ, Heimans JJ. The cause of increased light reflex latencies in diabetic patients: the relationship between pupillary light reflex and visual evoked potential latencies. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1999; 78: 111-115.
51. Radu R. Radulian G. Neuropatiile diabetic. În: Radulian G. Diabetul Zaharat în Practica Medicală. Ed. Universitară "Carol Davila", Bucureşti, 2019, 124-147.

8. Piciorul diabetic
Vlad Chirilă, Gabriela Radulian

Definiţie

Piciorul diabetic este definit prin prezenţa ulceraţiei, infecţiei şi/sau distrugerii ţesuturilor profunde, asociate cu probleme de ordin neurologic şi grade variate de boală vasculară periferică a membrului inferior (conform Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii şi a Grupului Internaţional de Lucru pentru Piciorul Diabetic).

Problemele asociate cu patologia piciorului diabetic sunt printre cele mai serioase complicaţii ale diabetului zaharat (DZ). Acestea reprezintă o sursă majoră de suferinţă pentru pacient şi determină o povară financiară considerabilă asupra sistemului medical şi a societăţii în general. Având în vedere aceste complicaţii, este necesar să se implementeze o strategie care să includă prevenţia, diagnosticul, educaţia pacientului şi a personalului medical, un tratament multidisciplinar al ulcerelor şi o monitorizare atentă (1).

Epidemiologie

Incidenţa piciorului diabetic a crescut din cauza creşterii prevalenţei globale a DZ şi a speranţei de viaţă prelungite a pacienţilor cu diabet. Studiile au arătat că în lume un membru inferior este amputat din cauza diabetului la fiecare 30 secunde, iar costurile medii anuale pentru piciorul diabetic se ridică la 8,659 $ per pacient. Costul medical total pentru tratarea patologiei piciorului diabetic variază de la 9 la 13 miliarde de dolari şi reprezintă un cost adiţional asociat cu tratarea diabetului. Prin urmare, IDF (Federaţia Internaţională a Diabetului) atrage atenţia asupra problemelor piciorului diabetic din cauza importantelor poveri sociale, medicale şi economice (1).

Un review publicat recent (Zhang şi colab., 2016), ce a analizat studii de pe toate continentele a arătat că prevalenţa cea mai mare la nivel global este în Belgia (16,6%). Prevalenţa globală a ulcerelor piciorului diabetic (UPD) a fost de 6,3%, fiind mai mare la pacienţii cu DZ tip 2 (6,%) faţă de cei cu DZ tip 1 (5,5%). Pe locul secund se află Canada cu o prevalenţă de 14,8%, fiind urmată de S.U.A (13%). Din punctul de vedere al continentelor, prevalenţa cea mai mare o are America de Nord, cu 13%. În Africa există o prevalenţă de 7,2%, în Asia de 5,5%, iar în Europa de 5,1%. În ţările europene, prevalenţa UPD este 10,4% în Norvegia, 9,7% în Italia şi 1,7% în Polonia. În Asia, India are o prevalenţă de 11,6%, Tailanda de 8,8% şi Coreea de 1,7%. În Africa, prevalenţa în Camerun a fost de 9,9%, în Egipt de 6,2%, Africa de Sud de 5,8% şi Uganda de 4%. Potrivit autorilor, rezultatele acestui review sunt semnificative, deoarece este primul studiu care evaluează prevalenţa UPD la nivel global.

Un alt studiu din 2017 a analizat prevalenţa UPD în 5 ţări arabe. Rezultatele au arătat că Arabia Saudită are o prevalenţă de 11,85%, Egiptul de 4,2%, Iordania de 4,65%, Bahrein de 5,9%, iar Irak de 2,7% (2).

Referitor la datele din România, cel mai recent studiu epidemiologic a fost realizat în 2012. Dintre cei 21.174 de pacienţi incluşi în studiu, 14,85% au prezentat istoric de ulcer al piciorului şi 3,6% au avut amputaţie. Procentul prezenţei neuropatiei la pacienţii care prezintă ulcer al piciorului creşte cu vârsta: cel mai mic procent a fost observat la pacienţii din grupul de vârstă 20 - 29 ani (6,62%), iar cel mai mare procent a fost în grupul de vârstă 80 - 89 de ani (17,68%). Cel mai mare număr de amputaţii a fost raportat la grupul de vârstă 70 - 79 de ani (3).

Evaluare clinică

Componente ale examenului piciorului diabetic

Istoric. Componentele cheie ale istoricului sunt reprezentate de antecedentele de ulceraţii sau amputaţii. De asemenea, prezintă o importanţă deosebită şi simptomele neuropatice şi vasculare, problemele oftalmologice sau terapia de substituţie renală. Este necesar să fie evaluat statusul de fumător, deoarece fumatul reprezintă un factor de risc atât pentru boala vasculară cât şi pentru neuropatie (4).

Examen clinic general. Inspecţia atentă a picioarelor într-o cameră bine luminată trebuie făcută întotdeauna după ce pacientul s-a descălţat de pantofi şi de şosete. Deoarece încălţămintea nepotrivită şi deformările piciorului sunt factori care contribuie la apariţia ulceraţiilor, pantofii ar trebui inspectaţi şi trebuie întrebat dacă pantofii sunt corespunzători pentru picioarele pacientului (1).

Evaluarea dermatologică. Se recomandă efectuarea iniţială a unei inspecţii globale, inclusiv interdigital. Prezenţa de calusuri (în special cele hemoragice), fanere distrofice sau paronichia trebuie notate, iar dacă există, pacientul trebuie îndrumat de urgenţă către un consult de specialitate. Trebuie evaluată şi prezenţa unei eventuale diferenţe de temperatură locală sau globală între cele două membre pelvine (4).

Evaluarea musculo-scheletală. Trebuie verificată existenţa deformărilor la nivelul membrelor inferioare: hiperextensia articulaţiei metatarso-falangiene cu flexia interfalangiană ("degete în gheară") sau extensia falangiană distală ("degete în ciocan"). Acestea sunt responsabile pentru creşterea presiunii plantare şi sunt asociate cu distrugerea tegumentului. O afecţiune importantă care este adesea trecută cu vederea sau diagnosticată greşit este osteoartropatia Charcot (4).

Evaluarea neurologică. Este esenţială pentru diagnosticarea neuropatiei periferice, care reprezintă una dintre principalele cauze ale apariţiei ulceraţiilorlo (Erată G&G: ulceraţiilor) (4).

Efectuarea examinării senzoriale a piciorului (5)

Neuropatia periferică poate fi detectată prin folosirea monofilamentului de 10 g (Semmes-Weinstein, detectează pierderea sensibilităţii protective) şi a diapazonului (128 Hz, detectează pierderea sensibilităţii vibratorii).

Monofilamentul de 10 g Semmes-Weinstein

• Iniţial, se aplică monofilamentul pe mâinile pacientului pentru a demonstra tipul de senzaţie pe care acesta trebuie să îl simtă;

• Se testează 3 locuri diferite pe ambele picioare, conform Figurilor 8.1 şi 8.2;

• Durata totală a apropierii, contactul cu pielea şi înlăturarea monofilamentului ar trebui să fie de aproximativ 2 secunde;

• Nu se aplică monofilamentul direct pe ulcer, calus, cicatrice sau ţesut necrotic;

• Se presează monofilamentul de piele şi se întreabă pacientul dacă simte presiunea aplicată (da/nu) şi apoi locul unde simte presiunea;

• Se repetă acţiunea de două ori în acelaşi loc, dar se alternează aceasta cu cel puţin o aplicare falsă, când nu este aplicat niciun monofilament (un total de 3 întrebări pentru fiecare loc de aplicare);

• Sensibilitatea protectivă este prezentă la fiecare zonă dacă pacientul răspunde corect la 2 din 3 aplicări; absentă la 2 răspunsuri incorecte din 3 aplicări.

Diapazonul de 128 Hz

• Iniţial se aplică diapazonul pe mâna pacientului pentru a demonstra tipul de senzaţie pe care acesta trebuie să îl simtă;

• Diapazonul se aplică pe partea osoasă a zonei dorsale a falangei distale a halucelui (sau pe alt deget dacă halucele este absent) (Figura 8.3);

• Se repetă acţiunea de 2 ori, dar se alternează aceasta cu o aplicare falsă, când diapazonul nu vibrează;

• Testul este pozitiv dacă pacientul răspunde corect la cel puţin 2 din 3 aplicări, şi negativ dacă există 2 răspunsuri incorecte din 3 aplicări;

• Dacă pacientul nu poate să simtă vibraţiile la nivelul degetului, se repetă testul la nivel proximal (la nivel maleolar, la tuberozitatea tibială).

Figura 8.1. Zonele de efectuare a ale testului cu monofilamentul de 10 g (5)

Figura 8.2. Metoda de folosire a monofilamentului de 10 g (5)

Figura 8.3. Metoda de folosire a diapazonului de 128 Hz (5)

Testul atingerii uşoare

Acest test simplu (denumit şi testul Ipswich Touch) poate fi folosit pentru screeningul pierderii sensibilităţii protective a pielii, când monofilamentul de 10 g şi diapazonul de 128 Hz nu sunt disponibile. Testul are o concordanţă rezonabilă cu aceste teste, dar acurateţea în predicţia ulcerelor nu a fost demonstrată.

• Instruiţi pacientul să îşi închidă ochii şi să spună "da" când simte atingerea;

• Examinatorul atinge uşor secvenţial cu vârful indicelui vârfurile primului, celui de-al treilea şi celui de-al cincilea deget de la ambele picioare pentru 1 - 2 secunde;

• Pierderea sensibilităţii este probabilă când atingerea uşoară nu este simţită în ≥ 2 locuri.

Recomandări privind clasificarea ulcerelor

La un pacient cu DZ şi ulcer al piciorului, se foloseşte sistemul SINBAD pentru comunicarea între cadrele medicale despre caracteristicile ulcerului (Tabelul 8.1).

Tabelul 8.1. Clasificarea ulcerelor piciorului conform sistemului SINDBAD (5)

Categorie	Definire	Scor SINBAD
Localizare	Antepicior	0
	Medio- sau retropicior	1
Ischemie	Puls pedal intact: cel puţin un puls palpabil	0
	Evidenţă clinică a reducerii pulsului pedal	1
Neuropatie	Senzaţie dureroasă intactă	0
	Senzaţie dureroasă pierdută	1
Infecţie bacteriană	Fără	0
	Prezentă	1
Suprafaţă	Ulcer < 1 cm^2	0
	Ulcer ≥ 1 cm^2	1
Adâncime	Ulcer limitat la piele şi ţesut subcutanat	0
	Ulcerul ajunge la muşchi, tendon sau mai adânc	1
Scor total posibil		6

Sistemul IDSA

La o persoană cu DZ şi ulcer al piciorului care este spitalizată într-o unitate medicală unde este posibilă o intervenţie vasculară, este recomandat să se folosească sistemul WifI pentru a facilita luarea unei decizii în evaluare perfuziei tisulare şi posibilitatea unui beneficiu în urma revascularizării (Tabelele 8.2 şi 8.3).

Tabelul 8.2. Sistemul de clasificare IWGDF/IDSA (5)

Grad PEDIS	Manifestări clinice	Severitatea infecţiei
1	Leziune fără manifestări de inflamaţie/infecţie	Neinfectată
2	Prezenţa a cel puţin 2 manifestări de inflamaţie (purulenţă, eritem, hiperestezie, căldură sau induraţie), dar celulita/eritemul se întinde pe ≤ 2 cm în jurul ulcerului, iar infecţia este limitată la piele sau ţesuturile subcutanate superficiale; fără alte complicaţii locale sau manifestări sistemice	Uşoară
3	Infecţia (descrisă mai sus) la un pacient care nu prezintă manifestări sistemice şi este stabil metabolic, dar care prezintă mai mult de una dintre următoarele caracteristici: celulita ≥ 2 cm, limfangită, întindere profund de fascia superficială, abces al ţesutului profund, gangrenă, afectarea mușchiului, tendonului, articulaţiei sau osului	Moderată
4	Infecţia la un pacient cu toxicitate sistemică sau instabilitate metabolică (ex. febră, frisoane, tahicardie, hipotensiune, confuzie, vomă, leucocitoză, acidoză, hiperglicemie severă, azotemie)	Severă

Tabelul 8.3. Clasificarea WIfI (Wound - Leziune, Ischemia - Ischemie, foot Infection - infecţia piciorului) (5)

Leziune			
Grad	Ulcer	Gangrenă	Descriere clinică
0	Fără ulcer	Fără gangrenă	Pierdere tisulară minoră. Recuperabil cu o amputaţie digitală simplă (1 sau 2 degete) sau grefă cutanată
1	Ulcer mic, superficial pe picior la nivel distal; fără expunerea osului, dacă nu este limitat la falanga distală	Fără gangrenă	Pierdere tisulară minoră. Recuperabil cu o amputaţie digitală simplă (1 sau 2 degete) sau grefă cutanată
2	Un ulcer mai adânc cu expunerea osului, a articulaţiei sau a tendonului, în general nu implică şi zona calcaneană; ulcer superficial fără implicarea calcaneului	Modificări gangrenoase limitate la degete	Pierdere tisulară majoră recuperabilă cu multiple (≥ 3) amputaţii sau amputaţie transmetatarsiană standard ± grefă cutanată
3	Ulcer extensiv, adânc care implică antepiciorul şi/sau zona medie a piciorului; ulcer profund ± implicarea calcaneului	Gangrenă extensivă care implică ante-piciorul şi/sau zona medie a piciorului; necroza şi implicarea calcaneului	Pierdere tisulară extensivă recuperabilă doar cu o reconstrucţie complexă a piciorului sau amputaţie transmetatarsiană (Chopart sau Lisfranc); este necesar un management complex al leziunii
Ischemie			
Grad	Indice gleznă-braţ	Tensiune arterială sistolică la nivelul gleznei (mmHg)	Presiunea halucelui, Presiunea transcutanată a oxigenului (mmHg)
0	≥ 0.80	> 100	≥ 60
1	0.6 - 0.79	70 - 100	40 - 59
2	0.4 - 0.59	50 - 70	30 - 39
3	≤ 0.39	< 50	< 30
Infecţia piciorului			
Grad	Manifestare clinică		
0	Fără semne şi simptome de infecţie Infecţie prezentă, definită de prezenţa a cel puţin 2 dintre următoarele: • Edem local sau indurație • Eritem > 0,5 şi ≤ 2 cm în jurul ulcerului • Sensibilitate locală sau durere • Temperatură locală crescută • Eliminare purulentă (secreţie densă, opacă, albă sau sangvinolentă)		
1	Infecţie locală care implică doar tegumentul şi ţesutul subcutanat (fără implicarea ţesuturilor profunde şi fără semnele sistemice descrise mai jos). Trebuie excluse alte cauze de răspuns inflamator al pielii (ex. traumă, gută, neuroosteoartropatie Charcot forma acută, fractură, tromboză, stază venoasă)		

2	Infecţie locală (vezi mai sus) cu eritem > 2 cm, sau cu implicarea structurilor mai profunde decât pielea şi ţesuturile subcutanate (ex. abces, osteomielită, artrită septică, fasceită) Fără semne de răspuns inflamator sistemic
3	Infecţie locală (descrisă mai sus) cu semne de răspuns inflamator sistemic) manifestată prin 2 sau mai multe dintre următoarele: • Temperatură > 38° C sau < 36° C • Frecvenţă ventriculară > 90 bătăi pe minut • RR > 20 respiraţii/minut sau $PaCO_2$ < 32 mmHg • Leucocite > 12.000/mm^3 sau < 4.000/mm^3

Prevenţia ulcerelor (5)

Există 5 elemente cheie în prevenţia ulcerelor piciorului diabetic:

1. Indentificarea (Erată G&G: Identificarea) piciorului la risc
2. Inspecţia şi examinarea regulată a piciorului la risc
3. Educaţia pacientului, a familiei şi a personalului medical
4. Purtarea de încălţăminte potrivită
5. Tratarea factorilor de risc pentru ulceraţie

1. Identificarea piciorului la risc include:

• Istoric: Ulcer/amputaţie în antecedente, claudicaţie;
• Status vascular: palparea pulsurilor la nivelul arterelor periferice;
• Pierderea sensibilităţii protective: se face evaluarea cu una dintre următoarele:
- Percepţia presiunii: monofilamentul de 10 g Semmes-Weinstein;
- Percepţia vibratorie cu diapazonul de 128 Hz;
- Când testele de mai sus nu sunt disponibile, se testează sensibilitatea tactilă.

Pierderea sensibilităţii protective este, de obicei, cauzată de polineuropatia diabetică. Dacă este prezentă, este, de obicei, necesar să se determine un istoric mai detaliat al pacientului şi să se efectueze alte teste pentru determinarea cauzelor şi consecinţelor.

2. Inspecţia şi examinarea regulată a piciorului la risc (scor de risc IWGDF 1 sau mai mult) trebuie să includă următoarele:

• Istoric: investigarea antecedentelor de ulcer/amputaţie, boală cronică renală în stadiu final, gradul de educaţie privind îngrijirea piciorului, izolare socială, acces deficitar la sistemul medical, limitări financiare, durere la nivelul membrelor inferioare (la mers sau în repaus) sau amorţeală, claudicaţie intermitentă;
• Status vascular: palparea pulsurilor la arterele periferice;
• Piele: evaluarea culorii, temperaturii, prezenţei calusurilor sau edemelor, semne preulcerative (Figura 8.4);
• Os/articulaţii: verificarea pentru prezenţa deformărilor (ex. degete în gheară sau în ciocan), proeminenţe osoase anormal de mari, limitarea mobilităţii articulare. Examinarea se face atât în ortostatism, cât şi în clinostatism;
• Evaluarea pentru pierderea sensibilităţii protective, dacă la un examen anterior aceasta a fost nemodificată;
• Încălţăminte: necorespunzătoare, sau lipsa încălţămintei;
• Igienă precară a picioarelor, de exemplu unghii tăiate necorespunzător, picioare nespălate, infecţie fungică superficială sau şosete murdare;

• Limitări fizice care pot altera îngrijirea proprie a picioarelor (ex. acuitatea vizuală, obezitatea);

• Cunoştinţele despre îngrijirea picioarelor.

După examinarea picioarelor, fiecare pacient trebuie încadrat în funcţie de categoria de risc IWGDF din Tabelul 8.4, pentru a ghida frecvenţa de efectuare a screening-ului şi managementul.

Figura 8.4. Zonele piciorului care sunt cu un risc ridicat de dezvoltare a unui ulcer (5)

Tabelul 8.4. Sistemul de clasificare a riscului conform IWGDF (5)

Categorie	Risc de ulcerare	Caracteristici	Frecvenţă
0	Foarte scăzut	Fără PSP, fără BAP	Anual
1	Scăzut	PSP sau BAP	La fiecare 6 - 12 luni
2	Moderat	PSP + BAP, sau PSP + deformări ale piciorului sau BAP + deformări ale piciorului	La fiecare 3 - 6 luni
3	Crescut	PSP sau BAP, şi una sau mai multe dintre următoarele: - Istoric de ulcer al piciorului - Amputaţie la nivelul membrelor inferioare (minoră sau majoră) - Boală renală în stadiu final	La fiecare 1 - 3 luni

BAP = boală arterială periferică, PSP = pierderea sensibilităţii protective

3. Educaţia pacienţilor, familiei şi a personalului medical cu privire la îngrijirea picioarelor include următoarele principii:

• Determinaţi dacă persoana este capabilă să facă o inspecţie a piciorului. Dacă nu, discutaţi cu cine poate să asiste persoana cu acest lucru. Persoanele care au deficienţe vizuale sau incapacitate fizică de a-şi vizualiza picioarele nu pot efectua inspecţia adecvat;

• Explicaţi nevoia de a efectua inspecţia picioarelor zilnic pentru întreaga suprafaţă a ambelor picioare, inclusiv zonele interdigitale;

• Asiguraţi-vă că pacientul ştie cum să anunţe cadrul medical adecvat dacă temperatura măsurată a picorului este crescută, sau dacă a apărut o tăietură, zgârietură, băşică sau ulcer.

4. Purtarea de rutină a încălţămintei potrivite

La pacienţii cu DZ şi cu pierderea sensibilităţii la nivelul picioarelor, purtarea încălţămintei nepotrivite şi mersul cu picioarele goale reprezintă principalele cauze de leziuni ale picioarelor care determină ulceraţii. Mărimea pantofilor trebuie să fie cu 1 - 2 cm mai mare decât mărimea piciorului şi pantofii nu trebuie să fie nici prea strâmţi, nici prea largi. Lăţimea internă trebuie să fie egală cu lăţimea piciorului la articulaţiile metatarso-falangiene (sau la partea cea mai lată a piciorului), iar înălţimea trebuie să permită suficient spaţiu pentru toate degetele (Figura 8.5). Evaluaţi mărimea cu pacientul în ortostatism, preferabil după-amiază (când pot avea picioarele umflate). Dacă nu există încălţăminte prefabricată care să se potrivească pentru picior sau dacă există semne de încărcare anormală a picorului (ex. hiperemie, calus, ulceraţie), îndrumaţi pacientul pentru încălţăminte specială, care poate să includă pantofi la comandă, taloneţi sau orteze.

Figura 8.5. Încălţămintea potrivită

5. Tratamentul factorilor de risc pentru ulceraţie

La un pacient cu DZ orice factor de risc modificabil sau semn pre-ulcerativ de la nivelul piciorului trebuie tratat. Aceasta include înlăturarea calusurilor, protejarea bătăturilor sau evacuarea acestora, dacă este necesar, tratamentul corespunzător al unghiilor încarnate şi prescrierea tratamentului antifungic pentru onicomicoză.

Principii de tratament al ulcerelor (5)

1. Descărcarea de presiune şi protecţia ulcerului

Descărcarea de presiune este extrem de importantă în tratamentul ulcerelor care sunt cauzate de un stres biomecanic accentuat:

• Tratamentul de descărcare preferat pentru un ulcer neuropat plantar este un dispozitiv nedetaşabil până la genunchi, de exemplu un dispozitiv de contenţie rigidă total (total casting cast) sau un cadru nedetaşabil;

• Când un dispozitiv de descărcare nedetaşabil până la genunchi este contraindicat sau nu este tolerat de pacient, se recomandă folosirea unui dispozitiv de descărcare detaşabil până la genunchi. Dacă şi un astfel de dispozitiv este contraindicat sau nu este tolerat, se recomandă folosirea unui dispozitiv de descărcare detaşabil până la gleznă. Se recomandă ca întotdeauna pacientul să fie educat cu privire la beneficiile aderenţei la purtarea dispozitivului detaşabil;

• Dacă alte forme de descărcare biomecanică nu sunt disponibile, se recomandă folosirea spumei de feltru, dar doar în asociere cu încălţămintea potrivită;

• Când infecţia sau ischemia sunt prezente, descărcarea de presiune este importantă, dar trebuie acordată o atenţie sporită conduitei terapeutice;

• Pentru ulcerele non-plantare, se recomandă folosirea unui dispozitiv de descărcare detaşabil de gleznă, modificarea încălţămintei, distanţiere interdigitale sau orteze, în funcţie de tipul şi localizarea ulcerului.

2. Restabilirea perfuziei tisulare

• La pacienţii cu o tensiune arterială la nivelul gleznei < 50 mmHg sau un indice gleznă-braţ < 0,5, se recomandă imagistica vasculară de urgenţă şi, când rezulatele (Erată G&G: rezultatele) o sugerează, revascularizarea. De asemenea, se recomandă revascularizarea dacă tensiunea arterială la nivelul halucelui este < 30 mmHg sau presiunea transcutanată a oxigenului (TcpO2) este < 25 mmHg. Totuşi, clinicienii pot lua în considerare revascularizarea la niveluri ale tensiunii mai mari la pacienţii cu pierdere tisulară extensivă sau infecţie;

• Când un ulcer nu arată semne de vindecare în 6 săptămâni, în ciuda managementului optim, se recomandă revascularizarea, indiferent de rezultatele testelor diagnostice vasculare descrise mai sus;

• Dacă se intenţionează o amputaţie majoră (ex. deasupra gleznei), se recomandă iniţial opţiunea revascularizării;

• Scopul revascularizării este de a restabili fluxul direct la cel puţin una dintre arterele piciorului, preferabil artera care vascularizează regiunea anatomică a leziunii. Totuşi, se recomandă evitarea revascularizării la pacienţii la care, din perspectiva pacientului, raportul risc/beneficiu privind succesul procedurii este nefavorabil;

• Se recomandă selectarea tehnicii de revascularizare atât pe baza factorilor individuali, cât şi pe baza expertizei echipei medicale;

• După revascularizare, eficienţa acesteia trebuie evaluată cu o metodă obiectivă de măsurare a perfuziei;

• Tratamentele farmacologice pentru îmbunătăţirea perfuziei nu s-au dovedit a fi benefice;

• Se recomandă accentuarea eforturilor pentru reducerea riscului cardiovascular (oprirea fumatului, controlul hipertensiunii şi al dislipidemiei, folosirea medicaţiei antiplachetare).

3. Tratamentul infecţiei

Ulcer superficial cu infecţie limitată la ţesutul moale:

• Se recomandă curăţarea şi debridarea ţesutului necrotic şi a calusului înconjurător;

• Se iniţiază terapia antibiotică empirică pentru Staphylococcus aureus şi streptococi (doar dacă nu sunt motive să se considere alţi agenţi patogeni cauzatori).

Infecţie profundă sau extensivă (moderată sau severă) (Tabelul 8.5):

• Se recomandă evaluarea de urgenţă a necesităţii intervenţiei chirurgicale pentru înlăturarea ţesutului necrotic, inclusiv a osului, eliberarea presiunii de compartiment sau evacuarea abceselor;

• Se face evaluarea bolii arteriale periferice; dacă este prezentă se recomandă tratament de urgenţă, inclusiv revascularizare;

• Se recomandă iniţierea terapiei antibiotice empirice, parenterale, cu spectru larg, pentru bacterii Gram-pozitive şi Gram-negative, inclusiv anaerobi;

• Tratamentul antibiotic se ajustează atât în urma răspunsului clinic la terapia empirică, cât şi în urma rezultatelor antibiogramei.

4. Controlul metabolic şi tratamentul comorbidităţilor

• Se recomandă optimizarea controlului glicemic, iar dacă este necesar, iniţierea insulinoterapiei;

• Se recomandă tratamentul edemelor, prevenţia/tratamentul malnutriţiei.

5. Îngrijirea locală a ulcerului

• Inspecţia regulată a ulcerului de către un cadru medical instruit este esenţială; frecvenţa acesteia depinde de severitatea ulcerului şi patologia de bază, prezenţa infecţiei, cantitatea de exsudat şi tratamentul acordat leziunii;

• Se recomandă debridarea ulcerului şi înlăturarea calusului înconjurător, în mod repetat dacă este necesar;

• Selectarea pansamentelor se face pentru controlul exsudatului şi menţinerea unui mediu umed;

• Se recomandă luarea în considerare a terapiei cu presiune negativă pentru vindecarea leziunilor post-operatorii.

6. Educaţia pacienţilor şi a familiei

• Instruiţi pacienţii (şi aparţinătorii) despre autoîngrijirea adecvată a ulcerelor picioarelor şi cum să recunoască şi să raporteze semnele şi simptomele unei infecţii noi sau care se agravează (ex. instalarea febrei, modificări în condiţii locale ale leziunii, hiperglicemie necontrolată);

• În timpul perioadei forţate de imobilizare la pat, se recomandă instruirea despre prevenţia apariţiei unui ulcer la piciorul contralateral.

Tabelul 8.5. Caracteristici ale infecţiei şi indicaţii pentru spitalizare (conform IWGDF) (5)

A. Caracteristici ce sugerează o infecţie complicată la nivelul piciorului diabetic	
Legate de leziune	
Leziune	Penetrează ţesutul subcutanat (ex. fascie, tendon, muşchi, articulaţie sau os)
Celulită	Extensivă (> 2 cm), la distanţă de ulceraţie sau rapid progresivă (inclusiv limfangită)
Semne/simptome locale	Inflamaţie severă sau induraţie, crepitaţii, bule, decolorare, necroză sau gangrenă, echimoze sau peteşii, hipoestezie sau durere localizată
Generale	
Prezentare	Debut acut/agravare sau rapid progresivă
Semne sistemice	Febră, frisoane, hipotensiune, confuzie, depleţie volemică
Teste de laborator	Leucocitoză, niveluri crescute ale proteinei C reactive sau VSH, hiperglicemie severă sau agravată, acidoză, azotemie de novo/agravată, diselectrolitemii
Caracteristici de complicaţii	Prezenţa unui corp străin la nivelul leziunii, plagă produsă prin înţepare, abces de profunzime, insuficienţă arterială sau venoasă, limfedem, tratament sau patologie imunosupresoare, injurie renală acută
Eşec terapeutic	Progresia patologie în ciuda unui tratament antibiotic aparent adecvat
B. Unii factori ce sugerează spitalizarea	
Infecţie severă Instabilitate metabolică sau hemodinamică Necesitatea tratamentului intravenos Teste diagnostice necesare şi care sunt inaccesibile pacientului externat Prezenţa ischemiei piciorului Necesitatea procedurilor chirurgicale (mai mult decât minore) Eşec al tratamentului ambulator Incapacitatea sau refuzul pacientului de a se conforma tratamentului ambulator Necesitatea unor pansamente mai complexe decât le poate furniza pacientul/aparţinătorii Necesitatea pentru observare atentă, continuă	

Concluzii

Piciorul diabetic se asociază cu o creştere semnificativă a mortalităţii şi morbidităţii. Alături de optimizarea tratamentului acestor pacienţi, managementul are ca scop final evitarea amputaţiilor şi a complicaţiilor asociate cu acestea. De asemenea, piciorului diabetic necesită o abordare sistematică, iar complexitatea tratamentului accentuează şi mai mult nevoia unei echipe multidisciplinare centrate pe pacient.

Bibliografie

1. Radulian G, Chirilă V. Piciorul Diabetic. În: Radulian G. Diabetul Zaharat în Practica Medicală. Ed. Universitară "Carol Davila", Bucureşti, 2019, 160-178.

2. Ibrahim AM. Diabetic Foot Ulcer: Synopsis of the Epidemiology an Pathophysiology. International Journal of Diabetes and Endocrinology 2018; 3(2): 23-28.

3. Bondor C, Vereşiu I, Florea B, et al. Epidemiology of Diabetic Foot Ulcers and Amputations in Romania: Results of a Cross-Sectional Quality of Life Questionnaire Based Survey. Journal of Diabetes Research 2016; 1-7.

4. Boulton A, Armstrong D, Albert S, et al. Comprehensive Foot Examination and Risk Assesment. Diabetes Care 2008; 31: 8.

5. Schaper CN, van Netten JJ, Apelqvist J, et al., IWGDF editorial board. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. The International Working Group on the Diabetic Foot, 2019.

9. Complicaţiile acute ale diabetului zaharat

Cristina-Mihaela Lăcătuşu, Bogdan Mihai

9.1. Cetoacidoza diabetică

Cetoacidoza diabetică (CAD) este **definită** ca triada biochimică formată din cetonemie (cetoză), hiperglicemie şi acidoză metabolică (1, 2).

Fiziopatologia CAD cuprinde ca element determinant central deficienţa relativă sau absolută de insulină, însoţită de creşterea concentraţiei hormonilor de contrareglare. Acest dezechilibru hormonal determină o creştere a gluconeogenezei şi glicogenolizei hepatice, având drept consecinţă hiperglicemia marcată (3). În paralel se produce şi accentuarea proceselor de lipoliză, ceea ce determină creşterea concentraţiei serice de acizi graşi liberi, care sunt mai apoi utilizaţi ca sursă alternativă de energie în locul glucozei (care nu mai poate fi introdusă intracelular) şi sunt metabolizaţi în cadrul procesului de cetogeneză. Pe această cale se formează cantităţi mari de corpi cetonici (acetonă, acetoacetat şi - în cea mai mare cantitate - 3-beta-hidroxibutirat). Acumularea unor cantităţi mari de corpi cetonici nevolatili în organism conduce la apariţia acidozei metabolice (4, 5). Diureza osmotică secundară hiperglicemiei şi cetonemiei importante determină deshidratare, care este mult agravată de incapacitatea compensării pe cale orală a pierderilor lichidiene odată cu apariţia vărsăturilor; poliuria existentă iniţial poate fi urmată de o reducere a ratei de filtrare glomerulară care determină ulterior scăderea diurezei (2, 5). Un pacient cu CAD poate ajunge la pierderi hidrice de circa 100 ml/kgcorp (4). Pe fondul diurezei osmotice şi al schimburilor ionice determinate de acidoza metabolică între compartimentele

corpului, inclusiv în cursul efortului de excreţie renală a cetoanionilor, se pierd, de asemenea, cantităţi însemnate de electroliţi (5). Deficitele tipice de electroliţi în CAD sunt de 7 - 10 mmol Na^+/kg corp, 3 - 5 mmol Cl^-/kg corp şi 3 - 5 mmol K^+/kg corp (4). Pe de altă parte, deficitul global de potasiu este adesea mascat în CAD ca urmare a ieşirii potasiului din spaţiul intracelular în condiţii de acidoză, astfel încât valorile iniţiale ale potasemiei pot fi aparent normale sau crescute (4).

Ghidurile actuale de diagnostic şi tratament în CAD includ recomandările American Diabetes Association (ADA) din 2009, care sunt printre cele mai bine cunoscute, dar şi recomandări mai recente precum cele provenite de la Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group (JBDS ICG, 2013) sau Diabetes Canada (2018). Lor li se adaugă recomandările pentru pacienţii de vârstă pediatrică emise de International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) în 2018.

În ghidul ADA, criteriile de **diagnostic** sunt reprezentate de: 1. valori glicemice peste 13,9 mmol/l (250 mg/dl); 2. prezenţa cetonemiei sau cetonuriei moderate; 3. HCO_3^- seric < 18 mmol/l; 4. pH arterial < 7,3 (6). Conform ghidurilor britanic şi pediatric actuale, diagnosticul de certitudine al CAD necesită prezenţa concomitentă a următoarelor trei elemente: 1. cetonemie ≥ 3 mmol/l sau cetonurie semnificativă (mai mult de 2+ la testarea urinei cu bandeletele de culoare); 2. glicemie peste 11 mmol/l (aproximativ 200 mg/dl) sau diabet zaharat preexistent (DZ); 3. bicarbonat (HCO_3^-) seric < 15 mmol/l şi/sau pH venos < 7,3 (4, 7). Ghidul canadian utilizează drept parametri diagnostici pH-ul arterial ≤ 7,3, HCO_3^- seric ≤ 15 mmol/l, gaura anionică > 12 mmol/l însoţită de prezenţa cetonemiei sau cetonuriei şi o glicemie cu valori în general ≥ 14 mmol/l, dar care poate avea uneori şi valori mai reduse (8). Aceste date de laborator survin la un pacient cu ***anamneză*** sugestivă pentru absenţa injectării corecte a insulinei sau de scădere ponderală (în cazul pacienţilor nou diagnosticaţi) şi care prezintă următoarele ***semne clinice***: 1. stare generală alterată, slăbiciune generalizată, fatigabilitate; 2. greţuri, vărsături, dureri abdominale difuze, reducerea apetitului; 3. uscăciunea tegumentelor şi mucoaselor şi alte semne de organ secundare deshidratării; 4. halenă acetonică, uneori tahipnee sau respiraţie Kussmaul; 5. tahicardie, eventual scăderea tensiunii arteriale, mai ales în ortostatism; 6. uşoară dezorientare, letargie, confuzie, rar comă propriu-zisă (3, 5). Stadiile evolutive de ***severitate*** din CAD sunt definite diferit de la un ghid la altul, dar majoritatea autorilor consideră drept severe cazurile cu valori ale pH-ului sub 7,0, HCO_3^- seric ≤ 15 mmol/l şi gaură anionică peste 16 mmol/l (4, 6, 8). Pe lângă diagnosticul pozitiv al CAD, identificarea ***cauzei precipitante*** a decompensării metabolice este de asemenea necesară. Aceasta poate fi reprezentată de aderenţa scăzută la tratamentul cu insulină şi/sau defecţiuni ale sistemelor de infuzie subcutanată continuă a insulinei, infecţii, accidente macrovasculare, pancreatită acută, debutul DZ direct prin CAD sau unele medicamente (2, 6, 7).

După stabilirea diagnosticului, pacientul cu CAD necesită o **monitorizare** riguroasă în cursul tratamentului. Aceasta include determinarea frecventă a glicemiei (6), la care ghidurile britanic, canadian şi pediatric adaugă recomandarea de urmărire, de câte ori este posibil, a nivelului seric al 3-beta-hidroxibutiratului; evaluarea acestor parametri în timp real, utilizând dispozitive de tip *point-of-care* ce efectuează dozări din sângele capilar, oferă beneficii maxime pentru adaptarea tratamentului (4, 7, 8). Monitorizarea cetonuriei este considerată de către autorii respectivi a avea o valoare prognostică mai redusă decât monitorizarea cetonemiei, care este privită ca metodă etalon de evaluare a răspunsului la tratament (1, 4). Eficienţa intervenţiei terapeutice depinde de asemenea de accesul facil la metode de evaluare rapidă a concentraţiilor sanguine ale gazelor şi electroliţilor. Ghidurile britanic şi canadian acceptă utilizarea

eşantioanelor de sânge venos pentru determinarea valorilor pH-ului şi bicarbonatului, întrucât diferenţele între valorile determinate în sângele arterial şi venos sunt în general mici (0,02 - 0,15 unităţi de pH şi 1,88 mmol/l în cazul HCO_3^-) şi nu afectează fundamental nici diagnosticul, nici managementul CAD. Indicaţiile accesului arterial au fost restrânse în ultimii ani doar la necesitatea monitorizării concentraţiei arteriale a O_2 şi a presiunii arteriale la pacientul aflat în stare critică (4, 8).

Tratamentul CAD are drept ***principii*** de bază refacerea deficitului de apă şi electroliţi, reducerea treptată a hiperglicemiei prin administrarea infuzabilă a insulinei, corecţia acidozei metabolice, corecţia unor eventuale valori tensionale scăzute, precum şi corecţia factorului precipitant al CAD. ***Ţintele metabolice*** ale tratamentului cuprind, conform ghidului britanic, reducerea cetonemiei cu 0,5 mmol/l/oră, creşterea concentraţiei serice venoase de HCO_3^- cu 3 mmol/l/oră, reducerea glicemiei din sângele capilar cu 3 mmol/l/oră (54 mg/dl/oră) şi menţinerea valorilor potasiului seric între 4 şi 5,5 mmol/l. În cazul în care aceste ţinte nu sunt atinse, rata orară de infuzie a insulinei (menţionată mai jos) va fi crescută (4). Ghidul american recomandă adaptarea tratamentului numai în funcţie de evoluţia valorilor glicemice, care trebuie să scadă cu 3 - 4 mmol/l/oră (50 - 75 mg/dl/oră) (6).

Deficitul de apă se compensează utilizând soluţii cristaloide. La persoanele cu insuficienţă renală sau insuficienţă cardiacă, precum şi la vârstnici, adolescenţi, tinerii între 18 şi 25 de ani şi femeile gravide, rata şi volumul de fluide pot necesita ajustare individualizată (4). La copii şi adulţii tineri, o rată mare de administrare a soluţiilor perfuzabile este asociată cu un risc crescut de apariţie a edemului cerebral; din acest motiv, ghidurile referitoare la pacientul pediatric recomandă ca înlocuirea deficitului de fluide să se facă pe o perioadă de până la 48 de ore (7). Administrarea primilor câţiva litri de soluţii cristaloide are drept scopuri înlocuirea deficitului intravascular de fluide, contrabalansarea efectelor diurezei osmotice şi a deficitelor electrolitice, precum şi corecţia unei eventuale hipotensiuni arteriale (4). Conform ghidului britanic, pe parcursul întregului tratament este de preferat administrarea soluţiilor clorurosodice 0,9%, eventual în formele cu adaos preformat de KCl dacă acestea sunt disponibile (4); ghidurile american şi canadian recomandă utilizarea soluţiilor clorurosodice 0,45%, fie în cazul în care valoarea corectată a natremiei este normală sau crescută (6), fie după reexpansiunea compartimentului intravascular, dar fără a scădea osmolalitatea plasmatică cu mai mult de 3 mmol/kg corp/oră (8). La glicemii-prag cu valori sub 11 mmol/l (200 mg/dl) conform ghidului american, respectiv sub 14 mmol/l (aproximativ 250 mg/dl) conform ghidurilor britanic şi canadian, se pot introduce soluţii glucozate cu concentraţie de 5% (6) sau 10% (4), care compensează o eventuală tendinţă de reducere prea pronunţată a glicemiei sub rata orară standard de infuzie a insulinei şi permit continuarea acesteia în vederea frânării cetogenezei; soluţiile glucozate se menţin în tratamentul perfuzabil până ce pacientul îşi recapătă capacitatea normală de alimentare şi ingestie de lichide. În paralel cu administrarea de soluţii glucozate se va continua însă administrarea soluţiilor clorurosodice, pentru a permite refacerea completă a volumului circulator (4).

Întrucât deshidratarea severă poate conduce la insuficienţă renală acută de tip prerenal, suplimentarea tratamentului perfuzabil cu potasiu nu se începe în acelaşi timp cu resuscitarea hidrică, ci mai târziu şi doar dacă nivelul K^+ seric se situează sub 5,5 mmol/l (4), 5,2 mmoll/l (Erată G&G: mmol/l) (6) sau chiar 5 mmol/l (8). Potasemia este însă de aşteptat să scadă odată cu iniţierea infuziei intravenoase de insulină, astfel încât se recomandă administrarea continuă de soluţii clorurosodice cu un adaos de potasiu de 10 - 40 mmol/l (premixate, acolo unde sunt disponibile) atât timp cât K^+ seric nu depăşeşte valorile limită mai sus menţionate şi pacientul are

diureză (4, 6, 8). Dacă potasemia scade, cu toate acestea, sub 3,5 mmol/l, este necesară fie creşterea ratei de infuzie a soluţiei mai sus amintite (atât timp cât acest lucru este posibil), fie administrarea unei soluţii mai concentrate în potasiu (4). La valori ale K^+ seric sub 3,3 mmol/l poate fi necesară oprirea temporară a infuziei intravenoase de insulină (8).

Rata infuziei intravenoase de insulină utilizată în cetoacidoză se calculează pe baza greutăţii corporale. Se folosesc în general doze de 0,1 U/kg corp/oră la adulţi (4, 6) şi de 0,05 - 0,1 U/kg corp/oră la copii (7), cu menţiunea că trebuie evitate ratele de infuzie care determină depăşirea unei doze totale de 15 unităţi/oră (4). La aceste doze mici, efectele secundare asociate dezechilibrelor osmotice întâlnite la dozele mari utilizate anterior în practica clinică devin foarte rare, iar eficienţa terapeutică se păstrează, cu un declin de 50 - 60% al valorilor glicemice în primele 4 ore de tratament (4). Administrarea unui bolus iniţial de insulină de 0,1 U/kg corp este recomandată în ghidul american (6), dar nu este considerată necesară de către ghidurile britanic şi canadian (4, 8). Printre efectele benefice ale tratamentului insulinic se numără supresia cetogenezei, reducerea severităţii hiperglicemiei, precum şi corecţia dezechilibrelor electrolitice.

Conform ghidului britanic, administrarea analogilor de insulină cu durată lungă de acţiune trebuie continuată în doza obişnuită. Continuarea administrării subcutanate a analogilor de insulină poate oferi avantajul furnizării continue a insulinei, şi implicit poate evita hiperglicemia de *rebound* atunci când este necesară stoparea infuziei intravenoase de insulină. În cazul pacienţilor nou diagnosticaţi cu DZ tip 1 şi care debutează prin CAD, ghidul respectiv recomandă administrarea într-o singură priză zilnică a 0,25 U/kg corp/zi de insulină glargin 100 sau detemir (4). Prevederile referitoare la utilizarea analogilor bazali de insulină nu se regăsesc în ghidul american (6).

Administrarea de bicarbonat nu este în prezent recomandată de rutină în tratamentul CAD, deoarece se consideră că administrarea de fluide şi insulină este suficientă pentru a corecta treptat acidoza metabolică (4, 6, 8). Autorii canadieni acceptă utilizarea bicarbonatului în cazuri selecţionate, precum şoc sau pH arterial $\leq 7,0$ (8), iar ghidul pediatric recomandă administrarea de bicarbonat doar în cazuri de hiperpotasemie ameninţătoare vital sau de acidoză severă (pH < 6,9) ce duce la compromiterea contractilităţii cardiace (7). Printre riscurile administrării intempestive de bicarbonat se numără: 1. creşterea presiunii parţiale a CO_2 în lichidul cefalo-rahidian, care va duce la apariţia acidozei paradoxale în acest compartiment lichidian extrem de vulnerabil; 2. un risc crescut de apariţie a edemului cerebral la copii şi adulţii tineri; 3. redeplasarea spre stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei, care suferă în condiţii de acidoză un răspuns adaptativ de deplasare către dreapta, ceea ce face ca oxigenul să fie mai uşor cedat către ţesuturi: 4. întârzierea scăderii raportului sanguin lactat: piruvat (4).

Deşi deficitul global de fosfat în CAD este de aproximativ 1 mmol/kg corp, nu există dovezi că introducerea lui în schema terapeutică aduce beneficii, astfel încât monitorizarea nivelurilor sale serice şi suplimentarea cu fosfat nu sunt recomandate de rutină (4).

Unul dintre cele mai de temut evenimente care pot să apară în cursul tratamentului CAD este edemul cerebral. Acesta pare să aibă drept factori de risc vârsta tânără, acidoza severă, administrarea de insulină din prima oră, volumele mari de fluide administrate în primele 4 ore, precum şi administrarea de bicarbonat. Semnele clinice sugestive pentru edemul cerebral constă în cefalee apărută sau agravată după începerea tratamentului, modificări neurologice (agitaţie, iritabilitate, ameţeli, confuzie, incontinenţă, paralizii de nervi cranieni, edem papilar), reducerea frecvenţei cardiace independent de orarul de somn sau de repleţia compartimentului intravascular, creşterea tensiunii arteriale, depresie respiratorie şi scăderea saturaţiei în oxigen a sângelui arterial (7). Tratamentul edemului cerebral trebuie iniţiat încă de la prima suspiciune

clinică şi constă în adaptarea ratei de administrare a fluidelor, menţinerea capului în poziţie ridicată la 30°, administrare de agenţi hiperosmolari (manitol, soluţie salină hipertonă 3%) şi intubaţie cu ventilaţie mecanică acolo unde este necesar (7).

CAD se consideră rezolvată atunci când valoarea pH creşte peste 7,3, bicarbonatul seric depăşeşte 15 mmol/l, iar cetonemia scade sub 0,6 mmol/l. Reluarea tratamentului subcutanat cu insulină se va face continuând administrarea intravenoasă de fluide şi insulină încă 30 - 60 minute după ingestia primei mese şi administrarea primei doze de insulină rapidă (4).

9.2. Starea hiperglicemică hiperosmolară

Starea hiperglicemică hiperosmolară (SHH) este una dintre cele mai grave complicaţii ale DZ şi este definită ca un sindrom caracterizat prin hiperglicemie importantă, hiperosmolaritate şi deshidratare, în absenţa cetoacidozei. Incidenţa exactă nu este cunoscută; se estimează că ar fi răspunzătoare de mai puţin de 1% dintre internările în spital ale pacienţilor cu DZ. De obicei, se întâlneşte la persoane vârstnice cu DZ tip 2, dar au fost raportate cazuri şi la copii sau adulţi tineri. Mortalitatea este crescută, fiind în jur de 20%, de aproximativ 10 ori mai mare decât mortalitatea pacienţilor cu CAD (9, 10).

Încă din 1884, von Frerichs raporta cazurile unor pacienţi care prezentau o formă atipică de comă diabetică, caracterizată prin hiperglicemie importantă şi glicozurie, dar fără respiraţie Kussmaul, fără halenă acetonică şi fără acetonă în urină. În 1971, Arieff and Carroll stabilesc criteriile de diagnostic şi cercetează fiziopatologia acestui sindrom pe care ei îl denumesc "comă hiperglicemică hiperosmolară noncetozică". Ulterior, acest termen a fost înlocuit cu cel de "stare hiperglicemică hiperosmolară" din două motive: la mulţi pacienţi nu este alterată starea de conştienţă (mai puţin de o treime dintre pacienţi se prezintă în comă) şi unii pacienţi pot avea un grad uşor sau moderat de cetoză. Până la 20% dintre pacienţii cu hiperglicemie importantă şi cu hiperosmolaritate au trăsături combinate de stare hiperglicemică hiperosmolară şi cetoacidoză (9, 11).

Fiziopatologia stării hiperglicemice hiperosmolare. Deficitul de insulină şi creşterea nivelului hormonilor de contrareglare (glucagon, catecolamine, cortizol şi hormon de creştere) determină scăderea captării celulare de glucoză, creşterea glicogenolizei şi a gluconeogenezei (prin lipoliză şi proteoliză se furnizează ficatului glicerol, aminoacizi şi lactat, care reprezintă substraturi pentru gluconeogeneză). Toate acestea vor determina hiperglicemie, cu creşterea osmolarităţii extracelulare şi cu crearea unui gradient osmotic care va duce la deplasarea apei din celulă în interiorul vaselor de sânge. La început, filtrarea glomerulară este crescută şi duce la glicozurie şi diureză osmotică. Glicozuria iniţială previne apariţia unor hiperglicemii importante atât timp cât rata de filtrare glomerulară este normală. În timp însă, continuarea diurezei osmotice va duce la hipovolemie, cu scădere progresivă a ratei de filtrare glomerulară şi cu agravarea hiperglicemiei. La deshidratare contribuie şi scăderea aportului lichidian ca urmare a alterării senzaţiei de sete. Spre deosebire de cetoacidoza diabetică, în care deficitul de insulină este absolut şi duce la cetogeneză, în SHH nu există suficientă insulină pentru a scădea hiperglicemia, dar există suficientă insulină pentru a împiedica lipoliza şi apariţia corpilor cetonici (11, 12).

Factori precipitanţi pentru starea hiperglicemică hiperosmolară. SHH apare cel mai frecvent la vârstnici cu DZ tip 2, tratat de obicei doar cu dietă sau cu preparate noninsulinice; aproximativ 20% dintre pacienţi nu erau anterior cunoscuţi cu DZ. Cel mai frecvent întâlnit factor precipitant (40 - 60% dintre cazuri) îl reprezintă infecţiile (pneumonii, infecţii de tract urinar etc.). Alţi factori precipitanţi pot fi bolile concomitente (infarct de miocard, accident

vascular cerebral, embolie pulmonară, pancreatite, traumatisme etc.), care determină o creştere a hormonilor de contrareglare şi/sau nu permit accesul pacientului la o sursă de hidratare (pacienţi imobilizaţi la pat sau care nu mai au senzaţia de sete). Unele medicamente pot determina apariţia SHH: corticoizii, diureticele tiazidice, fenitoina, betablocantele, unele antipsihotice (3, 9). Deşi SHH apare cel mai frecvent la vârstnici, în ultimii ani s-a constatat o creştere a incidenţei la copii şi adolescenţi. La copii, cele mai frecvent întâlnite cauze precipitante sunt bolile circulatorii, neurologice sau genito-urinare. La unii copii cu DZ tip 1 pot apărea trăsături de SHH, cu osmolaritate crescută şi hiperglicemie importantă atunci când, înainte de a fi diagnosticaţi, consumă cantităţi foarte mari de sucuri dulci din cauza setei intense (2, 9, 13).

Diagnosticul stării hiperglicemice hiperosmolare. Nu există o definiţie exactă a SHH, dar se descriu o serie de caracteristici care o diferenţiază de alte stări hiperglicemice (9):

- Hiperosmolaritate > 320 mOsm/l;
- Hiperglicemie importantă (> 600 mg/dl), fără hipercetonemie semnificativă (< 3 mmol/l), fără cetonurie importantă (2+ sau mai puţin) şi fără acidoză (pH > 7,3, bicarbonat > 15 mmol/l);
- Deshidratare importantă şi stare generală alterată.

Hiperglicemia şi hiperosmolaritatea nu sunt suficiente pentru a stabili diagnosticul; multe persoane cu DZ au creşteri marcate dar tranzitorii ale glicemiei şi ale osmolarităţii; diferenţa faţă de SHH o face durata hiperglicemiei şi deshidratarea intensă (9).

Clinic, debutul SHH este lent, în decurs de zile sau săptămâni, mult mai lent decât în CAD, unde simptomele apar, de obicei, în decurs de câteva ore. Deoarece instalarea simptomelor este lentă, pacienţii pot pierde cantităţi foarte mari de lichide şi de electroliţi. Diagnosticul se stabileşte de multe ori când pacientul are deja pierderi hidroelectrolitice importante. Semnele clinice includ poliurie, polidipsie, astenie marcată şi înceţoşarea vederii. Alterarea statusului mental apare frecvent la osmolaritate > 330 mOsm/l, dar poate varia mult de la un pacient la altul: confuzie, letargie sau comă. Dacă starea de conştienţă este alterată şi osmolaritatea este < 320 mOsm/l, trebuie căutată o altă cauză: accident vascular cerebral, intoxicaţii etc. În 20% dintre cazuri pot apărea convulsii. La examenul clinic, se constată semne de deshidratare: mucoase uscate, pliu cutanat persistent, extremităţi reci şi tahicardie. Hipotensiunea arterială apare tardiv; de obicei, tensiunea arterială este menţinută normală din cauza hiperglicemiei, care menţine apa în vas. Febra poate sugera existenţa unei infecţii; uneori este posibil ca febra să nu apară, chiar în prezenţa unei infecţii, din cauza vasodilataţiei cutanate şi a termolizei consecutive (14).

Investigaţii de laborator. Debutul SHH fiind lent, se pierd cantităţi foarte mari de apă şi de electroliţi (100 - 220 ml apă/kg corp, 5 - 13 mmol sodiu/kg corp, 5 - 15 mmol clor/kg corp şi 4 - 6 mmol potasiu/kg corp) (15). Frecvent se întâlneşte o hiponatremie de diluţie; valoarea reală a sodiului se calculează adăugând 2,4 mmol/l pentru fiecare creştere cu 100 mg/dl a glicemiei care depăşeşte valoarea de 100 mg/dl. Organismul are deficit de potasiu, ca urmare a pierderilor urinare; cu toate acestea, la prezentarea pacientului, de obicei potasemia este crescută, ca urmare a deficitului de insulină, a depleţiei de volum şi a trecerii potasiului intracelular în mediul extracelular. Gaura anionică, calculată după formula $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$ este, de obicei, în limite normale (8 - 12 mmol/l).

Glicemia este mult crescută. Ureea şi creatinina sunt crescute (prin insuficienţă renală funcţională), la fel şi hematocritul şi numărul de leucocite (prin hemoconcentraţie). Pentru diagnosticarea unei infecţii, pe lângă numărul de leucocite, sunt utile hemoculturi, uroculturi, culturi din spută sau radiografia toracică. Electrocardiograma sau computertomografia cerebrală pot ajuta la depistarea cauzei SHH (12).

Osmolaritatea se calculează după formula: 2xNa^+ + glicemia [mg/dl]/18 + ureea [mg/dl]/6. În SHH, osmolaritatea este un indicator de severitate şi modificările ei sunt utile în monitorizarea tratamentului.

Criterii de severitate in SHH: Osmolaritatea > 350 mOsm/l, sodiul > 160 mmol/l, hipokaliemia (< 3,5 mmol/l) sau hiperkaliemia (> 6 mmol/l), scorul Glasgow < 12, saturaţia oxigenului < 92%, tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg, frecvenţa cardiacă > 100 bătăi pe minut sau < 60 bătăi pe minut, debitul urinar < 0,5 ml/kg corp/oră, creatinina serică > 2,2 mg/dl, hipotermia, evenimentele macrovasculare (infarct de miocard, accident vascular cerebral) sau alte comorbidităţi importante (15).

Tratamentul SHH

***Ţintele tratamentului*:** tratamentul cauzei SHH, normalizarea lentă a osmolarităţii, reechilibrarea hidroelectrolitică, normalizarea glicemiei, prevenirea trombozelor arteriale şi venoase, a ulceraţiilor piciorului şi a altor posibile complicaţii (edemul cerebral, mielinoliza centrală pontină) (15, 16).

Reechilibrarea hidroelectrolitică trebuie să fie prima măsură de tratament în SHH, cu scopul de a reface volumul intra- şi extravascular şi de a restabili perfuzia periferică. Se recomandă soluţii cristaloide: soluţie clorurosodică izotonă 0,9% cu suplimentare de potasiu, la nevoie. Osmolaritatea se va calcula o dată pe oră şi ritmul de perfuzie se va ajusta astfel încât osmolaritatea să scadă lent, cu 3 - 8 mOsm/l/oră. Reechilibrarea hidrică (fără administrare de insulină) va duce la scăderea glicemiei şi, consecutiv, a osmolarităţii, prin trecerea apei în mediul intracelular. Acest fapt va duce la o creştere a sodiului seric (o scădere a glicemiei de 100 mg/dl va determina o creştere a natremiei de 2,4 mmol/l). Această creştere a sodiului nu este neapărat o indicaţie de administrare de lichide hipotone. Trebuie evitate modificările bruşte ale glicemiei şi ale electroliţilor: rata de scădere a glicemiei trebuie să fie de 80 - 100 mg/dl/oră şi cea de scădere a sodiului să nu depăşească 10 mmol/24 ore (17).

Deficitul de apă se calculează după formula: 0,6 x greutatea corporală în kg x (1- [sodiul corectat/140]). 50% din acest deficit trebuie corectat în primele 12 ore, restul în următoarele 12 ore. Dacă osmolaritatea şi glicemia nu scad, deşi pacientul primeşte soluţie clorurosodică izotonă 0,9%, aceasta va fi înlocuită cu soluţie clorurosodică hipotonă 0,45%. Normalizarea completă a electroliţilor şi a osmolarităţii poate dura până la 72 ore. De obicei, pe măsură ce starea generală a pacientului se ameliorează, deficitul de apă se poate corecta şi prin administrarea lichidelor pe cale orală (2).

Pacienţii cu SHH au deficit de potasiu, dar acidoza este mai redusă decât la cei cu cetoacidoză, astfel încât modificările potasiului seric sunt mai reduse. În cazul coexistenţei insuficienţei renale poate apărea hiperpotasemia, în timp ce pacienţii aflaţi sub tratament diuretic pot avea hipopotasemie. Dacă potasemia este peste 5,5 mEq/l, nu se administrează potasiu, pacientul va fi monitorizat; dacă potasemia este între 3,5 şi 5 mEq/l, se administrează 20 - 30 mEq de potasiu în fiecare litru de fluid perfuzat, pentru a menţine potasemia între 4 şi 5 mEq/l. Dacă potasemia este sub 3,5 mEq/l, nu se va administra insulină şi se vor administra 20 - 30 mEq potasiu pe oră până potasemia va creşte peste 3,5 mEq/l (12).

Suplimente de fosfaţi *per os* sau intravenos se vor administra doar dacă hipofosfatemia persistă şi după faza acută a tratamentului SHH. Suplimente de magneziu sunt necesare doar dacă pacientul are hipocalcemie simptomatică (12).

Insulinoterapia. Dacă pacientul are cetonemie semnificativă (3-beta-hidroxibutirat > 1 mmol/l), trebuie administrată insulină de la început; în caz contrar, nu se începe insulinoterapia. Reechilibrarea hidroelectrolitică cu soluţii clorurosodice 0,9% determină scăderea glicemiei.

Administrarea insulinei înaintea reechilibrării hidroelectrolitice poate determina colaps cardiovascular, deoarece insulina introduce glucoza în celulă şi scade volumul intravascular. Insulinoterapia se începe cu un bolus de 0,1 unităţi/kg corp, apoi se administrează în perfuzie 0,1 unităţi/kg corp/oră (sau se pot administra 0,14 unităţi/kg corp/oră în perfuzie, fără bolus). Dacă glicemia nu scade cu 50 - 70 mg/dl în prima oră, se creşte doza de insulină din perfuzie. Când glicemia ajunge la 300 mg/dl, se scade doza de insulină din perfuzie la 0,05 - 0,1 unităţi/kg corp/oră (18).

Alte măsuri terapeutice.

Dacă există semne clinice sau paraclinice ale unei infecţii, se vor administra *antibiotice*.

Pacienţii cu SHH au un risc crescut de tromboembolism arterial sau venos; ca urmare, se recomandă tratament cu *heparine cu greutate moleculară joasă* pe toată perioada spitalizării şi, la pacienţii cu risc crescut, încă trei luni după externare.

Riscul crescut de ulceraţii la nivelul piciorului al pacienţilor cu SHH impune prevenirea acestora cu ajutorul unor *dispozitive speciale de protejare a călcâielor* şi examinare clinică zilnică a picioarelor (15).

În **concluzie**, SHH este o complicaţie severă care poate apărea la pacientul cu DZ; ea are particularităţi clinice, paraclinice şi de tratament care o deosebesc de CAD şi constituie o urgenţă majoră. Principalul tratament îl constituie reechilibrarea hidroelectrolitică care vizează scăderea lentă a osmolarităţii, cu 3 - 8 mOsm/l/oră. Insulina se va administra doar dacă, deşi pacientul este corect reechilibrat hidroelectrolitic, glicemia nu scade corespunzător.

9.3. Acidoza lactică

Acidoza lactică se **defineşte** prin creşterea lactatului plasmatic peste 5 mEq/l, asociată cu o scădere a pH sub 7,25; raportul lactat/piruvat creşte mult (20:1 - 30:1). Creşterea lactatului plasmatic peste 10 mEq/l, asociată cu o scădere a pH sub 7,25 se poate întâlni şi în condiţii fiziologice, în timpul efortului fizic, dar în acest caz creşterea este doar tranzitorie (dispare în 15 - 30 minute după terminarea efortului) şi raportul lactat/piruvat se menţine aproape de valoarea normală (10:1) (19, 20).

Există două **tipuri** de acidoză lactică: tipul A, prin hiperproducţie de lactat în condiţii de hipoxie tisulară, şi tipul B, prin deficit de utilizare. La pacienţii cu DZ poate apărea tipul B de acidoză lactică prin mai multe mecanisme: deficit relativ de lacticdehidrogenază, afectarea potenţialului redox al celulei şi oxigenare tisulară defectuoasă ca urmare a glicozilării excesive a hemoglobinei şi a leziunilor de macro- şi microangiopatie (20, 21). Pe acest fond, o decompensare determinată de o infecţie, de un infarct miocardic sau de un accident vascular cerebral poate duce la o comă diabetică hiperglicemică însoţită de acidoză lactică, cu sau fără hiperosmolaritate, cu sau fără cetoacidoză. S-au descris uneori acidoze lactice severe la pacienţii cu DZ aflaţi sub tratament cu biguanide. Cel mai frecvent a fost incriminat preparatul fenformin, care a fost şi scos din uz din acest motiv. Metforminul şi buforminul au fost mai rar implicate în apariţia acidozei lactice.

Acidoza lactică asociată metforminului apare extrem de rar (sub 10 evenimente la 100.000 pacienţi-ani de expunere), dar este foarte gravă (mortalitate de aproximativ 50%) (22). În cazurile când metforminul a determinat acidoză lactică, concentraţiile plasmatice ale acestuia erau mult crescute, peste 5 μg/ml (doza terapeutică este mai mică de 2 μg/ml) (23). Aceste concentraţii crescute se pot constata la pacienţii cu funcţie renală redusă (*clearance*-ul metforminului este scăzut), cu afectare hepatică (este redusă metabolizarea lactatului în glucoză prin gluconeogeneză) şi/sau atunci când creşte producţia de lactat (sepsis, insuficienţă cardiacă

sau circulatorie care determină hipoperfuzie tisulară şi hipoxie). Mecanismul prin care metforminul determină creşterea acidului lactic este inhibarea respiraţiei mitocondriale la nivel hepatic şi muscular, în felul acesta apărând atât o creştere a producţiei de lactat, cât şi o reducere a metabolismului acestuia (24).

Diagnosticul acidozei lactice

***Tabloul clinic*.** Iniţial apar semne premonitorii nespecifice: astenie marcată, crampe musculare, dureri difuze; ulterior se instalează alterarea stării de conştienţă, agitaţie, hipotensiune, respiraţie acidotică (Kussmaul) dar fără halenă acetonică; semnele de deshidratare lipsesc sau sunt minore.

Investigaţii de laborator: pH < 7,25, acid lactic > 7 - 10 mEq/l, acid piruvic < 0,5 mEq/l, gaura anionică > 15 mEq/l, glicemia moderat crescută (20, 25).

Acidoza lactică trebuie suspectată în condiţiile unei acidoze metabolice marcate în care gaura anionică este peste 15 mEq/l şi nu poate fi explicată prin prezenţa corpilor cetonici sau a insuficienţei renale.

Tratamentul acidozei lactice. Când etiologia este cunoscută, trebuie instituit de urgenţă tratament cauzal. Corectarea acidozei se va face cu soluţii de bicarbonat de sodiu (50 - 100 mEq în primele 30 - 60 minute) sau cu trihidroxiaminometan - THAM (500 ml în 4 ore). Corectarea tulburărilor hidroelectrolitice şi a hiperglicemiei se va face după aceleaşi principii menţionate la CAD. Când presiunea arterială a oxigenului scade sub 50 mmHg este necesară oxigenoterapia. În caz de colaps, se administrează soluţii macromoleculare sau hemisuccinat de hidrocortizon. În cazuri grave, dacă tratamentul prezentat eşuează, este necesară hemodializa sau dializa peritoneală (19, 25).

Bibliografie

1. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. Clin Med 2019; 19(5): 396-398.
2. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol 2016; 12(4): 222-232.
3. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. BMJ 2019; 365: l1114.
4. Dhatariya K, Savage M. Joint British Diabetes Societies (JBDS) Inpatient Care Group. The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults. Second Edition, September 2013. http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS.htm
5. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: an update on its etiology, pathogenesis and management. Metabolism Clin Experiment 2016; 65: 507-521.
6. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009; 32(7): 1335-1343.
7. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatric Diabetes 2018; 19 (Suppl. 27): 155-177.
8. Goguen J, Gilbert J. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2018 Clinical Practice Guidelines. Hyperglycemic Emergencies in Adults. Can J Diabetes 2018; 42: S109-S114.
9. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. Diabetes Care 2014; 37(11): 3124-3131.

10. Rosenbloom AL. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. J Pediatr 2010; 156(2): 180-184.
11. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. (Editors). Endotext [Internet], South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2018.
12. Milanesi A, Weinreb JE. Hyperglycemic Hyperosmolar State. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. (Editors). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2018.
13. Kharode I, Coppedge E, Antal Z. Care of children and adolescents with diabetes mellitus and hyperglycemia in the inpatient setting. Curr Diab Rep 2019; 19(10): 85.
14. Stoner GD. Hyperosmolar hyperglycemic state. Am Fam Physician 2017; 96(11): 729-736.
15. Scott AR; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care; JBDS hyperosmolar hyperglycaemic guidelines group. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state in adults with diabetes. Diabet Med 2015; 32(6): 714-724.
16. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of diabetic ketoacidosis/hyperglycemic hyperosmolar state: novel Advances in the management of hyperglycemic crises (UK Versus USA). Curr Diab Rep 2017; 17(5): 33.
17. Gershkovich B, English SW, Doyle MA, Menon K, McIntyre L. Choice of crystalloid fluid in the treatment of hyperglycemic emergencies: a systematic review protocol. Syst Rev 2019; 8(1): 228.
18. Jamme M, Ben Hadj Salem O, Mesnard L, Robert T. The "Underwater part of the iceberg" of insulin administration for diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state: electrolytics disorders. Crit Care Med 2019; 47(10): e850-e851.
19. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. N Engl J Med 2014; 371(24): 2309-2319.
20. Seheult J, Fitzpatrick G, Boran G. Lactic acidosis: an update. Clin Chem Lab Med 2017; 55(3): 322-333.
21. Guelho D, Paiva I, Carrilho F. Relation between metformin treatment and the development of hyperlactacidemia at the emergency room. Acta Med Port 2014; 27(2): 196-203.
22. Richy FF, Sabidó-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. Diabetes Care 2014; 37(8): 2291-2295.
23. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet 2011; 50(2): 81-98.
24. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism 2016; 65(2): 20-29.
25. Jung B, Martinez M, Claessens YE, et al. Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. Ann Intensive Care 2019; 9(1): 92.

10. Diabetul zaharat tip 1

10.1. Evaluarea pacientului cu diabet zaharat tip 1

Eosefina Gina Botnariu

Evaluarea medicală comprehensivă a pacientului cu diabet zaharat (DZ) tip 1 presupune stabilirea clară a unor obiective principale (1, 2, 3, 4).

La prima vizită, datele de anamneză sunt completate de analizele de laborator. Evaluarea va fi ţintită pe: confirmarea diagnosticului de DZ tip 1, evaluarea potenţialelor comorbidităţi/complicaţii, dar se va insista şi asupra stilului de viaţă, în vederea optimizării acestuia şi angajării pacientului în planul terapeutic (1, 2).

Datele de anamneză: se vor actualiza la fiecare vizită (1, 2, 3, 4):

• Istoricul bolii:

- particularităţile bolii la debut (vârstă, simptomatologie);
- tratamente anterioare urmate şi eficienţa acestora;
- evaluarea frecvenţei, cauzelor, severităţii spitalizărilor anterioare;

• Antecedente heredo-colaterale:

- istoric de DZ la rudele de gradul I;
- istoric de boli autoimune in familie, schema de tratament propusă;

• Antecedente personale patologice:

- existenţa complicaţiilor macro- şi microvasculare specifice DZ;
- boli asociate;
- apariţia hipoglicemiilor neconştientizate: la fiecare vizită, se va preciza numărul acestora, cauzele, frecvenţa şi zilele în care au apărut;
- co-existenţa hemoglobinopatiilor şi a sindroamelor anemice;
- istoric de hipertensiune arterială şi de hiperlipoproteinemie;

• Stilul de viaţă:

- alimentaţia şi modificări ale greutăţii corporale, activitatea fizică, tulburări de somn;
- consum de alcool, tutun, alte substanţe;

• Medicaţia utilizată:

- medicaţia actuală, scheme de tratament;
- intoleranţe medicamentoase;
- medicaţie complementară, vaccinări efectuate.

Examenul clinic general: va cuprinde (1, 2, 3, 4):

- măsurarea înălţimii, greutăţii corporale, calcularea indicelui de masă corporală (IMC), circumferinţa taliei, iar la copii şi adolescenţi se va aprecia creşterea şi dezvoltarea şi, unde este cazul, se vor examina semnele pubertăţii;
- determinarea valorilor tensiunii arteriale (în clino- şi ortostatism);
- examinarea glandei tiroide;
- examinarea tegumentelor (precizarea zonelor de lipodistrofie, inserţia corectă a sistemelor de monitorizare sau a pompei de insulină, prezenţa acanthosis nigricans etc.);
- examinarea sistemului muscular.

Examinarea picioarelor (1, 2, 3):

- Inspecţie: integritatea tegumentelor, prezenţa calozităţilor, aspectul unghiilor, prezenţa ulceraţiilor, deformităţi;
- Palparea pulsului la pedioase (eventual determinarea indicelui gleznă-braţ);
- Examinarea sensibilităţilor: tactilă (cu monofilamentul de 10 g), termică, dureroasă şi vibratorie.

Evaluarea condiţiilor psiho-sociale (1, 2):

- prezenţa depresiei, a anxietăţii, a tulburărilor de comportament alimentar;
- diagnosticarea disfuncţiei cognitive.

Automonitorizarea (1):
- evaluarea noţiunilor de dietă, planificarea vizitelor la dietetician;
- evaluarea/re-evaluarea calculării glucidelor din alimente.

Planificarea sarcinii (1):
- pentru femeile în perioada fertilă, se vor evalua metodele de contracepţie şi planificarea sarcinii.

Examene de laborator (1, 2, 4):
- glicemia: în prezenţa simptomelor clasice de hiperglicemie, valoarea glucozei plasmatice > 200 mg/dl reprezintă element de diagnostic;
- peptidul C şi insulinemia: valori scăzute ale acestora sunt definitorii pentru DZ tip 1;
- determinarea auto-anticorpilor specifici: anticorpi anti-GAD65 (decarboxilaza acidului glutamic), antiinsulină, anti-celulă beta, anti-tirosinfosfatază IA-2 şi IA-2b, anti-transportori Zn8. DZ tip 1 este definit prin prezenţa unuia sau mai multor markeri imunologici. Boala metabolică este în strânsă legătură cu sistemul HLA (Human Leucocyte Antigen) şi cu genele DQA şi DQB (2, 3);
- HbA1c;
- profilul lipidic (colesterol total, HDLc şi LDLc, trigliceride);
- evaluarea funcţiei hepatice;
- determinarea raportului albumină/creatinină din urina spontană;
- creatinina serică şi estimarea ratei de filtrare glomerulară;
- determinarea TSH (hormonul de stimulare tiroidiană) la fiecare 1 - 2 ani, anticorpi anti-tiroglobulină şi anti-tiroidperoxidază;
- la copii se recomandă determinarea IgA anti-transglutaminază, pentru boala celiacă.

Vizitele ulterioare, în special cele anuale, includ majoritatea obiectivelor evaluării medicale de la vizitele anterioare (1):
- istoricul bolii şi evenimente medicale petrecute în intervalul de timp de la vizita anterioară;
- evaluarea schemei de tratament (efecte adverse, intoleranţe medicamentoase);
- examen fizic al pacientului;
- analize de laborator (ex. HbA1c şi alte ţinte metabolice);
- evaluarea riscului de complicaţii, automonitorizarea, nutriţia, screening-ul complicaţiilor DZ;
- alte elemente de screening pentru sănătate: vizita la stomatolog, examinarea fundului de ochi.

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes 2019, Diabetes Care 2019; 42(Suppl. 1): S34-S45.

2. Khardori R, Griffing G: Type 1 Diabetes Mellitus, updated sept 2019. https://emedicine.medscape.com/article/117739-overview

3. Sosenko MJ, Skyler JS, DiMeglio LA, et al.; and the Type 1 Diabetes TrialNet and Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Groups. A New Approach for Diagnosing Type 1 Diabetes in Autoantibody Positive Individuals Based on Prediction and Natural History. Diabetes Care 2015; 38: 271-276.

4. ISPAD. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018; Pediatr Diabetes 2018; 19 (Suppl 27).

10.2. Prevenţia diabetului zaharat tip 1

Eosefina Gina Botnariu

Incidenţa şi prevalenţa diabetului zaharat (DZ) tip 1 creşte cu aproximativ 2 - 3% anual, încât se estimează că aproximativ 86.000 de copii vor dezvolta anual DZ tip 1. Atât în tipul 1, cât şi în tipul 2 de DZ, diverşi factori de genetici şi de mediu pot acţiona şi induce pierderea progresivă a masei de celule beta-pancreatice şi /sau a funcţionalităţii acestora, inducând apariţia hiperglicemiei. Odată cu apariţia acesteia, pacienţii cu orice formă de DZ prezintă risc de dezvoltare a complicaţiilor cronice, rămânând diferită rata de progresie a pierderii de celule insulare (1, 2). Studii clinice au demonstrat că la rudele de gradul 1 ale pacienţilor cu DZ tip 1, persistenţa în sânge a 2 sau mai multe tipuri de autoanticorpi (auto- Ac) reprezintă cel mai sigur predictor al diabetului, iar rata de progresie a bolii depinde de vârsta la care s-au detectat auto-Ac, numărul de tipuri, specificitatea acestora şi titrul lor.

Mecanismul precis de producere a DZ tip 1 este insuficient cunoscut. Pentru a putea preveni DZ tip 1 este esenţial să cunoastem istoria naturală a DZ tip 1 (există 3 stadii de evoluţie) şi mecanismele care induc distrucţia autoimună a celulelor beta pancreatice (2, 3). DZ tip 1 este definit prin prezenţa unuia sau mai multora dintre aceşti markeri, dar are asocieri puternice cu sistemul HLA (Human Leucocyte Antigen), în special cu genele DQA şi DQB. Sistemul HLA poatea (Erată G&G: poate) avea efecte predispozante sau protective. Rata de distrugere celulară poate fi accelerată la unii pacienţi (în special, la copii) sau încetinită (în special la adulţi). Distrucţia autoimună a celulelor beta are predispoziţie genetică, iar legăturile cu factorii de mediu este insuficient cunoscută (1). Persoanele cu DZ tip 1 pot asocia maladii autoimune: tiroidita autoimună Hashimoto, boala Graves, boala Addison, boala celiacă etc. Studii efectuate pe cohorte mari de persoane cu risc genetic crescut (sistem HLA-DR3/4, DQB1*0201/DQB1*0302) au arătat că gemenii monozigoţi au un risc de 50 - 70% de a dezvolta DZ tip 1. Cu toate acestea, predictorii cu cea mai mare valoare rămân anticorpii antiinsulari, care apar la 90 - 95% dintre persoanele care vor dezvolta DZ tip 1.

Strategiile de prevenţie pot fi definite ca fiind primare, secundare sau terţiare. Prevenţia primară se adresează persoanelor cu risc înalt (genetic) de a dezvolta DZ tip 1. Prevenţia secundară are ca scop depistarea bolii în stadiile iniţiale şi aplicarea unei strategii de tratament. Prevenţia terţiară se focalizează pe reducerea sau minimalizarea complicaţiilor bolii. Unele studii, care au urmărit cohorte de copii încă de la naştere - BABYDIAB, DIPP (Finland’s Diabetes Prediction and Prevention), TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) DAISY (Colorado’s Diabetes Autoimmunity Study in the Young) - au demonstrat existenţa unui vârf în dezvoltarea procesului imun în primii 2 - 5 ani de viaţă şi o progresie mult mai rapidă a bolii la persoanele care au dezvoltat acest proces în primii ani de viaţă, comparativ cu cei care l-au dezvoltat în copilăria târzie sau în perioada adultă (4, 5, 6).

Pornind de la ipoteza că evitarea expunerii la antigene alimentare (dieta fără gluten) reduce fenomenul de autoimunitate, au fost monitorizaţi 150 de copii cu rude de gradul I cu DZ tip 1, timp de un an, timp în care au urmat dieta fără gluten. Studiul nu a demonstrat existenţa unei corelaţii între diminuarea autoimunităţii anti-insulare şi dieta fără gluten.

Imunosupresoarele

Azathioprina inhibă/previne răspunsul celulelor T la antigene. Într-un studiu dublu-orb, 46 pacienţi trataţi cu azathioprină şi glucocorticoizi au beneficiat de îmbunătăţirea secreţiei endogene de insulină, dar remisiunea la 1 an s-a înregistrat doar la 3 pacienţi (7).

Micofenolat mofetil (MMF) inhibă proliferarea limfocitelor T şi B. Într-un studiu pe 126 de pacienţi cu DZ tip 1, cu o vechime de 3 luni, nici MMF singur, nici în combinaţie cu daclizumab (un anticorp monoclonal care inhibă receptorul interleukinei 2) nu a demonstrat încetinirea progresiei distrugerii celulelor beta în DZ tip 1 recent diagnosticat (8).

Ciclosporina. În studii din Franţa şi Canada, care au inclus un număr mare de pacienţi cu DZ tip 1 recent diagnosticat, medicamentul a dovedit eficienţă în creşterea secreţiei de peptid C şi scăderea dozelor de insulină, dar şi în prelungirea duratei de remisiune tranzitorie (9).

Terapia cu anticorpi monoclonali pare a deschide o nouă eră în strategia terapeutică a DZ tip 1.

Teplizumab, otelixizumab şi, în special, rituximab, posibil prin reducerea producţiei de citokine proinflamatorii, îmbunătăţeşte astfel răspunsul imun la nivel pancreatic (7). Acţiunile lor au fost studiate la pacienţii cu DZ tip 1 recent diagnosticat, comparativ cu placebo, dar efectul de încetinire a progresiei DZ tip 1 a fost modest şi tranzitoriu, fiind mai evident în prezervarea secreţiei peptidului C şi diminuarea dozei de insulină (7, 10). La pacienţii cu risc de DZ tip 1 (cu 2 tipuri de auto-Ac specifici, care prezentau alterarea glicemiei bazale sau scăderea toleranţei la glucoză), teplizumab a întârziat perioada de apariţie a DZ tip 1 cu 48,4 luni (10). Efectele secundare includ limfopenie, rash cutanat, anemie, febră (7).

Inhibitorii de interleukină 1(IL-1). Studii randomizate cu antagonişti de receptor de IL-1 (anakinra) sau anticorpi monoclonali anti-IL-1 (canakinumab) nu au dovedit eficienţa acestei clase de medicamente în menţinerea masei de celule beta (11).

Imunomodularea

Imunoterapia: DAB486-IL-2 (infuzie urmată de doze mici de ciclosporină, la prediabetici) şi GAD65 (sub formă de vaccin, la copii cu DZ tip 1 cu vechime < 18 luni) au arătat rezultate modeste în creşterea secreţiei de peptid C (12).

Insulina: efectul imunomodulator a fost demonstrat la şoarecii NOD şi BB, în prevenirea/întârzierea apariţiei DZ, dar şi în punerea celulelor beta în repaus, pentru a deveni mai puţin vulnerabile la atacul autoimun. În trialurile clinice, la pacienţii diabetici, cu nivel seric ridicat de anticorpi anti-insulinici şi răspuns insulinic scăzut la încărcarea cu glucoză, insulina administrată subcutanat sau prin inhalare a arătat rezultate modeste în întârzierea apariţiei DZ tip 1 şi nu a dovedit eficienţă crescută în prevenirea instalării DZ tip 1, la pacienţii cu risc înalt (nivel înalt a 2 tipuri de auto-Ac) (13, 14).

Co-stimulare modulare cu abatacept (o proteină de fuziune care conţine limfocite T-citotoxice asociate antigenlui (Erată G&G: antigenului) C4 şi porţiunea Fc a IgG) se bazează pe blocarea de celule T autoagresive, care astfel blochează distrucţia celulelor beta. Studiile au demonstrat creşterea semnificativă a ariei de sub curbă pentru peptidul C, la pacienţii trataţi cu abatacept, comparativ cu placebo (7, 15). Este necesară urmărirea ulterioară a pacienţilor. Nu sunt date despre îmbunătăţirea funcţiei celulare beta după discontinuarea tratamentului cu abatacept (15).

Bacilul Calmette-Guerin (BCG) într-un studiu pilot, administrarea BCG a indus remisiunea diabetului pentru 10 luni, la pacienţii cu vechime a bolii sub 4 săptămâni (7).

Vitamina D şi-a dovedit eficienţa în prevenţia primară a DZ tip 1. Mai multe studii epidemiologice au arătat că deficitul de vitamina D se asociază cu apariţia DZ tip 1. Într-un studiu norvegian, deficitul de vitamină D în timpul sarcinii creşte riscul de apariţie a DZ tip 1, iar suplimentarea cu vitamina D în sarcină s-a asociat cu scăderea cu 50% a a ratei de dezvoltare a

auto-Ac la copii. Un studiu finlandez a arătat că suplimentarea cu vitamină D în primul an de viaţă s-a asociat cu scăderea riscului de DZ tip 1. Având în vedere patologia imun-mediată a DZ tip 1, atenţia s-a focalizat asupra utilizării agenţilor imunosupresori şi imunomodulatori, în monoterapie sau în asociere. Majoritatea studiilor de prevenţie au fost efectuate în cazurile de DZ nou-diagnosticat, unde funcţia beta celulară a fost sever alterată şi s-a urmărit ca obiectiv principal prezervarea masei celulare beta restante (16, 17).

Transplantul de celule hematopoetice stem: mecanismul de acţiune pare să fie oferirea unei perioade lipsite de influenţa şi "memoria" celulelor T, timp în care maturarea noilor limfocite poate fi făcută fără stimularea activităţii anti-self. Într-un studiu care a evaluat transplantarea, la 15 pacienţi (vârsta medie 19,2 ani) cu DZ tip 1 recent diagnosticat, de celule stem autologe nonmieloablative (pacienţii au primit ciclofosfamidă şi globulină antitimocite), 13 pacienţi nu au mai necesitat administrarea de insulină exogenă pentru o perioadă de 1 - 35 luni, iar nivelul stimulat de peptid C a crescut la 11 dintre 13 pacienţi după 6 luni şi la 4 din 4 pacienţi după 24 de luni. În perioada de follow-up (29,8 luni), îmbunătăţirea nivelului de peptid C a fost menţinută la 24 şi 36 luni după transplantare, la pacienţii la care insulina exogenă a fost fie continuată (12 pacienţi), fie tranzitoriu discontinuată (8 pacienţi) (18).

Prevenţia DZ tip 1 rămâne la nivel de cercetare, la ora actuală nefiind omologat un tratament care să permită întreruperea definitivă a administrării insulinei exogene sau să stopeze "cascada" imunologică responsabilă de distrucţia celulelor beta.

Bibliografie

1. American Diabetes Association: Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes; Diabetes Care 2019; 42(Suppl. 1): S13-S28.
2. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes 2017; 66: 241-255.
3. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2015; 38: 1964-1974.
4. Jacobsen LM, Haller MJ, Schatz AD. Understanding Pre-Type 1 Diabetes: The Key to Prevention, Frontiers in Endocrinology 2018; 9: 70-78.
5. Michels A, Zhang L, Khadra A, et al. Prediction and prevention of type 1 diabetes: update on success of prediction and struggles at prevention Diabetes 2015; 16: 465-484.
6. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in geneti- cally at-risk children: the TEDDY study. Diabetologia 2015; 58(5): 980-987.
7. Pietropaolo M. Prevention of type 1 diabetes mellitus. https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-type-1-diabetes-mellitus/print1.
8. Gottlieb PA, Quinlan S, Krause-Steinrauf H, et al. Failure to preserve beta-cell function with mycophenolate mofetil and daclizumab combined therapy in patients with new-onset type 1 diabetes. Diabetes Care 2010; 33: 826.
9. Christie MR, Mřlvig J, Hawkes CJ, et al. IA-2 antibody-negative status predicts remission and recovery of C-peptide levels in type 1 diabetic patients treated with cyclosporin. Diabetes Care 2002; 25: 1192.
10. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381: 603.

11. Moran A, Bundy B, Becker DJ, et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Lancet 2013; 381: 1905.
12. Boitard C, Timsit J, Assan R, et al. Treatment of type 1 diabetes mellitus with DAB486-IL-2, a toxin conjugate which targets activated T-lymphocytes. Diabetologia 1992; 35: A218.
13. Skyler JS, Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes. Ann N Y Acad Sci 2008; 1150: 190.
14. Näntö-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 1746.
15. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2011; 378: 412.
16. Sorensen IM, Joner G, Jenum PA, et al. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. Diabetes 2012; 1: 175-178.
17. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001; 9292: 1500-1503.
18. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA 2009; 301: 1573.

10.3. Managementul diabetului zaharat tip 1

Cristian Guja

Diabetul zaharat (DZ) tip 1 se caracterizază (Erată G&G: caracterizează) prin distrugerea (cel mai frecvent prin mecansim (Erată G&G: mecanism) autoimun) a celulelor beta pancreatice secretante de insulină. Distrugerea este progresivă, astfel încât majoritatea pacienţilor cu DZ tip 1 sunt caracterizaţi printr-un deficit absolut de insulină, valorile peptidului C plasmatic fiind foarte scăzute sau chiar nedetectabile. Prin urmare, tratamentul insulinic este obligatoriu din momentul diagnosticului pentru toată viaţa, exceptând eventuala perioadă de remisiune tranzitorie.

Studiul DCCT a dovedit beneficiul clar al terapiei insulinice intensive (fiziologice) de tip bazal bolus (folosirea a 1 - 2 prize de insulină bazală asociat cu injecţii de insulină prandială înainte de toate mesele principale, cu ajustarea dozelor conform valorilor glicemice şi aportului de glucide) pentru obţinerea unui bun control metabolic. Atingerea unei HbA1c de aproximativ 7% a dus la prevenirea apariţiei sau întârzierea progresiei complicaţiilor cronice microvasculare (retinopatie diabetică, boală renală cronică diabetică, neuropatie diabetică). După o perioadă mai mare de urmărire, controlul metabolic intensiv a dus şi la scăderea numărului de pacienţi cu complicaţii macrovasculare.

Optimizarea stilului de viaţă/Intervenţia medical nutriţională la pacienţii cu DZ tip 1 (1)

• Modificarea (optimizarea) stilului de viaţă reprezintă un element esenţial pentru obţinerea succesului terapeutic în DZ tip 1. El include intervenţia medical nutriţională, activitatea fizică, încurajarea renunţării la fumat şi limitarea consumului de alcool, precum şi suport psihologic.

• Prin modificarea stilului de viaţă se urmăreşte atingerea şi menţinerea greutăţii corporale ideale, menţinerea unei stări de nutriţie adecvate, obţinerea ţintelor individualizate de control

glicemic, lipidic şi tensional, prevenţia hipoglicemiilor, precum şi prevenirea sau întârzierea apariţiei complicaţiilor cronice ale diabetului.

• Se recomandă consiliere nutriţională cu personal calificat (medic specialist diabet, nutriţie boli metabolice, dietetician acreditat).

• Se individualizează dieta în funcţie de vârstă, sex, greutate actuală/greutate ideală, status nutriţional, gradul de activitate fizică, preferinţe alimentare/culturale, disponibilitate financiară, tradiţii culinare familiale, nivel de educaţie etc.

• De asemenea, dieta trebuie individualizată în funcţie de prezenţa unor complicaţii/comorbidităţi (obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială, boală renală diabetică, alte comorbidităţi ce impun o intervenţie nutriţională adecvată).

• În lipsa unor complicaţii cronice/comorbidităţi specifice, dieta pacientului cu DZ tip 1 trebuie să se apropie cât mai mult de recomandările nutriţionale pentru persoanele nediabetice.

• Calculul necsarului (Erată G&G: necesarului) caloric porneşte de la evaluarea statusului nutriţional, greutăţii actuale/ideale şi a gradului de activitate fizică. Dieta va fi normocalorică la normoponderali; hipocalorică la supraponderali/obezi, dar nu în prezenţa denutriţiei (obezitate sarcopenică) sau a riscului de denutriţie (boli cronice consumptive) şi hipercalorică în prezenţa deficitului ponderal/denutriţiei.

• Aportul caloric la copii/adolescenţi va fi suficient pentru a asigura creşterea şi dezvoltarea normală. O metodă facilă de estimare a acestuia este folosirea ecuaţiei: Necesar caloric = 1000 kcal + 100 x vârsta (ani).

• Nu există o distribuţie ideală a procentului diferiţilor macronutrienţi (glucide, lipide, proteine) din totalul caloric la pacienţii cu DZ tip 1. Accentul se va pune pe utilizarea unei "diete sănătoase", folosind alimente cu valoare nutriţională ridicată, asemănătoare cu dieta recomandată persoanelor fără DZ.

• Aportul glucidic ar trebui să reprezinte aproximativ 50 - 60% din aportul caloric zilnic, punându-se accent pe surse de glucide bogate în fibre, incluzând legume, zarzavaturi, leguminoase, fructe, cereale integrale, nuci, seminţe, lactate. Se vor evita glucidele simple cu absorbţie rapidă, mai ales sucurile dulci sau îndulcite.

• Pacienţii vor fi instruiţi să calculeze conţinutul de glucide al mesei şi să ajusteze doza de insulină în funcţie de acesta. În unele cazuri, pacienţii trebuie instruiţi privind adaptarea dozei de insulină şi în funcţie de conţinutul de proteine şi lipide al mesei. Folosirea unui bolus de insulină prandială analog este, de regulă, necesară în cazul meselor sau al gustărilor care depăşesc 15 g glucide.

• Dieta hipoglucidică poate aduce o uşoară ameliorare a controlului metabolic dar nu există date de siguranţă pe termen lung. Nu se recomandă scăderea aprotului (Erată G&G: aportului) de glucide sub 130 g pe zi, la copii şi adolescenţi.

• Aportul crescut de alimente cu indice glicemic scăzut (în detrimentul celor cu indice glicemic mai mare) poate ameliora controlul metabolic, dar dovezile în acest sens sunt limitate.

• Aportul de fibre alimentare ar trebui să reprezinte 20 g la 1000 kcal. În general, aportul zilnic recomandat este de 30 - 45 g. Dietele bogate în fibre par să aibă un impact pozitiv asupra valorilor glicemice postprandiale.

• Aportul de lipide ar trebui să reprezinte aproximativ 20 - 35% din totalul caloric zilnic. Tipul lipidelor consumate este mai important decât proporţia totală a acestora în dietă. Din cauza riscului crescut de apariţie a bolii cardiovasculare la pacienţii cu DZ tip 1, aportul de lipide saturate (carne grasă, mezeluri, unt, margarină, brânzeturi, smântână, îngheţată) ar trebui redus la maxim 10% din totalul caloric. Se vor evita grăsimile de tip trans, aportul acestora fiind redus la

minimum posibil. Se recomandă creşterea procentului de lipide mononesaturate (10 - 15% din totalul caloric) şi polinesaturate (10% din totalul caloric). Aportul de colesterol ar trebui să nu depăşească 200 - 300 mg/zi, deşi nu există dovezi ferme în acest sens.

• Aportul proteic poate reprezenta aproximativ 15 - 20% din totalul caloric zilnic. La adulţi, se recomandă aproximativ 0,8 - 1 g proteine/kg corp/zi. La copii, aportul poate fi mai mare, până la 1,5 g/kg corp/zi. În cazul prezenţei bolii renale diabetice, se recomandă ca aportul de proteine să nu depăşească 0,8 g/kg corp/zi.

• Se recomandă folosirea surselor de proteine cu conţinut scăzut de lipide - carne slabă, peşte, ouă, leguminoase, produse de soia, lactate degresate, nuci, seminţe - în detrimentul cărnii grase sau roşii.

• Alimentele bogate în lipide şi/sau proteine (inclusiv ciocolata) nu trebuie folosite pentru corecţia hipoglicemiei.

• Aportul de sodiu nu trebuie să depăşească 2,3 g pe zi.

• Se recomandă, pe cât posibil, evitarea alimentelor procesate, semipreparate, tip fast-food, precum şi a băuturilor îndulcite.

• Edulcorantele necalorice (zaharină, aspartam, ciclamat, şteviol) sunt permise cu moderaţie; ele nu influenţează nivelul glicemic şi acţiunea insulinei la adulţi. Nu sunt disponibile date la copii. În cazul folosirii edulcorantelor calorice (sorbitol, xilitol, fructoză), acestea trebuie incluse în calculul aportului caloric.

• Se restricţionează consumul de alcool, la o băutură alcoolică pe zi, la femei, şi 2 băuturi alcoolice, la bărbaţi. O băutură alcoolică reprezintă 330 ml bere, 150 ml vin, 50 ml băutură spirtoasă. Consumul de alcool creşte riscul de hipoglicemie şi, prin urmare, pacienţii trebuie instruiţi special pentru recunoaşterea şi tratarea acesteia.

• Fumatul reprezintă un factor de risc cardiovascular independent şi, din acest motiv, se va insista pentru renunţare la fumat la fiecare vizită medicală.

Activitatea fizică la pacienţii cu DZ tip 1 (1)

• Exerciţiul fizic la pacienţii cu DZ tip 1 aduce beneficii în ceea ce priveşte ameliorarea controlului glicemic, controlul statusului ponderal, prevenţia complicaţiilor şi a comorbidităţilor (dislipidemie, hipertensiune arterială, boală cardiovasculară) şi ajută la creşterea calităţii vieţii.

• La pacienţii cu DZ tip 1 se recomandă 30 de minute de efort fizic de intensitate medie/mare în majoritatea zilelor săptămânii (în orice caz, nu vor trece 2 zile consecutive fără efort fizic). Pentru cei la care controlul ponderal reprezintă o problemă, se recomandă efort fizic de intensitate medie/mare cel puţin 30 de minute pe zi, 5 zile pe săptămână.

• La copiii cu DZ tip 1 se recomandă 60 de minute de efort fizic de intensitate medie/mare zilnic. În plus, cel puţin de 3 ori pe săptămână, vor efectua exerciţii fizice intense pentru creşterea rezistenţei musculare şi osoase.

• Pentru evitarea hipoglicemiei, se recomandă, de regulă, reducerea dozelor de insulină şi/sau aport de glucide înainte şi, uneori, după perioada de efort fizic. Pentru cei la care controlul ponderal este o problemă, se preferă reducerea dozelor de insulină.

• Pentru a evalua impactul efortului asupra valorilor glicemice, se recomandă monitorizarea glicemiei înainte şi după perioada de efort fizic şi chiar în timpul efortului dacă durata acestuia depăşeşte 30 - 60 de minute.

• Dacă valoarea glicemică înainte de efort este sub 90 - 100 mg/dl, se recomandă ingestia a 15 - 30 g glucide cu absorbţie rapidă. Dacă pacientul urmează tratament prin pompă de insulină, se va reduce la jumătate doza de insulină pe durata efortului.

• În cazul în care perioada de efort fizic depăşeşte 30 de minute, se recomandă aport suplimentar de 15 - 30 g glucide cu absorbţie rapidă (sucuri îndulcite, eventual diluate) la fiecare 30 - 60 de minute. Se recomandă hidratare corespunzătoare - cel puţin 150 ml fluide la fiecare 30 de minute de efort fizic.

• Efortul fizic intens, mai ales în condiţii de competiţie, poate duce la o creştere a valorilor glicemice pe perioada de efort. De aceea, în cazul în care valoarea glicemică înainte de efort este mare (peste 250 mg/dl), mai ales în prezenţa corpilor cetonici, se recomandă amânarea efortului şi corecţia hiperglicemiei prin administrare de insulină.

• După o perioadă de efort fizic intens/prelungit, există o tendinţă la scăderea valorilor glicemice prin creşterea sensibilităţii la insulină, fenomen mai intens în primele 7 - 12 ore (2), dar care poate persista până la 24 ore sau chiar mai mult. De aceea, se recomandă reducerea dozelor de insulină, inclusiv a dozei de insulină bazală (sau rata bazală la pompă insulină) în seara de după perioada de efort fizic. O masă bogată în proteine de calitate după perioada de efort poate ajuta la prevenirea hipoglicemiei tardive.

Insulinoterapia în DZ tip 1 (1)

• Se urmăreşte atingerea unei ţinte de HbA1c de sub 7% pentru majoritatea adulţilor, eventual sub 6,5% dacă aceasta se poate atinge fără risc major de hipoglicemie. Pentru copii, ţinta HbA1c recomandată este de sub 7,5%. Ţintele trebuie individualizate ţinând cont de activitatea zilnică, prezenţa complicaţiilor şi comorbidităţilor, speranţa de viaţă, riscul de hipoglicemie etc.

• Se recomandă tratament de tip bazal-bolus fie cu injecţii multiple de insulină (asociere de 1 - 2 prize insulină bazală şi insulină prandială la fiecare masă principală) fie prin infuzie subcutanată continuă (pompă de insulină). Folosirea pompei de insulină pare să aducă un avantaj modest de scădere a HbA1c (0,2 - 0,3%) și a riscului de hipoglicemie severă (1) comparativ cu injecţiile multiple de insulină. Nu există date certe care să indice ce metodă de tratament este mai potrivită la un anumit pacient.

• Exista multiple dispozitive pentru injectarea insulinei în cazul folosirii injecţiilor multiple: seringi, cartuşe pentru pen, pen-uri preumplute etc. Seringile de insulină disponibile actual sunt etalonate pentru insulină cu o concentraţie de 100 U/ml. Ele nu trebuie folosite pentru injectarea insulinei mai concentrate (Lispro 200 U/ml, Glargin 300 U/ml, Degludec 200 U/ml).

• Pentru a reduce riscul de hipoglicemie, se recomandă folosirea analogilor bazali de insulină: analogi de generaţia întâi: insulină glargin U100 (1 - 2 prize pe zi), insulină detemir (1 - 2 prize pe zi), respectiv analogi bazali de generaţia a doua: insulină glargin U- 300 (1 priză pe zi) sau insulină degludec (1 priză pe zi).

• Analogii bazali de primă generaţie au eficienţă mai bună şi risc semnificativ mai mic de hipoglicemie comparativ cu insulina umană de tip NPH (Neutral Protamine Hagedorn).

• Analogii bazali de generaţia a doua conferă un control glicemic similar cu analogii bazali de prima generaţie, dar au avantajul unui risc mai mic de hipoglicemie (în special nocturnă) şi o variabilitate glicemică mai mică pentru glicemia à jeun.

• Pentru un control mai bun al glicemiei postprandiale şi pentru a reduce riscul de hipoglicemie se recomandă folosirea analogilor prandiali de insulină (insulina aspart, insulină glulizin, insulină lispro).

• Analogii prandiali de insulină au eficienţă similară sau mai bună decât a insulinei umane rapide (insulină regular) şi risc mai mic de hipoglicemie.

• Folosirea insulinei analog prandial de generaţia a doua - faster aspart - poate avea avantajul unui control mai bun al glicemiei postprandiale, în special la o oră.

• Există insuline premixate (insulină umană rapida + insulină NPH sau analog prandial de insulină + insulină NPH), dar acestea nu sunt recomandate pentru tratamentul DZ tip 1.

• Insulinoterapia de tip bazal-bolus trebuie iniţiată de la momentul diagnosticului DZ tip 1.

• Doza zilnică totală de insulină este de regulă corelată cu greutatea corporală, de cele mai multe ori necesarul zilnic fiind de 0,4 - 1 U/kg/zi (1, 3, 4). În unele cazuri, după debutul DZ tip 1 şi, mai ales, în timpul perioadei de remisiune tranzitorie, necesarul de insulină poate fi mult mai mic.

• În general, aproximativ jumătate din doza zilnică totală este reprezentată de insulina bazală (cu variaţii între 40 şi 60%). La majoritatea adulţilor cu DZ tip 1, necesarul de insulină bazală este de aproximativ 0,3 - 0,4 U/kg/zi. Procentul de insulină bazală din doza zilnică totală va fi mai mare la persoane care au un aport redus de glucide şi în prezenţa insulino-rezistenţei.

• Aproximativ jumătate din doza zilnică totală este reprezentată de insulina prandială (cu variaţii între 40 şi 60%). Procentul de insulină prandială poate fi mai mare la persoanele care au o dietă cu aport mare de glucide.

• Doza de insulină bazală va fi ajustată în funcţie de glicemia la culcare, glicemia nocturnă şi glicemia bazală. La modul ideal, glicemia trebuie să rămână constantă în acest interval de timp (variaţii de sub 30 mg/dl pe glucometru). O alternativă este reprezentată de titrarea dozei de insulină bazală cu 2 U la fiecare câteva zile (săptămânal) în cazul în care nu este atinsă ţinta de glicemie bazală, în absenţa hipoglicemiilor nocturne. Doza de insulină bazală va fi redusă cu 2 - 4 U în cazul hipoglicemiilor nocturne sau à jeun.

• La debutul tratamentului insulinic la un caz de DZ tip 1 nou descoperit fără cetoză, doza de iniţire (Erată G&G: iniţiere) poate fi de 0,5 U/kg/zi. În cazul prezenţei cetozei, doza de iniţiere poate fi de 0,7 U/kg/zi. Din doza zilnică totală calculată astfel, jumătate va reprezenta insulina bazală şi jumătate insulina prandială. Iniţial insulina prandială va fi împărţită egal la cele 3 mese principale, ulterior doza de la fiecare masă fiind titrată în funcţie de ţinta glicemică preprandială la masa următoare şi de glicemia postprandială.

• Iniţial, se recomandă consumarea unei cantităţi constante de glucide la fiecare masă, cu ajustarea dozelor de insulină prandială în funcţie de glicemia la 1 - 2 h postprandial (ţinte glicemice postprandiale individualizate între 140 şi 180 mg/dl) sau de următoarea glicemie preprandială.

• În momentul în care se ating ţintele glicemice postprandiale, se poate calcula raportul insulină/glucide (insulin-to-carbohydrate ratio) prin împărţirea numărului de grame de glucide de la masă la numărul de unităţi de insulină injectate înainte de masa respectivă. De exemplu: 4 U insulină injectate pentru 60 g glucide reprezintă un raport insulină/glucide de 1:15. Raportul insulină/glucide variază pe parcursul zilei. El este în general mai mic (necesar mai mare de insulină la acelaşi număr de glucide) la micul dejun, mai mare (necesar mai mic de insulină la acelaşi număr de glucide) la prânz şi intermediar la cină. El poate fi influenţat de stres, efort fizic, afecţiuni concomitente.

• Variantă rapidă de estimare iniţială a raportului insulină/glucide este reprezentat de regula "500": Se împarte 500 la doza zilnică totală de insulină pentru a obţine valoarea raportului insulină/glucide. Ulterior, se individualizează la fiecare masă în funcţie de atingerea ţintelor glicemice postprandiale.

• În cazul în care valoarea glicemică la o testare preprandială sau aleatorie se află peste ţinta propusă, se va administra un bolus de insulină de corecţie. Pentru calcularea bolusului de corecţie trebuie stabilit factorul de insulinosensibilitate (insulin sensitivity factor = correction factor). Acesta reflectă scăderea glicemică indusă de injectarea a 1 U insulină prandială. Pentru

estimarea iniţială se poate folosi regula "1800": Se împarte 1800 la doza zilnică totală de insulină pentru a obţine valoarea factorului de insulinosensibilitate. De exemplu, la o doză zilnică totală de 60 UI, factorul de insulinosensibilitate va fi de 1800:60 = 30 mg/dl. Validarea factorului de insulinosensibilitate se face prin încercări repetate.

• Doza de insulină prandială la fiecare masă va fi ajustată în funcţie de valoarea glicemică preprandială, aportul de glucide la masă şi gradul de exerciţiu fizic.

• Educaţia terapeutică privind calculul glucidelor din alimente şi principiile ajustării dozelor de insulină rapidă (raport insulină/glucide, bolus de corecţie, reducerea dozei la efort fizic, creşterea dozei în cazul afecţiunilor concomitente) este esenţială pentru atingerea unui bun control metabolic.

• Se recomandă automonitorizarea glicemică cu teste de glicemie de glucometru înainte şi, uneori, după mesele principale şi gustări, la culcare şi nocturn, înainte şi după efort fizic, ori de câte ori se suspectează prezenţa unei hipoglicemii, după tratarea unei hipoglicemii şi înainte de a conduce autovehicule. De regulă, sunt necesare 6 - 10 testări pe zi. Ca un minim absolut la adulţi sunt necesare 4 teste pe zi - preprandial înainte de fiecare dintre mesele principale şi la culcare sau nocturn. Pacienţii trebuie instruiţi privind interpretarea rezultatelor glicemice obţinute şi ajustarea dozelor de insulină în funcţie de aceste valori.

• Pentru obţinerea unui mai bun control al glicemiei postprandiale, momentul injectării insulinei prandiale poate fi ajustat în funcţie de farmacocinetica preparatului de insulină folosit, valoarea glicemică preprandială, momentul mesei şi cantitatea de glucide de la masa respectivă.

• În cazul prezenţei hipoglicemiei (glicemie din sânge capilar cu glucometru ≤ 70 mg/dl), se recomandă administrarea a 10 - 20 g glucide cu absorbţie rapidă (glucoză, zahăr, suc îndulcit). Se va retesta glicemia după 15 minute şi se va repeta administrarea a 10 - 20 g de glucide rapid absorbabile până când valoarea glicemică depăşeşte 70 mg/dl.

• La pacienţii cu hipoglicemii moderat/severe frecvente, mai ales nocturne, sau cu lipsa conştientizării hipoglicemiilor, se recomandă folosirea sistemelor de monitorizare glicemică continuă.

• Educaţia medicală terapeutică privind tehnica injectării corecte a insulinei este esenţială pentru obţinerea controlului metabolic. Aceasta include sfaturi privind zonele anatomice de injectare, rotarea zonelor de injectare, prevenirea infecţiilor la locul de injectare, evitarea injectării intramusculare.

• Insulina trebuie injectată în ţesutul subcutanat, nu intramuscular. Regiunile anatomice recomandate sunt abdomenul, faţa antero-laterală a coapselor, regiunea fesieră, regiunea superioară a braţelor. Rotarea zonelor de injectare este esenţială pentru prevenţia lipohipertrofiei/lipoatrofiei.

• Injectarea insulinei în zonele de lipohipertrofie poate duce la absorbţie impredictibilă a insulinei din nodulii de lipohipertrofie, creşterea variabilităţii glicemice şi apariţia unor episoade neexplicate de hipoglicemie.

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1): S1-S193.

2. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014; 37: 2034-2054.

3. Diabetes Canada. 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2018; 42(Suppl 1): S1-S325.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. London. https://www.nice.org.uk/guidance/ng17. Accessed 14 November 2018.

11. Tehnologiile noi în diabetul zaharat
Gabriela Roman

Controlul glicemic este un obiectiv important în managementul diabetului zaharat (DZ), indiferent de tipul acestuia. Atingerea unei valori a HbA1c < 7% (53 mmol/mol) din fazele iniţiale ale bolii şi menţinerea valorii în timp sunt asociate cu reduceri semnificative ale complicaţiilor microvasculare şi macrovasculare atât în DZ tip 1, cât şi în DZ tip 2 (1 - 5).

Obţinerea unui control glicemic intensiv este asociată însă cu un risc crescut de hipoglicemii, mai ales în cazul utilizării medicaţiei cu acest potenţial şi în cazul pacienţilor cu durată îndelungată a bolii şi complicaţii multiple.

Tehnologia modernă aplicată în managementul diabetului se referă la ***dispozitive***, ***sisteme, programe*** care să vină în ajutorul pacienţilor pentru o mai bună îngrijire. Direcţiile de dezvoltare ale acestei tehnologii moderne sunt (8):

- monitorizarea glicemică;
- modalităţi de administrare ale insulinei;
- tehnologie digitală.

1. Monitorizarea glicemică

Pentru majoritatea pacienţilor cu DZ şi în special pentru cei cu tip 1 sau cei insulinotrataţi, automonitorizarea glicemică (AMG) este esenţială pentru obţinerea controlului glicemic în condiţii de siguranţă. Studiile au demonstrat că, indiferent de modul în care este administrată insulina, AMG este asociată cu reduceri suplimentare ale HbA1c, cu limitarea hipoglicemiilor (6, 7). Alături de AMG, educaţia terapeutică adresată modului de efectuare a AMG, a interpretării valorilor glicemice şi a acţiunilor necesare, este crucială.

A. Recomandările privind AMG se regăsesc în Tabelul 11.1.

Tabelul 11.1. Recomandările privind AMG (8 - 13)

Tipul de DZ/ Tratament	Frecvenţa AMG	Dispozitive	Beneficii
- DZ tip 1 şi insulino-terapie intensivă (regim bazal-bolus/ pompe de insulină): - Sarcină	**Standard (zilnic)**: dimineaţa (în condiţii bazale), preprandial, la culcare, în situaţii de hipoglicemie (minim 4 teste/zi) **Suplimentar**: 2 ore postprandial, în timpul nopţii, înainte/după activităţile fizice, înainte de conducerea unui vehicul (şi apoi verificare	- Sisteme de monitorizare continuă a glucozei (MCG) (de preferat)	Dovedite de reducere a HbA1c şi a complicaţiilor acute (10)

	la fiecare 2 ore), după recuperarea dintr-o hipoglicemie, în cazul unor intercurenţe	- Glucometre	
DZ tip 2 cu insulino-terapie bazală ± terapie non-insulinică (orală/injectabilă)	**Standard**: dimineaţa (în condiţii bazale), în situaţii de hipoglicemie, **Suplimentar**: 2 ore postprandial, în timpul nopţii, după activităţile fizice, înainte de conducerea unui vehicul, în cazul unor intercurenţe	Glucometre	Dovedite de reducere a HbA1c (11)
DZ tip 2 cu medicaţie non-insulincă (Erată G&G: insulinică)	**Suplimentar, la nevoie:** dimineaţa, 2 ore postprandial (1 - 2/săptămână, în situaţii de hipoglicemie, în cazul unor intercurenţe)	Glucometre	Informaţii suplimentare, utile în scop educaţional (dieta, activitatea fizică), în caz de hipoglicemii, intercurenţe
• Tehnica, frecvenţa, interpretarea valorilor glicemice şi acţiunile terapeutice consecutive trebuie verificate şi actualizate periodic; • Verificarea glucometrelor/sistemelor de MCG, acurateţea şi calitatea lor şi valabilitatea testelor trebuie făcută periodic; • Glucometrele utilizate trebuie să corespundă standardelor ISO (International Standards Organization), iar testele trebuie să fie corespunzătoare şi originale (12, 13); • Prescrierea sMCG trebuie însoţită de educaţie terapeutică şi îndeplinirea criteriilor: motivaţie şi aderenţă, abilităţi de calibrare (unde şi când este nevoie) şi interpretare a rezultatelor, capacitatea de ajustare a tratamentului în funcţie de rezultate.			

B. Glucometrele

Măsurarea glicemiei cu ajutorul glucometrelor se realizează prin două metode de reacţie electro-chimică (8):

• Glucozoxidază:

- sensibile la oxigenul disponibil, motiv pentru care trebuie utilizate doar la saturaţii normale de oxigen şi sânge capilar;
- nu sunt recomandate în caz de hipertensiune arterială, hipoxie, altitudine mare, sânge venos (rezultate fals crescute);
- pot interfera cu diverse substanţe: acid uric, galactoză, acetaminofen, acid ascorbic.

• Glucozdehidrogenază: rezultatele nu sunt influenţate de nivelul de oxigenare

Unele glucometre au disponibilă funcţia de calculare a bolusului, pe baza unui algoritm ce ia în considerare nivelul glicemiei, cantitatea de glucide, factorul de corecţie, indicele de sensibilitate la insulină, raportul insulină/glucide, ţintele glicemice setate, activitatea fizică.

C. Sistemele de monitorizare continuă a glucozei (MCG) sunt expuse în Tabelul 11.2 (8, 14).

Parametrii de urmărit şi de eficienţă a sistemelor de MCG (15):

• Număr de zile în care dispozitivul MCG este purtat (recomandat minim 5 zile);
• Procentul de timp în care sistemul de MCG este activ (recomandat > 70%);
• Glicemia medie;
• Indicatorul de management al glicemiei (GMI - Glucose management indicator);
• Variabilitatea glicemică (% CV - coeficient de variabilitate) < 36%;
• Timp petrecut în interval optim glicemic (TIR) = 70 - 180 mg/dl (3,9 - 10 mmol/l) > 70%;

• Timp sub interval (TBR) = 54 - 69 mg/dl (3 - 3,8 mmol/l);
• Timp sub interval (TBR) = < 54 mg/dl (3 mmol/l);
• Timp peste limită (TAR) = > 250 mg/dl (13,9 mmol/l;
• Timp peste limită (TAR) = 181 - 250 mg/dl (10,1 - 13,9 mmol/l).

Tabelul 11.2. Dispozitivele de MCG (8, 14)

Sisteme de MCG în timp real	- de uz personal - transmit datele în timp real - posibilitatea de alarme sau alerte la diferite niveluri (presetate) ale glicemiei - au avantajul de a semnala apariţia hipo- sau hiperglicemiilor, permiţând luarea unor măsuri de prevenţie/corecţie - posibilitate de descărcare retrospectivă a datelor şi de interpretare a rezultatelor - recomandate pacienţilor cu DZ tip 1, indiferent de vârstă, gravidelor
Sisteme de MCG cu scanare intermitentă (Flash-CGMS)	- sisteme de MCG care măsoară nivelul glucozei în mod continuu, dar afişează valorile doar "la cerere" (scanare cu cititor sau telefon smart cu aplicaţia respectivă) - posibilitate de descărcare retrospectivă a datelor şi de interpretare a rezultatelor - recomandate pacienţilor cu DZ tip 1, indiferent de vârstă, gravidelor, dacă se asigură frecventa scanare a valorilor
Sisteme de MCG profesionale (retrospective)	- sisteme de MCG profesionale, cu posibilitatea de vizualizare a valorilor glicemice doar după descărcarea acestora - permit analiza retrospectivă a înregistrărilor şi luarea deciziei terapeutice
Sisteme de MCG cu durată scurtă de funcţionare a senzorului	- 7 - 14 zile
Sisteme de MCG cu durată lungă de funcţionare (implantabili)	- 3 - 6 - 12 luni
Sisteme de MCG care utilizează metoda electro-chimică	- majoritatea
Sisteme de MCG care utilizează metoda fluorescenţei	- implantabili subcutanat, cu durată lungă de funcţionare
Sisteme de MCG care necesită calibrare	- cu valorile glicemiei măsurate cu glucometrul
Sisteme de MCG fără calibrare	- Dexcom G6, FreeStyle Libre

2. Administrarea insulinei

A. Dizpozitive (Erată G&G: Dispozitive) de tip "pen"

Permit o administrare facilă şi sigură a insulinei. Necesită instrucţiuni de utilizare şi verificare pemanentă (Erată G&G: permanentă) a tehnicii, locului de injectare şi funcţionării dispozitivului.

Tipuri de dispozitive: preumplute, de unică folosinţă; dispozitive ce trebuie încărcate cu cartuşele de insulină; dispozitive cu funcţie de memorare a dozei şi momentului administrării; dispozitive de tip "smart" cu funcţia de calcul a dozei.

Recomandarea pentru utilizarea dispozitivelor trebuie să ţină cont de caracteristicile şi necesităţile fiecărui pacient din punctul de vedere al: tipului de insulină, modalităţii de dozaj (creştere cu 0,5; 1; sau 2 U), cantităţii de insulină/cartuş, forţei de apăsare buton, vizualizarea dozajului.

B. Infuzia subcutanată continuă de insulină - pompele de insulină (PI)

În condiţiile utilizării corecte şi asociată cu educaţia terapeutică, comparativ cu regimul bazal-bolus, terapia cu PI poate reduce suplimentar HbA1c, riscul de hipoglicemii, de cetoacidoză şi creşte calitatea vieţii. Avantajul major este atunci când PI este asociată cu MCG şi cu suspendarea predictivă la hipoglicemii sau cu sistemul automat de livrare a insulinei (16).

Indicaţii ale tratamentului cu PI (8):

• DZ tip 1, indiferent de vârstă, posibil chiar de la debutul bolii;

• Asigurarea controlului glicemic înainte de şi în timpul sarcinii.

Beneficii ale utilizării PI:

• Administrare "personalizată" a insulinei;

• Reducerea numărului de injecţii;

• Confort şi aderenţă la ajustare de doze şi corecţii;

• Reducerea necesarului de insulină/24 ore, posibilitatea utilizării unor doze mici de insulină;

• Reducerea riscului de hipoglicemii şi a variaţiilor glicemice;

• Flexibilitate;

• Posibilitatea efectuării activităţii fizice.

Criterii şi condiţii necesare recomandării tratamentului cu PI:

• Dezechilibru glicemic, variabilitate glicemică, hipoglicemii;

• Acceptarea tratamentului cu PI şi asumarea responsabilităţii utilizării ei;

• Motivaţie şi aderenţă;

• Deprinderi, aptitudini şi îndemânare în utilizarea pompei, în AMG, autoajustarea dozelor de insulină şi autocontrol;

• Suport familial sau din partea celor care îngrijesc copii;

• Echipă medicală multidisciplinară, specializată în PI, care să iniţieze şi să monitorizeze tratamentul;

• Monitorizare frecventă şi acces permanent la echipa medicală.

Pompa de insulină utilizează doar insulina prandială (de preferat analogii).

Tipuri de pompă de insulină:

• Pompa standard: administrare continuă de insulină, pe baza ratei bazale şi administrarea manuală de bolusuri prandiale sau de corecţie; rata temporară; diverse tipuri de bolus; oprire şi repornire manuale;

• Pompa augmentată cu senzor: în plus faţă de cele standard, sunt asociate cu sisteme de MCG, cu funcţia de suspendare automată a pompei fie la valori scăzute ale glicemiei (presetate), fie la predicţia de scădere a glicemiei, însoţită de alarme. Recomandate pentru reducerea riscului de hipoglicemii (8);

• Sistem automat de administrare a insulinei: PI cuplată cu un sistem de MCG şi un algoritm de calcul al dozelor, ce permit ajustarea automată a administrării insulinei şi suspendare

predictivă la valori scăzute/în scădere ale glicemiei. Bolusurile prandiale trebuie administrate manual.

3. Tehnologia digitală

În prezent, există foarte multe aplicaţii, programe online (educaţie, grupuri de suport, nutriţie, activitate fizică, stocare date), ce pot oferi sprijin şi informare pentru persoanele cu DZ şi familiile lor. Pentru siguranţă şi corectitudinea informaţiilor, toate acestea trebuie să aibă girul şi controlul societăţilor ştiinţifice.

Pe de altă parte, aplicaţiile şi programele existente trebuie cunoscute de echipa medicală de îngrijire, pentru o corectă îndrumare a pacienţilor cu DZ care le utilizează.

Complexitatea şi dezvoltarea rapidă a tehnologiei în DZ impune o permanentă actualizare din partea profesioniştilor, a legislaţiei şi a finanţării programelor.

Tehnologia este utilă, atât pentru confortul pacienţilor, cât şi pentru controlul optim al bolii. În acelaşi timp însă, poate exista o barieră în adoptarea ei, mai ales în lipsa deprinderilor şi a abilităţii de utilizare şi adaptare permanente la noutăţi. De aceea, selectarea persoanelor care să beneficieze la maximum de această tehnologie este foarte importantă. Simpla purtare a dispozitivelor nu aduce beneficii, doar cunoaşterea şi implicarea activă a pacienţilor şi personalului medical poate duce la obţinerea beneficiilor legate de utilizarea acestor sisteme.

Bibliografie

1. Lind M, Pivodic A, Svensson A-M, et al. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. BMJ 2019; 366:l 4894.

2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.

3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. Diabetes 2015; 64: 631-642.

4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577-1589.

5. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). Arch Intern Med 2009; 169: 1307-1316.

6. Oliver N, Gimenez M, Calhoun P, et al. Continuous Glucose Monitoring in People With Type 1 Diabetes on Multiple-Dose Injection Therapy: The Relationship Between Glycemic Control and Hypoglycemia. Diabetes Care 2020; 43 (1): 53-58.

7. Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. Diabetes Care 2020; 43 (1): 37-43.

8. American Diabetes Association. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl. 1): S77-S88.
9. Czupryniak L, Barkai L, Bolgarska S, et al. Self-monitoring of blood glucose in diabetes: from evidence to clinical reality in Central and Eastern Europe-Recommendations from the international Central-Eastern European expert group. Diabetes Technol Ther 2014; 16(7): 460-475.
10. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2011; 12: 11-17.
11. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulinnaive people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008; 51: 408-416
12. International Standards Organization. ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems - requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Available from http://www.iso.org/cms/render/live/en/sites/isoorg/contents/data/standard/05/49/54976.html
13. Klonoff DC, Parkes JL, Kovatchev BP, et al. Investigation of the accuracy of 18 marketed blood glucose monitors. Diabetes Care 2018; 41: 1681-1688.
14. Crăciun AE, Morariu DM, Roman G, et al. Ghid practic de utilizare a sistemelor de monitorizare continuă a glucozei. Editura Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 2019.
15. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care 2019; 42(8): 1593-1603.
16. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. Ann Intern Med 2012; 157: 336-347.

12. Hipoglicemia la pacienţii cu diabet zaharat

Simona Georgiana Popa

Hipoglicemia reprezintă factorul limitativ principal în managementul terapeutic al diabetului zaharat (DZ) tip 1 şi tip 2, fiind frecvent întâlnită la pacienţii cu DZ tip 1 şi la cei cu DZ tip 2 în tratament cu insulină sau sulfonilureice (1, 2).

Hipoglicemia este definita pe baza triadei Whipple reprezentată de (1, 2):

- Simptome autonome şi neuroglicopenice;
- Concentraţie plasmatică a glucozei scăzută (< 70 mg/dl = 3,9 mmol/l);
- Remisiunea simptomatologiei după ingestia de glucide.

Clasificarea clinică a hipoglicemiei

1. Clasificarea hipoglicemiei în funcţie de valoarea glicemică (1)

- Grad 1: Glicemie < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) şi glicemie ≥ 54 mg/dl (3 mmol/l)

Valoarea glicemiei de 70 mg/dl (3,9 mmol/L) este considerată valoare prag de declanşare a răspunsului neuroendocrin la persoanele fără diabet.

Deoarece frecvent pacienţii cu DZ prezintă alterarea răspunsului contrareglator la hipoglicemie sau prezintă hipoglicemii nerecunoscute, decelarea unei glicemii < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) este considerată clinic importantă, independent de gravitatea simptomelor hipoglicemice acute.

• Grad 2: Glicemie < 54 mg/dl (3 mmol/l)

Valoarea glicemiei de 54 mg/dl (3,9 mmol/l) este considerată valoare prag de apariţie a simptomelor neuroglicopenice. Hipoglicemia grad 2 necesită acţiune imediată pentru corectarea evenimentului hipoglicemic.

• Grad 3: independent de valoarea glicemiei

Se caracterizează printr-un episod sever caracterizat prin starea mentală şi/sau fizică alterată care necesită asistenţă din partea altei persoane pentru recuperare.

2. Clasificarea hipoglicemiei în funcţie de severitate (2, 3)

• **Hipoglicemie uşoară**: sunt prezente simptome autonome ce pot fi corectate de către pacient şi nu au un impact negativ asupra confortului pacientului;

• **Hipoglicemie moderată**: sunt prezente simptome autonome şi neuroglicopenice ce pot fi corectate de către pacient, însă au un impact negativ asupra confortului pacientului;

• **Hipoglicemie severă** se defineşte prin incapacitatea pacientului de a acţiona coerent pentru corectarea hipoglicemiei, fiind necesară intervenţia altei personae (Erată G&G: persoane) pentru administrarea de gluicde (Erată G&G: glucide), glucagon sau a altor măsuri de corecţie a hipoglicemiei. Din cauza neuroglicopeniei semnificative pot apărea convulsii sau comă.

3. Clasificarea hipoglicemiei în funcţie de simptome şi valoarea glicemică (1, 3)

• **Hipoglicemie simptomatică documentată** se defineşte prin prezenţa simptomelor de hipoglicemie însoţite de decelarea unei concentraţii a glucozei plasmatice ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l);

• **Hipoglicemie asimptomatică** se defineşte prin decelarea unei concentraţii a glucozei plasmatice ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) neînsoţită, însă, de simptome de hipoglicemie. Apare frecvent la pacienţii cu durată crescută a DZ şi predispune pacienţii la hipoglicemii severe. Poate apărea în condiţiile expunerii cronice la valori glicemice scăzute sau a prezenţei neuropatiei diabetice autonome (1);

• **Hipoglicemie simptomatică probabilă** se defineşte prin prezenţa simptomelor de hipoglicemie care nu sunt însoţite de determinarea nivelului glucozei. Mulţi pacienţi optează pentru tratarea simptomelor prin ingestia de glucide, fără însă a determina în prealabil glicemia;

• **Hipoglicemie relativă** se defineşte prin raportarea, de către pacient, a unor simptome de hipoglicemie pe care le interpretează ca un episod hipoglicemic, dar nivelul plasmatic al glucozei în acel moment este > 70 mg/dl (3,9 mmol/l), infirmând hipoglicemia. Aceste episoade pot exista la pacienţii cu un control metabolic precar la care simptomele de hipoglicemie apărute la glicemii > 70 mg/dl (3,9 mmol/l) pot fi justificate de scăderea rapidă a glicemiei de la o valoare mare.

Menţionăm faptul că, în ultimii ani, prima dintre cele trei clasificări menţionate anterior s-a impus în practică, ea fiind folosită şi în ghidul anual al American Diabetes Association (1).

Semne şi simptome de hipoglicemie

Semne şi simptome autonome: tremurături ale extremităţilor, palpitaţii, transpiraţii reci, anxietate, foame imperioasă, greaţă, parestezii, paloare, tahicardie, creşterea tensiunii arteriale.

Semne şi simptome neuroglicopenice: ameţeli, fatigabilitate, cefalee, confuzie, somnolenţă, tulburări de vedere, diplopie, disfuncţie cognitivă, tulburări de comportament (iritabilitate, automatisme, letargie, agresivitate), convulsii, comă.

Pot apărea semne şi simptome neurologice (tulburări de vorbire, ataxie, deficit neurologic focal, coreoatetoză, atacuri ischemice tranzitorii) şi manifestări neuropsihice (automatisme, psihoze). Manifestările clinice neuroglicopenice pot mima numeroase afecţiuni neurologice (epilepsie, tumori cerebrale, meningite, migrenă, accident vascular cerebral etc.), psihiatrice (isterie, nevroze, schizofrenie, depresie, demenţă etc.), endocrine (tireotoxicoză, feocromocitom etc.), cardiovasculare (sincopa sinusului carotidian, hipotensiune ortostatică, tulburări de ritm etc.) şi afecţiuni determinate de intoxicaţia cu alcool, barbiturice, monoxid de carbon etc. Diagnosticul diferenţial al sindroamelor neuroglicopenice se face pe baza contextului clinic de instalare şi a valorilor glicemiei.

La copii, predomină tulburările comportamentale, iar la vârstnici simptomele neurologice. Există o mare variabilitate a simptomatologiei de la o persoană la alta şi chiar la aceeaşi persoană de la un episod la altul.

Factori precipitanţi (1 - 4)

• Exces de insulină sau insulino-secretagoge prin: erori de administrare (inversarea insulinelor prandiale cu cele bazale, doze prea mari de insulină administrate accidental sau intenţionat), clearance redus: boală cronică de rinichi;

• Insulinoterapie intensivă - în acest caz hipoglicemia reprezintă preţul plătit pentru menţinerea unui control metabolic optim;

• Neanticiparea scăderii necesarului de insulină: în perioada de remisiune tranzitorie a diabetului ("luna de miere"), în perioada de recuperare după infecţii, afecţiuni acute, de reducerea bruscă a dozei de corticosteroizi, postpartum, după scădere ponderală semnificativă, după reducerea gluco- şi lipotoxicităţii la cazurile recent diagnosticate cu DZ;

• Aport exogen de glucoză redus: aport de glucide inadecvat cantitativ (ingeră o cantitate insuficientă de glucide la o masă, vărsături), sincronizarea necorespunzătoare a insulinei în raport cu mesele (interval prea mare între ingestia de glucide şi administrarea insulinei sau insulino-secretagogelor cu durată scurtă de acţiune; omiterea gustărilor în cazul tratamentului cu insulină regular sau NPH sau cu insulino-secretagoge cu durată lungă de acţiune), întreruperea neaşteptată a alimentaţiei orale, enterale sau parenterale;

• Expunere, imediat după administrarea insulinei, la temperaturi ridicate ce determină creşterea vitezei de absorbţie a insulinei;

• Injectare accidentală a insulinei într-un vas de sânge, ce poate fi suspectată dacă după extragerea acului din piele apare sânge;

• Efort fizic neprevăzut asociat cu administrarea insulinei într-o zonă implicată în desfăşurarea efortului. Riscul de hipoglicemie poate fi imediat în cazul exerciţiilor fizice intense, cu durată scurtă (datorită consumului crescut de glucoză la nivel muscular) sau întârziat în cazul exerciţiului fizic prelungit (prin depleţia glicogenului muscular şi hepatic), dacă nu se ingeră glucide sau nu se ajustează dozele terapiei hipoglicemiante (5, 6);

• Ingestie de alcool, în special dacă se asociază cu efort fizic crescut (ex. petreceri unde se dansează). Alcoolul poate determina hipoglicemie prin inhibarea gluconeogenezei hepatice. Etanolul nu inhibă, însă, glicogenoliza, de aceea nu determină hipoglicemii la cei care au ingerat

o cantitate importantă de glucide anterior cu 12 - 24 ore înaintea consumului de alcool. Alcoolul determină modificarea răspunsului hormonal contrareglator (întârzie răspunsul glucagonului şi al catecolaminelor la hipoglicemie şi inhibă răspunsul cortizolului şi al hormonului de creştere la hipoglicemie), contribuind astfel la apariţia hipoglicemiei à jeun (7). Ingestia acută de alcool poate determina hipoglicemie severă asimptomatică prin diminuarea aprecierii simptomelor şi a răspunsului hormonal contrareglator;

• Abilitatea alterată a pacientului de a raporta simptomele. Copiii mici cu DZ tip 1 şi persoanele în vârstă cu DZ tip 1 sau 2, sunt considerate vulnerabile la hipoglicemie din cauza capacităţii reduse de a recunoaşte simptomele hipoglicemice şi de a comunica în mod eficient nevoile lor;

• Hipoglicemii recurente, hipoglicemii nocturne, hipoglicemii severe sau nerecunoscute frecvente în antecedente;

• Tratamentul cu antidiabetice noninsulinice poate induce hipoglicemie în cazul insulino-secretagogelor cu durată lungă de acţiune (sulfonilureice) şi, mai rar, al celor cu durată scurtă (glinide). Hipoglicemia indusă de sulfonilureice poate avea durată lungă şi poate reapărea după corectarea iniţială a hipoglicemiei, din cauza persistenţei acţiunii medicamentului. De aceea, pacienţii cu hipoglicemie secundară sulfonilureicelor necesită adesea terapie parenterală cu glucoză şi trebuie spitalizaţi pentru monitorizare. Dintre sulfonilureice, glibenclamidul şi glipizid GITS au un risc crescut de hipoglicemie, riscul fiind mai redus în cazul gliclazidului şi glimepiridului. Glucagonul este ineficient în corecţia hipoglicemiilor secundare sulfoniureicelor (Erată G&G: sulfonilureicelor);

• Medicamente asociate la tratamentul cu insulină şi sulfonilureice ce potenţează efectul hipoglicemiant al acestora. Printre acestea se numără aspirina, fibraţii, alopurinolul, antiinflamatoarele nesteroidiene etc. Betablocantele neselective pot diminua aprecierea simptomelor de hipoglicemie;

• Factori socio-economici: statut economic scăzut, insecuritate alimentară, cunoştiinţe (Erată G&G: cunoştințe) medicale precare.

Prognostic

Dacă tratamentul hipoglicemiei este aplicat corect şi la timp, manifestările clinice pot fi complet reversibile. Dacă se întârzie instituirea aportului glucidic necesar echilibrării glicemiei, pot apărea leziuni ireversibile la nivelul sistemului nervos central şi al aparatului cardiovascular, ce pot merge până la moarte.

Cu cât manifestările neurologice sunt mai accentuate cu atât prognosticul este mai sumbru. Bolnavii pot rămâne cu sechele neuropsihice posthipoglicemice: encefalopatie posthipoglicemică, ce constă în modificări progresive ale personalităţii, apariţia tulburărilor de memorie, a psihozelor, a demenţei progresive (3).

Hipoglicemia severă, necorectată corespunzător poate precipita apariţia infarctului de miocard în contextul creşterii contractilităţii cordului şi vasospasmului, dar şi aritmii cardiace grave prin creşterea frecvenţei cardiace şi prelungirii intervalului QT (4). Accidentele vasculare cerebrale precipitate de o comă hipoglicemică nu sunt rare.

Prevenţie

Prevenirea hipoglicemiei constitue (Erată G&G: constituie) obiectiv important al managementului DZ. Individualizarea obiectivelor glicemice, educaţia pacientului, intervenţia

dietetică (de exemplu, gustarea la culcare pentru a preveni hipoglicemia nocturnă), gestionarea efortului fizic, revizuirea periodică a terapiei hipoglicemiante şi ajustarea dozelor de insulină şi sulfonilureice, monitorizarea glucozei şi evaluarea clinică de rutină sunt măsuri ce pot contribui la prevenirea hipoglicemiilor şi pot îmbunătăţi calitatea vieţii pacientului (4).

La pacienţii cu hipoglicemii asimptomatice sau cei cu episoade frecvente de hipoglicemie severă trebuie crescute glicemiile ţintă pe o perioadă de câteva săptămâni pentru a ameliora percepţia hipoglicemiilor.

În cazul şofatului, pacienţii cu DZ trebuie să îşi determine glicemia înainte, sau, dacă nu este posibilă determinarea, să ia o gustare. De asemenea, trebuie să ia câte o gustare după fiecare 2 ore de şofat şi să aibă mereu la îndemână o cantitate de zahar suficientă pentru o zi.

Tratament (1 - 4)

Tratamentul hipoglicemiei, dacă pacientul este conştient, constă în ingestia a 15 - 20 g glucoză, provenită din zahăr, miere, bomboane, sau glucide cu absorbţie rapidă (măr, lapte). De obicei, copiii mici au nevoie de mai puţin de 15 g de glucide pentru a corecta hipoglicemia: sugarii pot avea nevoie de 6 g, copiii mici (1 - 3 ani) pot avea nevoie de 8 g, iar preşcolarii (3 - 6 ani) pot avea nevoie de 10 g. Pacienţii în tratament cu acarboză (inhibitori de α- glucozidază - enzimă ce determină scindarea dizaharidelor) trebuie să ingere, pentru corectarea hipoglicemiei, numai glucoză tablete sau lapte (lactaza nu este inhibată de acarboză).

Este de menţionat că 15 g de glucoză ingerată determină o creştere a glicemiei cu aproximativ 40 mg/dl în 20 de minute, de aceea la interval de 15 minute după ingestia de glucide se repetă glicemia şi, în condiţiile persistenţei hipoglicemiei, se recomandă repetarea ingestiei de glucide. Ciocolata trebuie evitată din cauza conţinutului ei de lipide care poate întârzia absorbţia glucozei.

Odată cu revenirea glicemiei la normal, pacientul trebuie să mănânce o gustare compusă din alimente cu glucide cu absorbţie lentă şi rapidă, pentru a preveni reapariţia hipoglicemiei, posibilă din cauza continuării efectului hipoglicemiant al insulinei sau sulfonilureicelor deja administrate anterior hipoglicemiei.

Administrarea parenterală a glucozei trebuie evitată dacă pacientul este conştient şi poate înghiţi.

În condiţiile hipoglicemiilor severe, în care pacientul şi-a pierdut cunoştinţa sau prezintă contractură a maxilarelor, se va administra 75 - 100 ml glucoză 20% sau 150 - 200 ml glucoză 10%, sau glucoză 33% pe cale intravenoasă. Administrarea glucozei se face în ritm lent (în cazul injectării rapide a soluţiei hipertone de glucoză se poate instala edemul pulmonar acut). Se urmăreşte obţinerea unei glicemii normale persistente sau chiar uşoară hiperglicemie.

Glucagonul (1 mg) este, alături de glucoză, un mijloc terapeutic foarte important în hipoglicemiile severe. Este uşor de administrat i.m. sau s.c., creşterea glicemiei obţinându-se în aproximativ 10 minute. Glucagonul, în doza de 1 mg, determină o creştere semnificativă a glicemiei (cu aproximativ 100 mg/dl), timp de 60 de minute, nefiind eficient mai mult de 1 - 1,5 ore. Restabileşte temporar glicemia, permiţând bolnavului să se alimenteze pe cale naturală. Imediat după revenirea stării de conştienţă trebuie administrate 20 g de glucoză şi 40 g de glucide cu absorbţie lentă pentru prevenţia reapariţiei hipoglicemiei. Glucagonul este util la pacienţii cu rezerve hepatice de glicogen (nu este eficient la consumatorii cronici de etanol, în glicogenoze şi în hipoglicemiile determinate de sulfonilureice cu durată lungă de acţiune).

Dacă starea de conştienţă nu a revenit după primele 2 - 3 ore, coma trebuie considerată foarte gravă, făcând problematică recuperarea totală ulterioară a tulburărilor cerebrale. Dacă se prelungeşte pentru mai mult de 6 ore, trebuie luată în considerare complicarea comei

hipoglicemice cu o hemoragie meningeală sau edem cerebral. În prezenţa semnelor de edem cerebral se va administra hemisuccinat de hidrocortizon, 500 mg în soluţie glucozată (500 ml), sau manitol 20%. La bolnavii agitaţi sau cu convulsii se administrează fenobarbital sau sulfat de magneziu.

Bibliografie

1. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42 (1): S187-S193.

2. Yale JF, Paty B, Senior PA; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Hypoglycemia. Can J Diabetes 2018; 42(1): S104-S108.

3. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2018; 19(27): 178-192.

4. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42 (1): S187-S193.

5. Casey A, Mann R, Banister K, et al. Effect of carbohydrate ingestion on glycogen resynthesis in human liver and skeletal muscle, measured by (13)C MRS. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 278: E65-E75.

6. Krssak M, Petersen KF, Bergeron R, et al. Intramuscular glycogen and intramyocellular lipid utilization during prolonged exercise and recovery in man: a 13C and 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy study. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 748-754.

7. Duelli R, Staudt R, Duembgen L, et al. Increase in glucose transporter densities of Glut3 and decrease of glucose utilization in rat brain after one week of hypoglycemia. Brain Res 1999; 831: 254-262.

13. Suportul psihologic în diabetul zaharat

Mihaela Vladu

Ca orice boală cronică, diabetul zaharat (DZ) aduce neplăceri la nivel psihologic atât pentru pacient, cât şi pentru cei apropiaţi. Orice schimbare majoră în stilul de viaţă al unei persoane este traumatică pentru că se asociază interior cu ideea de pierdere. Pierderea unei variante cunoscute de viaţă care acum trebuie să integreze o serie nouă de modificări: tratamentul constant, grija continuă pentru dietă, monitorizarea constantă a glicemiei, administrarea dozelor de insulină etc., toate acestea degenerând în pierderea unei identităţi până atunci sănătoase.

Un alt aspect important este negocierea constantă cu ideea, teama de evoluţie a bolii şi apariţia complicaţiilor. Nu de puţine ori apare sentimentul de furie şi nedreptate, mai ales în cazul DZ tip 1.

Pacientul se simte nedreptăţit, victimă a unui context pentru care nu este vinovat şi pe care nu îl poate controla. Se poate întâmpla ca această furie să fie direcţionată către cei apropiaţi, mai ales în condiţiile în care apare la vârste foarte mici. Este posibil ca această afecţiune să aducă modificări în relaţiile sociale ale pacientului.

Procesul de negociere cu această boală nu este ceva ce îl implică doar pe pacient, ci şi familia şi prietenii. Susţinerea terapeutică este importantă mai ales în cazul tinerilor, pentru a se putea realiza o dezvoltare psihologică armonioasă şi asumată. De asemenea, starea de echilibru interior

se reflectă şi în starea de echilibru fizic. O conştientizare a bolii şi o acceptare a schimbărilor pe care aceasta le aduce, pot ajuta la obţinerea şi menţinerea echilibrului glicemic.

Factorii psihici joacă rolul crucial în reprezentarea mentală a unei boli care, la rândul ei este decisivă în acceptarea şi conştientizarea bolii de către bolnav. Crucial este ca bolnavul să înveţe să trăiască cu boala în vederea unei cât mai bune funcţionări atât psihice, cât şi fizice.

Acceptarea diagnosticului DZ nu este întotdeauna foarte simplă. Neacceptarea, neînţelegerea diagnosticului poate determina anxietate, depresie, care decurg din conştientizarea faptului că DZ este o boală cronică, care presupune adoptarea unui regim alimentar mai restrictiv şi nu numai faţă de restul anturajului, pentru tot restul vieţii, lucru nu întotdeauna uşor de acceptat.

După aflarea diagnosticului, pacientul şi părinţii (dacă au un copil cu DZ tip 1) trec prin câteva faze emoţionale, care constituie etape de adaptare la situaţia creată de afecţiune.

Prima etapă, de şoc, se caracterizează prin sentimente de disperare şi de necaz.

A doua etapă, cea **de negare şi refuz a bolii**, este mai îndelungată. Ea se caracterizează prin faptul că persoana bolnavă, rudele apropiate nu cred că diagnosticul este corect, consideră că a fost comisă o greşeală, uneori refuză tratamentul. Printr-o asemenea atitudine, părinţii încearcă să reducă efectul negativ, pe care l-a generat aflarea diagnosticului.

Următoarea etapă este **faza de furie, de supărare şi chiar de duşmănie** împotriva medicilor şi a celorlalţi membri ai familiei şi poate fi caracterizată prin întrebarea ce devine obsesivă: "De ce tocmai eu?", "De ce tocmai copilul meu?" Această întrebare ascunde furia ce apare din cauza faptului că ei consideră boala o mare nedreptate, pe care medicul nu o poate corecta. Uneori apare o perioadă de depresie.

Etapa de obişnuire cu boala este o etapă mai lungă, foarte importantă. Persoana acceptă realitatea, înţelege că nu se mai poate schimba nimic, revolta se stinge. Apar alte griji, legate de schimbările în viaţa persoanei, cauzate de diabet. Din acest moment, ei doresc să afle cât mai multe despre boală şi despre ce au de făcut.

Caracteristicele psihologice ale personalităţii pacientului sunt influenţate de tipul DZ, prezenţa excesului ponderal, sex. În ultimul timp, o atenţie crescută se acordă calităţii vieţii pacienţilor cu patologii cronice. Nivelul calităţii vieţii bolnavului cu DZ depinde de tipul acestuia, evoluţia, durata, prezenţa complicaţiilor cronice, îndeplinirea recomandărilor medicale. O calitate mai înaltă a vieţii se atestă la pacienţii cu valori ale glicemiei şi ale HbA1c mai mici, fără complicaţii cronice grave.

Alt aspect psihologic care necesită investigaţii este strategia de control a stresului (coping behavior). O problemă importantă a diabetologiei moderne este îmbunătăţirea calităţii vieţii pacientului, legată de compensarea afecţiunii. Un rol major în realizarea acestui punct îl joacă instruirea (şcolarizarea) bolnavului care influenţează pozitiv parametrii clinici, metabolici, psihosociali ai diabetului.

O importanţă deosebită se acordă problemei **depresiei** la pacienţii cu DZ, a cărei frecvenţă a crescut în ultimul timp până la 30%. Problema este actuală şi din motivul scăderii evidente a calităţii vieţii bolnavului, care şi aşa este mai joasă decât în populaţia generală. Aşadar, spectrul aspectelor psihologice ale DZ este larg, iar importanţa lor în obţinerea echilibrului glicemic este indiscutabilă.

Indivizii răspund la un eveniment în funcţie de felul în care îl interpretează şi din dorinţa de a explica şi conferi sens stării actuale în care se află (sănătate/boală) oamenii integrează informaţia pe care o deţin în structurile cognitive (reprezentările mintale) deja existente.

Aceste reprezentări mintale sunt definite prin intermediul a cinci componente: identitate (etichete, semne şi simboluri), consecinţe (rezultatele expectate ale bolii sau tratamentului şi la

efectele acestora asupra individului), cauze (diverse atribuiri cauzale percepute), evoluţia în timp (cursul bolii şi durata în timp a ei), controlabilitate/curabilitate (convingeri privind modul în care o persoană îşi poate controla simptomele bolii, la modalităţile de tratament şi eficienţa lor).

Experienţa anterioară şi actuală îşi pune amprenta asupra conţinutului şi modului de structurare a reprezentărilor. Prin urmare, grupuri diferite de indivizi vor prezenta diferenţe de reprezentare mentală a bolii. Adaptarea la boală este cu atât mai bună cu cât reprezentarea mentală a persoanei este mai apropiată de prototip (imagine şi informaţii acurate despre boală, furnizate de specialişti). În scopul unei adaptări eficiente la boală, profesioniştii trebuie să fie conştienţi de modul în care copiii şi adolescenţii îşi reprezintă boala, să restructureze informaţiile greşite despre boală şi să ofere informaţii adecvate nivelului de înţelegere al copilului.

Atunci când vorbim despre DZ, aşa cum am mai spus, intervin o serie de factori biologici, de mediu şi psihici, şi fiecare dintre ei joacă un rol determinant în gestionarea acurată a bolii. Nu este suficient ca boala sa fie descoperită, să îi fie stabilite cauzele şi să se recurgă la tratamentul strict medical. Acesta ar fi doar primul pas, unul extrem de important, dar nu singular.

Cu aceeaşi seriozitate ar trebui să se recurgă şi la tratarea psihicului. Chiar dacă nu toate persoanele se manifestă la fel, nu toate dau semne că ar avea nevoie de acest lucru, o astfel de boală marchează persoana pentru întreaga viaţă şi fie că acceptă sau nu, psihicul trece printr-o traumă. Este cu atât mai grav şi cu atât mai important de gestionat corect această traumă atunci când vorbim despre copii şi adolescenţi.

Povara de a lupta zilnic cu această boală şi tot ceea ce presupune ea cade pe umerii copilului şi ai familiei care, într-o primă fază, s-ar putea ca nici măcar să nu conştientizeze gravitatea şi riscurile pe care le implică boala.

Complianţa la tratament

Un aspect psihosomatic extrem de important în DZ este acela al complianţei terapeutice. Factorii care par să influenţeze în general, dar şi specific, complianţa la tratament în DZ sunt:

- gradul de înţelegere a tratamentului şi a beneficiilor lui;
- efectele adverse;
- costul medicaţiei;
- complexitatea tratamentului;
- starea emoţională a pacientului.

De asemenea, sunt foarte cunoscute barierele psihologice specifice în menţinerea unei complianţe terapeutice satisfăcătoare în diabet (1):

- emoţii negative şi prejudecăţi privind tratamentul;
- subestimarea gravităţii bolii şi a posibilelor complicaţii ale acesteia;
- neînţelegerea legăturii dintre neglijarea controlului glicemic şi apariţia pe termen lung a complicaţiilor bolii;
- subestimarea rolului modificărilor de stil comportamental (dietă, exerciţii fizice etc.) şi a rolului tratamentului farmacologic în prevenirea apariţiei complicaţiilor.

Cunoaşterea acestora, precum şi o comunicare din partea medicului, eficientă şi centrată pe pacient, ar putea duce la înlăturarea unor astfel de bariere, ştiut fiind faptul că, în cazul acestei boli, poate mai mult decât în cazul oricărei alte boli, neglijarea sau nerespectarea completă a complexului tratament, transformă diabetul dintr-o boală cu care "se poate trăi" într-una "necruţătoare".

Diabetul reprezintă o boală în care este nevoie de mai multe tipuri de tratament pentru a evita morbiditatea şi mortalitatea asociate cu aceasta. Aceste intervenţii includ medicaţii care să controleze glicemia crescută şi instrumente specifice pentru testarea glicemiei. În plus,

modificări semnificative ale stilului de viaţă, cum ar fi exerciţiile fizice şi schimbarea regimului alimentar, reprezintă o parte importantă în tratament.

Studiile arată că pacienţii indică, mai degrabă, dificultăţi în schimbarea stilului de viaţă, precum efectuarea regulată de exerciţii fizice şi respectarea dietei recomandate, decât în respectarea medicaţiei (2). Astfel s-a descoperit că peste 90% dintre pacienţi îşi administrează întotdeauna sau de obicei medicaţia, dar doar 64% respectă dieta alimentară întotdeauna sau de obicei şi mai puţin de jumătate respectă regimul de exerciţii zilnice (3).

O dată boala acceptată de către bolnav şi conştientizarea a ceea ce presupune a trăi o viaţă întreagă cu aceasta, controlul zilnic poate deveni o monitorizare independentă, mult mai eficientă decât cea efectuată de către alte persoane, întrucât "cine ne cunoaşte organismul mai bine decât noi înşine?".

Cel mai important este ca bolnavul să înveţe să trăiască cu boala, să accepte acest lucru şi să facă din el un mod de viaţă personal. Un astfel de program ar constitui un prim pas extrem de important în această direcţie, iar riscurile la care copiii şi adolescenţii diabetici sunt expuşi, cu siguranţă ar fi mai scăzute.

DZ la copii

Spre exemplu, atunci când un copil (0 - 12 ani) este diagnosticat cu DZ, cel mai mare impact este asupra părinţilor, deoarece copiii nu înţeleg implicaţiile pe termen lung ale acestei condiţii medicale. Părinţii sunt cei care dezvoltă emoţii disfuncţionale negative precum anxietate, sentimente de vinovăţie pentru că ei au o serie de întrebări şi cogniţii de genul "De ce s-a îmbolnăvit copilul meu? Oare am făcut eu ceva greşit? Genele mele nu sunt bune?" etc. Apoi apar gânduri de genul "Cum mă voi descurca cu această problemă?, Cum pot eu să îmi supun copilul la chinul zilnic de a-i face glicemia, de a-i face injecţia?". Odată ce părintele preia frâiele managementului diabetului copilului lor încep să apară şi mai multe probleme pentru că apare frica de a nu greşi în stabilirea dozelor, în calculul glucidelor.

De foarte multe ori, părinţii copiilor de această vârstă, dezvoltă şi o teamă legată de hipoglicemie, poate pentru că nu sunt de fiecare dată lângă ei (creşă, şcoală, activităţi independente etc.) şi de hiperglicemie pentru că ei au stabilit în mintea lor legătura dintre glicemii mari şi complicaţii ale diabetului, astfel apare şi un sentiment de vinovăţie pentru că, din perspectiva părintelui, el este responsabil de sănătatea copilului lor, iar o greşeală ar putea fi fatală pentru acesta.

Apare şi nevoia de supraprotecţie în care copilului i se permit mai multe comportamente "libertine", este mai răsfăţat poate decât sora sau fratele care nu are diabet, iar acest lucru poate duce şi la o afectare a relaţiei dintre fraţi, deoarece ei nu înţeleg "de ce mama şi tata fac diferenţă între ei"!

Bineînţeles, din cauza restricţiilor alimentare poate mai severe decât în cazul copiilor fără diabet, copilul cu DZ, fiind totuşi copil şi neînţelegând de fiecare dată implicaţiile condiţiei sale, ei îşi doresc să consume anumite alimente considerate a fi "interzise" (fals, atâta timp cât se ştie cum să se calculeze glucidele şi insulina), iar părinţii, de grija complicaţiilor şi a variaţiilor de glicemie, nu le permit copiilor să îşi satisfacă poftele alimentare. Dar aici intervin din partea părinţilor gânduri precum "Sunt un părinte rău pentru că îi interzic copilului să mănânce" sau "Copilul meu nu mă va mai iubi la fel de mult pentru că îi interzic să mănânce asta şi mai mult decât atât, copilul mă va asocia şi cu persoana care îi produce suferinţă prin înţepăturile zilnice".

Odată ce copilul are câţiva ani, el înţelege că diabetul îl opreşte din a face ceea ce îşi doreşte şi îl face diferit de ceilalţi. După cum se observă, tiparul psihologic din spatele diabetului este unul

foarte complex şi foarte variat în funcţie de caz. În aceste situaţii, rolul psihologului ar fi de a discuta cu părinţii şi depinde de vârstă şi cu copilul.

Psihologul îi explică faptul că nu este vina lor pentru nimic din cele întâmplate, că diabetul poate fi controlat şi copilul lor va avea o viaţă normală. În funcţie de caz, se discută despre anxietăţile legate de diabet, se încearcă evitarea suprasolicitării părinţilor care apare foarte frecvent şi se încearcă restructurarea gândurilor şi emoţiilor menţionate anterior.

DZ la adolescenţi

Adolescenţa vine cu alte provocări deoarece vorbim despre alte sarcini de dezvoltare specifice vârstei. Adolescentul deja începe să înţeleagă ce este cu viaţa, doreşte să socializeze, începe să fie atras de persoane de sex opus, îşi construieşte imaginea de sine şi uneori poate visează la "ce va deveni când va fi mare". A fi diagnosticat cu diabet la această vârstă poate avea un impact major asupra persoanei în cauză, deoarece aceasta este vârsta la care apar foarte multe modificări, la care se dezvoltă indepedenţa (Erată G&G: independenţa), complianţa socială şi ultimul lucru pe care îl doreşte adolescentul este să fie "diferit" de ceilalţi de vârsta lor.

În acest caz, putem discuta despre imaginea de sine care, uneori, este afectată de diabet, deoarece adolescentul se percepe altfel şi nu mai are atât de multă încredere în el. În ceea ce priveşte relaţia cu persoanele de sex opus apar temeri de genul "Sigur nimeni nu mă va dori pentru că am diabet" sau "Nu voi fi acceptat în grupul X de la şcoală pentru că eu sunt altfel" sau "Eu nu vreau să mă vadă cineva că îmi fac insulina sau că mănânc (asta în special la fete) pentru că nu vreau să mă critice ceilalţi" etc.

Toate acestea influenţează negativ controlul glicemic pentru că adesea adolescenţii preferă să nu spună că au diabet de teama de a nu fi judecaţi sau să nu îşi urmeze tratamentul pentru a nu da explicaţii sau pentru că "nu au timp pentru asta".

La această vârstă, în special în cazul adolescentelor, pot apărea şi tulburări de comportament alimentar cauzate de gânduri iraţionale de genul "Insulina îngraşă şi eu vreau să fiu slabă că aşa este moda" sau "Eu nu pot mânca atât de mult şi prefer să nu mănânc aproape nimic" sau în cazul de hipoglicemie când uneori, din cauza simptomelor intense apare un episod de mâncat compulsiv, apare sentimentul de vinovăţie şi se apelează la metode de a vărsa pentru că "asta are impact asupra siluetei".

Bineînţeles că şi părinţii trăiesc un şoc atunci când copilul lor este diagnosticat cu diabet, dar adesea adolescentul fiind deja "independent" nu îi mai permite părintelui să se implice atât de mult în managementul condiţiei lor medicale. În acest caz, rolul psihologului ar fi să discute cu adolescentul şi să aplice protocoalele de intervenţie specifice problemelor apărute.

DZ la adult

La vârsta adultă, diabetul vine cu noi provocări! Aceasta este vârsta la care o persoană cel mai probabil are un serviciu, are o familie sau doreşte să îşi întemeieze una. În unele cazuri, adultul doreşte să "se distreze şi să se bucure de tinereţea lui", în altele poate persoana nou-diagnosticată este singură şi apar temeri legate de faptul că nu vor mai găsi un partener care să îi accepte cu această boală sau poate îşi doresc copii şi se gândesc că nu îi vor putea avea sau le va transmite şi lor afecţiunea.

Temerile legate de complicaţii sunt mult mai acute şi mai profund înţelese, fapt care poate duce mult mai uşor la dezvoltarea unor anxietăţi legate de viitor sau chiar datorită exploziei de emoţii negative şi comportamente noi care trebuie automatizate, apare mult mai uşor depresia şi suprasolicitarea. Un adult are adesea o mulţime de responsabilităţi care trebuie îndeplinite şi tind să lase managementul diabetului în plan secund sau din contră, la un moment dat, se centrează atât de mult pe glicemii, cântărit mâncarea, sport, insulină, control şi perfecţiune, încât la un

moment dat se află într-o stare de burnout care este o epuizare a resurselor fizice şi cognitive şi se manifestă printr-o suprasolicitare care are ca rezultat o delăsare totală în ceea ce priveşte managementul DZ.

În aceste situaţii, psihologul poate interveni prin terapie şi consiliere, centrându-se pe problemele particulare care apar. De asemenea, în funcţie de caz, se poate să fie necesară intervenţia psihologică pentru partener, copii şi alţi aparţinători.

La toate vârstele menţionate anterior, putem discuta despre un diagnostic de DZ tip 1 sau 2 şi în funcţie de tipul de diabet, datorită particularităţilor de tratament şi a tiparelor diferite de diagnostic şi evoluţie a bolii pot apărea diferite aspecte de ordin psihologic care influenţează starea de bine fizică şi psihică.

DZ la vârstnic

Fiind vorba despre persoane cu o vârstă mai înaintată, asociat DZ putem în discuţie şi alte probleme medicale care poate existau anterior diagnosticului de DZ. De asemenea, în cazul DZ tip 2 se pot instala mult mai repede complicaţiile, fiind cazuri în care diabetul este diagnosticat după ce persoana a fost diagnosticată cu o complicaţie a aestuia (Erată G&G: acestuia) (ex. neuropatie, retinopatie, accident vascular cerebral, infarct miocardic etc.).

În aceste cazuri, putem vorbi despre apariţia depresiei, neacceptarea diagnosticului, lipsa complianţei la tratament, anxietate. În DZ tip 2 există anumite momente cheie în care pot apărea cel mai frecvent probleme de ordin psihologic. Bineînţeles, primul moment important este diagnosticul de DZ, apoi este momentul în care se schimbă schema de tratament şi se trece de la tratamentul cu antidiabetice orale la cel cu insulină.

De cele mai multe ori, persoanei cu diabet îi este foarte greu să accepte ideea de a face injecţii cu insulină. Acest lucru se datorează temerilor, autoeficacităţii scăzute şi a miturilor de genul " Mă trece la insulină înseamnă că sunt în fază terminală" sau "Şi vecina care avea diabet, a murit la câteva luni după ce a trecut-o pe insulină" etc.

Un alt moment cheie este apariţia complicaţiilor care poate produce diverse probleme în funcţie de gravitatea lor. Se întâmplă uneori ca, din cauza complicaţiilor să apară gangrene care duc la amputarea unui membru, iar acest lucru este un pericol semnificativ pentru calitatea vieţii şi pentru starea de bine psihică.

Aceste exemple pot fi discutate într-o intervenţie pshilogică (Erată G&G: psihologică) şi prin protocoale terapeutice, adesea se obţin rezultate foarte favorabile pentru persoana cu diabet, fiind de asemenea facilitată şi relaţia medic - pacient.

După cum se vede, DZ este o condiţie medicală foarte amplă, care implică o colaborare între persoana cu diabet, aparţinătorii acesteia, echipa medicală (medic diabetolog, educator, asistentă medicală, pediatru), cât şi un psiholog care poate facilita complianţa la tratament, dezvoltarea optimă a persoanei cu diabet şi relaţia cu personalul medical.

Este de la sine înţeles că nu toate persoanele cu DZ vor trece prin aceste situaţii, nu toate vor fi depresive şi nu toate vor avea nevoie de consiliere psihologică, aceste lucruri depind foarte mult şi de tiparul cognitiv şi comportamental al persoanei cu diabet, de mecanismele de coping ale fiecăruia, de suportul social şi de altele.

Un psiholog însă poate interveni adesea în restructurarea gândurilor legate de diabet, în organizarea comportamentelor de management al diabetului şi a altor aspecte ce ţin de diabet. Dar totodată, dincolo de diabet, o persoană mai are şi alte probleme care, deşi nu sunt legate de diabet, cu siguranţă pot influenţa managementul acestuia. Spre exemplu, ne putem gândi la depresie (care nu este neapărat să fie legată de diabet), anxietăţi, fobii, probleme de cuplu, anxietate socială, probleme legate de dezvoltarea personală etc. Şi în acest caz, intervenţia

psihologică este foarte importantă, o dată pentru bunăstarea psihică a persoanei şi apoi pentru bunăstarea fizică, persoana reangajându-se în comportamentele de management al diabetului lăsate în plan secund din cauza resurselor cognitive limitate de care dispune persoana în acele momente.

DZ este o boală cu impact psihologic semnificativ asupra pacienţilor, dat fiind că gestionarea lui necesită o reconfigurare semnificativă a stilului de viaţă şi eforturi constante de a respecta procedurile şi indicaţiile medicale indispensabile pentru a supravieţui sau a reduce riscul unor complicaţii grave, iremediabile - toate acestea fără să existe nici perspectiva vindecării, nici recompense sigure şi/sau sesizabile uşor/imediat de către persoană.

Aflarea diagnosticului de DZ reprezintă un moment de cumpănă pentru orice individ, iar vestea apare ca un şoc atât pentru pacient, cât şi pentru familie, indiferent de tipul de DZ (4).

De exemplu, în cazul părinţilor copiilor cu DZ tip 1, stresul asociat cu aflarea diagnosticului şi cu cerinţele privind managementul bolii atinge cote ridicate, iar în unele cazuri se soldează chiar cu simptome de depresie, anxietate sau stres posttraumatic, de intensitate clinică, ce afectează negativ nu doar părintele ca persoană, ci şi stilul lui de parenting, calitatea vieţii copilului şi controlul metabolic al copilului (5).

Se constată că părinţii rugaţi să povestească despre experienţa de a avea un copil cu DZ aleg invariabil ca punct de pornire momentul aflării diagnosticului şi asociază acest moment cu emoţii şi sentimente asemănătoare celor întâlnite în cazul doliului (6).

Aceste emoţii şi sentimente par să se cronicizeze şi să se manifeste sub forma unui doliu intermitent, fără sfârşit, activat de situaţiile inevitabile de cumpănă privind sănătatea copilului, precum necesitatea unei internări.

Astfel, la nivel emoţional, unii părinţi nu sunt capabili să accepte pe deplin diagnosticul nici după 7 - 10 ani de la aflarea lui, deşi obiectiv ei reuşesc să îşi ajusteze viaţa în funcţie de nevoile de îngrijire a copilului (7).

Adesea, solicitările de gestionare a diabetului sunt problematice pentru pacienţi, mai ales din cauză că nu există garanţia că eforturile lor duc la rezultate pozitive - mulţi pacienţi înregistrează valori fluctuante ale glicemiei chiar dacă nu schimbă nimic în programul de îngrijire pe care îl urmează (8).

Pe lângă problemele legate de necesitatea de a urma un tratament precis, cărora pacienţii trebuie să le facă faţă, este important de subliniat şi faptul că diabetul poate să interfereze puternic în viaţa pacienţilor, pe mai multe planuri: profesional, social, la nivelul relaţiilor de familie.

În primul rând, odată cu diagnosticul, persoana primeşte şi eticheta de "diabetic", iar aceasta aduce cu sine o serie de implicaţii sociale, legale şi medicale - de exemplu, există posibilitatea ca pacienţii cu DZ tip 1 să fie încadraţi într-un grad de handicap, iar aceştia sunt nevoiţi să ia o decizie în acest sens în funcţie de avantajele şi dezavantajele aferente noului status (9).

În al doilea rând, stigmatizarea pacienţilor cu diabet pare să fie o problemă destul de serioasă, dar subdetectată şi cercetată (10). Cu toate că, în general, persoanele care nu au diabet sunt de părere că această boală nu este un motiv de stigmatizare socială, mulţi pacienţi cu diabet declară că există numeroase contexte în care evaluările sociale negative îşi pun amprenta asupra vieţii lor (la locul de muncă, în relaţiile interpersonale etc.) (11, 12).

Astfel, deşi diabetul în sine este dificil de detectat din exterior, unele caracteristici fizice asociate cu boala (de ex., greutatea crescută în special în cazul pacienţilor cu DZ tip 2) şi unele comportamente necesare pentru controlul bolii sunt evidente şi pot atrage efecte emoţionale, sociale şi ocupaţionale neplăcute.

De altfel, pe baza sintezei realizate de Schabert şi colaboratorii (13), se constată că activităţile de autoîngrijire sunt cele care, din perspectiva pacienţilor cu diabet, pot declanşa reacţii negative din partea persoanelor din jur, astfel încât mulţi pacienţi manifestă teamă de a se face de ruşine în public, de a pierde relaţii apropiate sau de a fi trataţi diferit din cauză că îşi injectează insulină, în timp ce alţii - în special pacienţii cu DZ tip 2 - tind să se îngrijoreze în legătură cu posibilitatea de a fi stigmatizaţi, să aibă sentimentul eşecului, să se simtă vinovaţi din cauză că trebuie să utilizeze insulină injectabilă sau tind să se simtă ruşinaţi atunci când trebuie să refuze anumite alimente în situaţii sociale.

În plus, stigmatizarea percepută sau reală, cauzată de condiţia medicală sau de problemele de greutate, poate să reprezinte o problemă serioasă pentru pacienţii cu diabet atât în relaţiile sociale, cât şi la locul de muncă, iar literatura de pecialitate (Erată G&G: specialitate) (în special cea care tratează efectele obezităţii, obezitatea fiind asociată frecvent cu DZ tip 2) abundă în exemple şi argumente în acest sens - de exemplu, persoanele obeze sunt discriminate mai frecvent la locul de muncă (14, 15).

Bibliografie

1. Skimer BF. Psychology in the yaer (Erată G&G: year) 2000. Journal of The Experimental Analysis of Behavior 2004; 81: 207-213.
2. Tan AM, Muthusamy L, Ng CC, Phoon KY, Ow JH, Tan NC. Initiation of insulin for type 2 diabetes mellitus patients: what are the issues? A qualitative study. Singap Med J 2011; 52(11): 801-809.
3. Ruggiero KM, Taylor DM. Why minority group members perceive or do not perceive the discrimination that confronts them: The role of self-esteem and perceived control. Journal of Personality and Social Psychology 1997; 72(2): 373-389.
4. Bardard S, Hassan T, Bagilhole B, Dainty A. They're not girly girls’: an exploration of quantitative and qualitative data on engineering and gender in higher education. European Journal of Engineering Education 2012; 37(2): 193-204.
5. Schulman-Green D, Jaser S, Martin F, Alonso D, Grey M. Processes of Delf-Management in Chronic Illness. Journal of Nursing Scholarship 2012; 44: 136-144.
6. Bowes L, Arseneault L, Maughan B, et al. School, Neighborhood and Family Factors Are Associated With Childrens Bullying Involvement:A Nationally Representative Longitudinal Study. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psyhiatry 2009; 48 (5): 545-553.
7. Bowes S, Lowes L, Warner J, Gregory JW. Chronic sorrow in parents of children with type 1 diabetes. JAN Leading Global Nursing Research 2009; 65 (5): 992-1000.
8. Rubin R, Peyrot M, Snoek FJ. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. Diabetic Medicine 2005; 22(10): 1379-1385.
9. Snoek FJ, Menting J. Individual-Level Intervention Approaches. In: Delamater A, Marrero G (Editoris). Behavioral Diabetes, Springer, 2020; 381-388.
10. Pikkemaat M, Bengtsson Boström K, Strandberg EL. "I have got diabetes!" - interviews of patients newly diagnosed with type 2 diabetes. BMC Endocrine Disorders 2019; 19: 53.
11. Weiss MG, Ramakrishna J. Stigma interventions and research for international health. Lancet 2006; 367(9509): 536-538.
12. Moutier C, Cornette M, Lehrmann J, et al. When residents need health care: stigma of the patient role. Acad Psychiatr 2009; 33(6): 431-441.

13. Schabert J, Browne J, Mosely K. Social stigma in diabetes. The Patient 2013; 6: 1-10.
14. Major B, O'Brien LT. The social psychology of stigma. Annu Rev Psychol 2005; 56(1): 393-421.
15. Link BG, Phelan JC. Stigma and its public health implications. Lancet 2006; 367(9509): 528-529.

14. Educaţia terapeutică în diabetul zaharat

Cornelia Bala

Definiţie, obiective, metode

Educaţia terapeutică (ET) este definită ca acea formă de educaţie care este oferită de către personal medical cu pregătire pentru ET şi care dă posibilitatea pacientului (sau unui grup de pacienţi şi familiilor lor) de fi implicaţi în managementul bolii lor şi de a preveni complicaţiile acesteia, concomitent cu menţinerea sau îmbunătăţirea calităţii vieţii (1).

Educaţia terapeutică are trei **obiective principale** (1, 2):

A. **transmiterea de cunoştinţe -** acestea trebuie exprimate într-un limbaj accesibil persoanelor care în general nu au pregătire medicală;

B. **deprinderea de abilităţi** (spre exemplu, planificarea alimentaţiei, administrarea de insulină sau alte terapii injectabile, utilizarea glucometrelor pentru automonitorizarea glicemiei, utilizarea sistemelor de monitorizare continuă a glucozei, îngrijirea piciorului);

C. **modificarea comportamentelor** (de exemplu cele legate de modul de alimentaţie, aderenţa la tratament şi la îngrijiri preventive).

Metodele principale prin care se poate asigura atingerea acestor obiective sunt (1, 2):

• educaţia individuală;
• educaţia în grupuri;
• educaţia populaţiei generale (prin mijloace mass-media).

Fiecare dintre aceste metode are anumite avantaje şi dezavantaje, precum şi indicaţii în funcţie de particularităţile persoanei căreia i se aplică. Acestea sunt prezentate în Tabelul 14.1.

Tehnici de realizare a educaţiei

Tehnicile propriu-zise prin care se poate realiza educaţia terapeutică sunt diverse şi alegerea lor depinde de obiectivul propus. Intervenţiile comportamentale şi de creştere a motivaţiei folosesc tehnici specifice psihologiei, dar viziunea modernă asupra educaţiei terapeutice consideră că acestea trebuie incluse în programele de educaţie (2).

Transmiterea de informaţii

Tehnicile prin care se pot transmite informaţii în procesul de ET sunt:

• *Prelegeri, conferinţe, prezentări;*
• *Materiale scrise şi/sau audio-vizuale,* inclusiv prin mediul online.

Însuşirea de tehnici, deprinderi, abilităţi

Demonstraţii practice

Sunt cele mai eficiente în procesul de învăţare a unor tehnici (spre exemplu tehnici de gastrotehnie). Eficienţa lor creşte atunci când pacienţii au ocazia de a practica tehnicile respective sub îndrumarea educatorului (*learning by doing*).

Intervenţii comportamentale şi de creştere a motivaţiei

Există numeroase tehnici de intervenţie comportamentală utilizate în psihologie pentru a iniţia şi menţine schimbări comportamentale care contribuie la o mai bună autoîngrijire în bolile cronice şi în intervenţiile nutriţionale.

Vom enumera câteva tehnici care şi-au dovedit utilitatea în abordarea bolilor metabolice, mai ales în promovarea unor elemente ale stilului de viaţă sănătos (alimentaţie, exerciţiu fizic, abandonarea fumatului, adaptarea la stres): stabilirea de obiective specifice, prevenirea recăderilor, automonitorizarea comportamentală, interviul motivaţional, tehnici de management al timpului.

Tabelul 14.1. Metodele ET - avantaje, dezavantaje, indicaţii (2):

Metoda	Avantaje	Dezavantaje	Indicaţii
Educaţia terapeutică individuală	- poate fi adaptată nevoilor, abilităţilor, preferinţelor, cunoştinţelor fiecărei persoane; - oferă posibilitatea unui feed-back direct din partea pacientului şi o interacţiune emoţională cu acesta; - pacientul poate aborda subiecte mai dificile pe care le-ar evita în prezenţa altor persoane	- este metoda cea mai consumatoare de timp; - dacă se desfăşoară în cursul consultaţiei medicale de rutină, pacientul îşi poate pierde interesul faţă de elementele de educaţie incluse în discuţia generală	- este forma de educaţie cea mai adecvată în momentul diagnosticării unei boli cronice sau începerii intervenţiei nutriţionale, când pacientul are nevoie de informaţii de bază; - este, de asemenea, adecvată ca formă de educaţie continuă pe parcursul evoluţiei, când sunt necesare reluarea unor aspecte sau abordarea unor noi teme care pot deveni necesare
Educaţia terapeutică de grup	- sunt şedinţe special organizate pentru realizarea educaţiei, iar pacienţii sunt dispuşi să înveţe, deoarece sunt prezenţi cu acest scop specific; - se pot include 10 - 15 persoane (sau 5 - 8 persoane când se fac demonstraţii pentru deprinderea unor tehnici), fiind astfel eficiente din punctul de vedere al factorului timp; - pacienţii au ocazia de a interacţiona cu alte persoane care sunt în aceeaşi situaţie şi de a schimba cunoştinţe şi experienţe	- grupul poate fi heterogen din punctul de vedere al nivelului de educaţie, al apartenenţei etnice sau socio-culturale; - ideal, grupul trebuie compus din persoane cu aceleaşi caracteristici, dar acest lucru este rareori posibil; - educatorul trebuie să fie bine antrenat din punctul de vedere al calităţii de comunicare pentru a reuşi să catalizeze o bună interacţiune între participanţi	- este metoda cea mai potrivită pentru educaţia terapeutică aprofundată, după ce pacientul şi-a acceptat boala şi are cunoştinţele de bază necesare - este eficientă mai ales pentru inducerea de modificări comportamentale şi pentru creşterea motivaţiei - necesită o permanentă adaptare a educatorului la feed-back-ul primit din partea grupului
Educaţia terapeutică prin mass-media	- poate fi utilă în creşterea motivaţiei unor persoane de a cere ajutor specializat sau motivaţiei de a face schimbări	- mesajele trebuie folosite cu precauţie din punctul de vedere al temei şi metodei de comunicare alese	- este mai degrabă adecvată în prevenţie la nivelul populaţiei generale şi nu pentru cei afectaţi deja de diabet

	comportamentale la cei care sunt deja avertizaţi asupra situaţiei lor legate de o boală cronică		

Componentele programelor de ET

Programele de ET trebuie să fie disponibile permanent persoanelor cu DZ (tip 1, tip 2, tipuri specifice, diabet gestaţional). ET trebuie oferită persoanelor cu diabet în cel puţin 4 momente critice (3):

1. La diagnostic;
2. Anual - pentru evaluarea nivelului de educaţie, a nutriţiei şi a problemelor emoţionale;
3. La aparţia (Erată G&G: apariţia) unor factori ce complică evoluţia bolii (complicaţii medicale, deficienţe fizice, factori emoţionali, schimbarea condiţiilor de trai) şi care impun modificări în managementul bolii;
4. La schimbarea echipei de îngrijire.

Componentele esenţiale ale unui program de educaţie sunt prezentate în Tabelul 14.2.

Tabelul 14.2. Componentele esenţiale ale unui program de educaţie terapeutică (3, 4)

• Conţinut bazat pe dovezi • Individualizare în funcţie de nevoile pacientului, inclusiv din punct de vedere lingvistic şi cultural • Conţinutul (curriculum) este prestabilit şi structurat, justificat din punct de vedere teoretic, cu materiale de suport; programele de educaţie se pot desfăşura faţă-în-faţă şi prin mediul de tip online • Livrat de persoane instruite şi competente care sunt acreditate pentru activitatea de educaţie (asistente specializate în diabet) • Pentru atingerea unor obiective specifice, stabilite şi agreate cu echipa de îngrijire medicală, educaţia terapeutică poate fi oferită şi de alţi profesionişti din domeniul medical (farmacişti, psihologi, asistenţi comunitari) sau de alte persoane, după parcurgerea unui program de pregătire • Livrat în context de grup sau individual • Se aliniază necesităţilor populaţionale locale • Susţine persoana afectată şi familia acesteia pentru dezvoltarea de atitudini, convingeri, cunoaştere şi aptitudini în vederea auto-managementului DZ • Include un conţinut esenţial, cum ar fi aspecte privind fiziopatologia bolii şi opţiunile de tratament; utilizarea medicaţiei; monitorizare, prevenţie, depistarea şi tratamentul complicaţiilor acute şi cronice; abordează coabitarea cu problemele şi îngrijorările de ordin psihologic; rezolvarea problemelor şi a situaţiilor speciale (călătorii, repaus alimentar) • Accesibil pacienţilor în toate momentele esenţiale (la diagnostic, anual, la apariţia complicaţiilor şi în momentul unei schimbări în echipa de îngrijire) • Include monitorizarea progresului pacienţilor, inclusiv starea de sănătate, calitatea vieţii • Este monitorizat regulat din punct de vedere al calităţii

Dovezi ale eficienţei ET. Acreditarea şi finanţarea programelor de ET

ET determină obţinerea unor rezultate semnificativ mai bune corelate cu statusul clinic şi psihic, îmbunătăţeşte controlul glicemic, reduce spitalizările şi prezentările la urgenţă pentru complicaţii acute, îmbunătăţeşte nivelul de cunoştinţe al pacientului şi reduce riscul mortalităţii de orice cauză. Rezultatele optime se obţin în cazul programelor cu un curriculum structurat pe baza unei componente teoretice, cu o durată de peste 10 ore. Deşi este posibil ca programele online să ajute procesul de învăţare, există puţine dovezi că sunt eficiente atunci când sunt utilizate singure (3, 4).

Dovezile clare legate de un raport favorabil cost-beneficiu al ET recomandă finanţarea programelor de ET de către sistemul de asigurări sociale de sănătate. Pentru a fi finanţate, programele de ET trebuie să fie acreditate de către un organism desemnat de către finanţator (acest organism poate fi reprezentat de societăţi profesionale din domeniu), pe baza unor criterii de evaluare. Acreditarea se emite pentru o anumită perioadă, pe baza unei metodologii stabilite de către organismul de acreditare, ulterior fiind necesară reacreditarea periodică.

Criteriile de acreditare recomandate de Grupul de Educaţie în Diabet (DESG) al Asociaţiei Europene pentru Studiul Diabetului (EASD) (5) şi care sunt agreate şi de către acest Ghid sunt redate în Tabelul 14.3.

Tabelul 14.3. Criteriile de acreditare recomandate de Grupul de Educaţie în Diabet (DESG) al Asociaţiei Europene pentru Studiul Diabetului (EASD) (5)

1. Structura organizaţională • Spaţiul alocat desfăşurării ET, inclusiv spaţii speciale (bucătărie, sală de sport). • Personal - medic şi/sau asistentă specializată în diabet, alte persoane specializate - psiholog, dietetician, chiropodist. • Materiale - glucometre, teste de glicemie, teste de urină, postere, manuale, broşuri, echipament video.
2. Descrierea procedurilor: necesitatea de a avea o listă de subiecte sau teme care trebuie abordate în cadrul ET, programarea acestora pe şedinţe sau module de educaţie. Aceste proceduri sunt stabilite de fiecare echipă de îngrijire în funcţie de necesităţile specifice.
3. Cuantificarea rezultatelor obţinute de către pacientul care a parcurs programul de ET este o componentă obligatorie şi se va face pentru fiecare temă în parte ţinând cont de obiectivele educaţionale şi obiectivele terapeutice pe termen scurt sau lung.

Recomandările Ghidului pentru ET

• ET terapeutică trebuie să fie disponibilă pentru toţi pacienţii cu DZ în toate momentele esenţiale (la diagnostic, anual, la apariţia complicaţiilor şi în momentul unei schimbări în echipa de îngrijire).

• Dovezile clare legate de un raport favorabil cost-beneficiu al ET recomandă finanţarea programelor de ET de către sistemul de asigurări sociale de sănătate.

• Pentru a fi finanţate, programele de ET trebuie să fie acreditate de către un organism desemnat de către finanţator pe baza unor criterii de evaluare.

Bibliografie

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. Report of a WHO Working Group. Therapeutic Patient Education. Continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases. Copenhagen, 1998.

2. Bala C. Educaţia terapeutică în bolile metabolice populaţionale. În: Hâncu N, Roman G, Vereşiu IA. Diabetul zaharat, nutriţia, bolile metabolice. Tratat, vol. 1, Editura Echinox, Cluj-Napoca, 2010, 218-231.

3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1).

4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41 (12): 2669-2701.

5. DESG Teaching Letter 23. Diabetes Education and Cost Control: Time to Measure. Available at www.desg.org.

15. Diabetul zaharat la vârstnici

Gabriela Roman

1. Particularităţi ale diabetului zaharat (DZ) la vârstnici (1, 2)

• DZ şi prediabetul au o frecvenţă crescută în populaţia cu vârsta peste 65 ani (aproximativ 25%, respectiv aproximativ 50%);

• Rată crescută de mortalitate precoce, dizabilităţi funcţionale, sarcopenie, co-morbidităţi (boli cardio-cerebro-vasculare, boală renală cronică, boală arterială periferică obstructivă şi amputaţii ale membrelor inferioare, alterarea funcţiei vizuale), stări hiperglicemice hiperosmolare, alterarea funcţiei cognitive, fragilitate, risc de cădere, durere cronică, polifarmacoterapie;

• Risc crescut şi vulnerabilitate mai mare la hipoglicemii;

• Frecvenţă crescută a sindroamelor geriatrice: polifarmacoterapie, alterarea funcţiei cognitive, depresie, incontinenţă urinară, căderi, durere cronică, toate aceste condiţii cu impact negativ pe capacitatea de auto-îngrijire;

• Managementul clinic al DZ trebuie individualizat din punctul de vedere al obiectivelor şi metodelor terapeutice;

• Vârsta înaintată per se nu contraindică obiective şi terapie intensivă;

• Screening-ul pentru prediabet şi DZ trebuie efectuat conform recomandărilor generale.

2. Management clinic

În cazul persoanelor în vârstă, managementul clinic al DZ recunoaşte anumite particularităţi, atât din punctul de vedere al obiectivelor terapeutice, cât şi din punctul de vedere al metodelor terapeutice, acestea necesitând o permanentă adaptare în funcţie de prezenţa complicaţiilor sau a co-morbidităţilor, a speranţei de viaţă, a abilităţilor de autoîngrijire şi autocontrol (Tabelele 15.1, 15.2, 15.3) (1, 2, 3,).

Optimizarea stilului de viaţă

Alimentaţie adaptată fiecărei persoane, ţinându-se cont de preferinţe, posibilităţi, comorbidităţi, riscul crescut de anorexie, lipsa apetitului, sarcopenie. Aportul proteic este important a fi menţinut.

Activitatea fizică aerobă şi de rezistenţă sunt recomandate, în condiţiile în care acestea se pot efectua în siguranţă.

Tabelul 15.1. Adaptarea managementului clinic (după 1 - 4)

Status	Obiective
• Independenţă în autoîngrijire, absenţa co-morbidităţilor şi a complicaţiilor, speranţă de viaţă păstrată	• Control optim glicemic şi al factorilor de risc cardiovascular, evitarea hipoglicemiilor, prevenţia complicaţiilor micro- şi macro-vasculare
• Independenţă relativă, alterări funcţionale moderate, co-morbiditate	• Optimizarea controlului glicemic şi al tensiunii arteriale, evitarea hipoglicemiilor, asigurarea calităţii vieţii
• Dependenţă de îngrijire, alterări cognitive moderate/severe, co-morbidităţi, speranţă de viaţă redusă	• Controlul simptomatologiei, evitarea hipoglicemiilor, asigurarea calităţii vieţii

Tabelul 15.2. Obiectivele terapeutice

Starea de sănătate	HbA1c	Glicemii bazale/ preprandiale	Glicemii la culcare	Tensiunea arterială (mmHg)	Lipide
Bună: fără co-morbidităţi sau 1 - 2 complicaţii cronice, cu păstrarea posibilităţilor de autoîngrijire şi a activităţilor zilnice	< 7,5% (58 mmol/mol)	90 - 130 mg/dl (5 - 7,2 mmol/l)	90 - 150 mg/dl (5 - 8,3 mmol/l)	< 140/90	Tratament cu statine, dacă nu există contraindicaţii
Moderat alterată: Multiple co-morbidităţi sau alterarea posibilităţilor de activităţi zilnice şi instrumentale, disfuncţie cognitivă uşoară/moderată	< 8% (64 mmol/mol)	90 - 150 mg/dl (5 - 8,3 mmol/l)	100 - 180 mg/dl (5,6 - 10 mmol/l)	< 140/90	Tratament cu statine, dacă nu există contraindicaţii
Sever alterată: instituţionalizaţi sau boli cronice avansate sau disfuncţie cognitivă	< 8,5% (69 mmol/mol)	100 - 180 mg/dl (5,6 - 10 mmol/l)	110 - 200 mg/dl (6,1 - 11,1 mmol/l)	< 150/90	Se poate considera tratament cu statine pentru prevenţia secundară, dacă nu

severă sau dependenţă de îngrijire					există contraindicaţii

Tabelul 15.3. Screening-ul, evaluarea şi monitorizarea funcţiei cognitive

Parametru	Frecvenţă
Detectarea precoce a alterării cognitive şi a demenţei	Iniţial şi anual
Screening pentru depresie, anxietate, tulburări de comportament alimentar	Iniţial şi anual
Identificarea suportului social, familial	Iniţial şi anual

Farmacoterapia

La alegerea farmacoterapiei se vor lua în considerare particularităţile clinice:

• Prezenţa co-morbidităţilor şi a medicaţiei multiple;

• Posibilitatea interacţiunilor medicamentoase;

• Abilităţi funcţionale şi cognitive reduse datorate vârstei;

• Vulnerabilitate crescută la hipoglicemii;

• Posibilităţi limitate de monitorizare;

• Un sistem managerial diferit, ce implică în mai mare măsură familia, sau asistenţa comunitară.

Farmacoterapia - principii (5)

• Controlul glicemic intensive, la pacienţii cu co-morbidităţi multiple este considerat "supra-tratament" şi trebuie evitat din cauza riscului crescut de hipoglicemie şi a complexităţii regimului terapeutic;

• Simplificarea schemei terapeutice: reducerea numărului de administrări, a dozelor de insulină, a frecvenţei şi numărului de auto-monitorizări glicemice, a necesităţii calculării dozelor de insulină;

• De-intensificare/întrerupere: reducerea dozelor sau întreruperea administrării unor medicamente, cu menţinerea controlului glicemic în obiectivele adaptate, reducerea polifarmacoterapiei (Tabelul 15.4.).

Tabelul 15.4. Algoritm de simplificare/de-intensificare/întrerupere a schemei terapeutice (după 5)

Caracteristici pacient/stare de sănătate	Obiectiv HbA1c rezonabil	Consideraţii	Simplificarea regimului	De-intensificarea/ întreruperea tratamentului
Stare de sănătate bună, fără/puţine co-morbidităţi, status cognitiv şi funcţional păstrat	7,5% (58 mmol/mol)	- Capacitate de auto-îngrijire păstrată şi posibilitatea controlului glicemic - În caz de intercurenţe acute, risc crescut de	- Hipoglicemii recurente, sub insulinoterapie - Variabilitate glicemică mare	- Hipoglicemii severe sub tratament noninsulinic, dar cu risc de hipoglicemie - Variabilitate glicemică

		greşeli de administrare, hipoglicemii, căderi, fracturi etc.	- Apariţia disfuncţiei cognitive	- Polifarmacoterapie
Moderat alterată: Multiple co-morbidităţi sau alterarea posibilităţilor de activităţi zilnice şi instrumentale, disfuncţie cognitivă uşoară/moderată	8% (64 mmol/mol)	- Co-morbidităţile pot altera capacitatea de autoîngrijire şi de evitare a hipoglicemiei - Medicaţia cu administrare unică zilnică poate reduce complexitatea tratamentului	- Hipoglicemii severe, recurente, sub insulinoterapie - Incapacitatea de a adera la regimuri complexe insulinoterapie	- Hipoglicemii severe sub tratament noninsulinick (Erată G&G: noninsulinic) dar cu risc de hipoglicemie - Variabilitate glicemică - Polifarmacoterapie
Pacienţi instituţionalizaţi/ spitalizaţi pentru reabilitare/termen scurt	Obiective glicemice: 100 - 200 mg/dl (5,55 - 11,1 mmol/l),	- Controlul glicemic este important pentru reabilitare, vindecarea leziunilor, profilaxia infecţiilor	Ajustare/ menţinerea schemei terapeutice în funcţie de obţinerea obiectivelor glicemice	- Dacă spitalizarea pentru intercurenţe acute se asociază cu scădere ponderală, anorexie, alterarea funcţiei cognitive, imobilitate
Sever alterată: instituţionalizaţi sau boli cronice avansate sau disfuncţie cognitivă severă sau dependenţă de îngrijire	< 8,5% (69 mmol/)†	- Fără beneficii ale unui control glicemic intensiv; - Evitarea hipoglicemiei; - Menţinerea sttusului cognitiv şi funţional (Erată G&G: statusului cognitiv şi funcţional)	- Reducerea numărului de injecţii de insulină, automonitorizare; - Mese neregulate	- Medicaţia non-insulinică cu risc de hipoglicemie, în contextul disfuncţiei cognitive, depresiei, anorexiei - Medicaţia fără beneficii clare
Stări terminale	Evitarea hipoglicemiei şi hiperglicemiei simptomatice	- Obiectivele terapeutice sunt confortul, evitarea durerii, menţinerea calităţii vieţii - Asistenţa medicală este necesară	- Disconfort	- Medicaţia fără beneficii clare

Tratamentul cu metformin (5)

• Metformin este prima linie de tratament;

• Poate fi utilizat până la o rată de filtrare glomerulară de ≥ 30 ml/min/1,73 m^2;

• La persoanele cu vârsta de peste 80 ani se administrează cu prudenţă şi numai după evaluarea funcţiei renale şi ulterior monitorizarea mai frecventă a acesteia (creatinină şi rata de filtrare glomerulară);

• Riscul de acidoză lactică este mai mare, din cauza frecvenţei crescute a condiţiilor asociate predispozante pentru producerea lactatului sau a eliminării reduse a acestuia (hepatopatii, insuficienţă cardiacă severă, arteriopatie obliterantă severă, patologie respiratorie obstructivă severă, alterarea funcţiei renale);

• Reducerea absorbţiei vitaminei B12 şi acidului folic este amplificată de atrofia gastrică şi de deficitul de vitamină B12, mai frecvente la cei vârstnici;
• Tratamentul cu metformin se va întrerupe temporar în caz de investigaţii cu substanţă de contrast sau în caz de boli acute ce alterează funcţia renală (stare de deshidratare, de hipoxemie, septică);
• Metformin se poate asocia cu efecte secundare gastrointestinale şi reducerea apetitului;
• Pentru evitarea reacţiilor digestive, se administrează postprandial, iniţial în doze mici, cu titrare ulterioară;
• Avantajul metforminului este riscul extrem de redus de hipoglicemii.

Tratamentul cu sulfonilureice

• Utilizate cu precauţie din cauza riscului de hipoglicemie;
• Dacă se utilizează, se vor selecta sulfonilureice de generaţia a doua (glipizid, glimepirid, gliclazid);
• Glibenclamidul este de evitat.

Tratamentul cu tiazolidindione

• Utilizare restricţionată din cauza posibilelor complicaţii: insuficienţă cardiacă, osteoporoză, căderi şi fracturi, edem maular.

Tratamentul cu inhibitori de dipeptidilpeptidaza 4

• Au efecte secundare reduse şi risc minim de hipoglicemie;
• Siguranţă cardiovasculară;
• Recomandare de utilizare.

Tratamentul cu agonişti de receptori de GLP-1

• Sunt demonstate (Erată G&G: demonstrate) beneficii cardiovasculare la pacienţii cu boală cardiovasculară aterosclerotică;
• Medicaţie injectabilă (excepţie semaglutida formă orală), presupune capacitatea de autoîngrijire;
• Se pot asocia cu reacţii adverse digestive (greaţă, vărsături, diaree), utilizare cu precauţie;
• Din cauza reacţiilor adverse şi a posibilităţii de scădere ponderală, nu sunt o opţiune optimă la vârstnici, mai ales la cei care prezintă scădere ponderală inexplicabilă.

Tratamentul cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză

• Administrare orală, regim simplu;
• Beneficii cardiovasculare la pacienţii cu boală cardiovasculară aterosclerotică sau risc crescut;
• Beneficii cardiovasculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau risc crescut;
• Beneficii de reducere a deteriorării funcţiei renale;
• Posibile efecte adverse ce trebuie monitorizate (depleţia de volum, deshidratarea).

Tratamentul cu insulină

• Se bazează pe capacitatea pacientului de autoîngrijire (vizuală, motorie, cognitivă, capacitatea de automonitorizare) sau existenţa unei persoane care să asiste;
• Dozele de insulină şi titrarea se vor adapta obiectivelor glicemice, pentru a evita hipoglicemia;
• Insulina bazală (analogii bazali) administrată o dată pe zi este asociată cu risc mai mic de hipoglicemii şi regim mai simplu, este de preferat;
• Regimurile complexe de insulinoterapie, în prize multiple sunt de evitat, mai ales la pacienţii cu limitarea capacităţii de auto-îngrijire. Simplificarea regimului de insulinoterapie se impune (Figura 15.1);

• Automonitorizarea zilnică este recomandată şi trebuie efectuată fie de pacient (dacă are capacitatea de autoîngrijire), fie de persoana care îl asistă;

• Indicaţiile insulinoterapiei sunt: DZ tip 1, DZ tip 2 necontrolat, asociat cu scădere ponderală şi simptomatologie de hiperglicemie, contraindicaţii la terapia orală, boli acute, stări hiperosmolare, intervenţii chirurgicale majore.

Teoretic, nu există contraindicaţii în administrarea insulinei la persoanele în vârstă. Totuşi, o evaluare a abilităţilor şi gradului de independenţă necesare pentru administrarea insulinei şi, eventual, a automonitorizării, trebuie efectuată la iniţierea insulinoterapiei. Anumiţi parametri trebuie luaţi în considerare atunci când se discută problema insulinoterapiei:

• Abilităţile cognitive care să permită aderarea la regimul terapeutic;
• Abilităţi vizuale şi manuale adecvate manevrării insulinei şi a dispozitivelor de injectare;
• Posibilităţi de monitorizare sau automonitorizare;
• Suportul familial sau comunitar.

Figura 15.1. Algoritm de simplificare a regimului de insulinoterapie (după 5)

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1): S139-S147.

2. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in Older Adults. Diabetes Care 2012; 35 (12): 2650-2664.

3. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2019; 104 (5): 1520-1574.

4. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1) S61-S70.
5. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl. 1): S152-S162.

16. Diabetul zaharat şi sarcina

Gabriela Roman

Sarcina asociată cu diabetul zaharat (DZ) continuă să fie considerată ***sarcină cu risc fetal crescut***, chiar dacă tratamentele moderne au îmbunătăţit considerabil posibilităţile de obţinere ale controlului glicemic. Mortalitatea şi morbiditatea perinatală se menţin încă mai crescute la persoanele cu diabet decât la cele fără, ceea ce face ca sarcina asociată cu DZ să necesite o abordare multifactorială, multidisciplinară şi o monitorizare specifică (1 - 5). Intervenţia membrilor echipei medicale de îngrijire, în funcţie de expertiza fiecăruia şi de etapele specifice, preconcepţie, sarcină, naştere, postpartum, permite apariţia şi dezvoltarea unei sarcini normale şi cu riscuri minime pentru mamă şi făt.

Riscurile asociate unei sarcini în cazul unui DZ pre-existent sunt reprezentate de posibile malformaţii congenitale, avorturi spontane, iar prezenţa hiperglicemiei, în orice moment al sarcinii este asociată cu un risc mai mare de preeclampsie, macrosomie, hipoglicemie şi hiperbilirubinemie neonatală. Astfel, valori peste 105 mg/dl ale glicemiei bazale şi peste 140 mg/dl ale glicemiei postprandiale (la 1 oră) cresc semnificativ riscul de macrosomie, iar valori glicemice de peste 150 mg/dl cresc riscul de malformaţii fetale şi avorturi spontane. Relaţia între valorile glicemice şi posibilele complicaţii ale sarcinii este liniară, începând chiar de la valori peste 80 mg/dl. Chiar şi în condiţiile unui control glicemic bun (HbA1c < 5,5%), există un risc mai mare de complicaţii perinatale, cel mai frecvent fiind vorba despre macrosomie şi făt mare pentru vârsta sarcinii (large for gestational age) (4). În plus, copiii proveniţi din sarcini asociate cu hiperglicemie DZ au un risc mai mare de a dezvolta patologie metabolică şi cardiovasculară (2, 3).

Fiziologia insulinei şi metabolismul glucozei în sarcina fiziologică

În primele 24 de săptămâni de sarcină, secreţia de insulină şi sensibilitatea la insulină sunt crescute, astfel valorile glicemice sunt mai mici şi necesarul de insulină este mai mic.

Profilul glicemic al unei sarcini normale se caracterizează prin triada:

- Glicemie bazală mai mică decât în absenţa sarcinii;
- Hiperglicemie postprandială;
- Hiperinsulinemie.

În primul trimestru de sarcină, există o tendinţă de labilitate glicemică, urmată de o perioadă de stabilitate, apoi, începând de la sfârşitul trimestrului II, necesarul de insulină începe să crească constant, ajungând la un nivel maxim în jurul vârstei gestaţionale de 33 săptămâni. Glicozuria ce poate să apară în timpul sarcinii nu reflectă întotdeauna o alterare a toleranţei la glucoză, ci poate fi şi fiziologică, ca urmare a unei filtrări glomerulare crescute (6).

Diagnosticul şi interpretarea hiperglicemiei în sarcină

Asocierea între sarcină şi diabet se poate manifesta în două situaţii distincte:

• Sarcina şi DZ pre-gestaţional (sarcina apărută la o persoană cunoscută cu DZ tip 1 sau tip 2);

• Hiperglicemia în sarcină, care, la rândul său, în funcţie de vârsta sarcinii la depistare, poate fi încadrată în mai multe tipuri (Figura 16.1):

- DZ în sarcină (tip 1 sau 2), dacă se diagnostichează în prima parte a sarcinii şi sunt îndeplinite criteriile pentru diagnosticul DZ clinic manifest;

- DZ gestaţional (DZG), ce defineşte hiperglicemia apărută şi diagnosticată în trimestrele II şi III al sarcinii, pe baza unor valori glicemice diferite de cele considerate pentru DZ clinic manifest. Certitudinea diagnosticului de DZG este dată de obiectivarea unei toleranţe normale la glucoză prin repetarea TTGO la 4 - 12 săptămâni după naştere, în caz contrar fiind vorba tot de un DZ clinic manifest, diagnosticat, însă, în trimestrul II sau III al sarcinii.

Figura 16.1. Hiperglicemia în sarcină (după 1, 7)

Această optică privind diabetul şi sarcina este de dată relativ recentă. Înainte, se considera că, în DZG, valorile glicemice (atât cele bazale, cât şi cele după stimularea cu glucoză) nu pot depăşi anumite limite, în acest fel făcându-se distincţia dintre DZ clinic manifest şi DZG, atunci când hiperglicemia era diagnosticată în trimestrele II şi III de sarcină (Tabelele 16.1 şi 16.2).

Tabelul 16.1. DZ în sarcină şi DZG: caracteristici (după 7)

DZ în sarcină	**(DZ clinic manifest):**
• DZ cunoscut, pre-existent sarcinii • DZ depistat oricând în timpul sarcinii pe baza criteriilor pentru diagnosticul DZ în afara sarcinii • Poate să apară oricând în timpul sarcinii, inclusiv/mai ales, în primul trimestru	**Diabetul zaharat gestaţional (DZG):** • Hiperglicemie depistată prima dată în sarcină • Hiperglicemie în sarcină, care nu îndeplineşte criteriile pentru DZ clinic manifest • Poate să apară oricând în timpul sarcinii, dar mai ales după săptămâna 24 de sarcină

Tabelul 16.2. Criterii de diagnostic al DZ în sarcină (1, 7, 8)

DZ clinic manifest	Diabet zaharat gestaţional
Una sau mai multe valori confirmate şi depistate oricând în timpul sarcinii:	Una sau mai multe valori depistate oricând în timpul sarcinii:
Glicemia bazală ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l)	Glicemia bazală: 92 - 125 mg/dl (5,1 - 6,9 mmol/l)
Glicemia la 2 ore în cursul TTGO (cu 75 g glucoză) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	Glicemia la 1 oră în cursul TTGO (cu 75 g glucoză) ≥ 180 mg/dl (10 mmol/l)
Glicemia întâmplătoare ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), în prezenţa simptomelor*)	Glicemia la 2 ore în cursul TTGO (cu 75 g glucoză) = 153 - 199 mg/dl (8,5 - 11 mmol/l)
HbA1c ≥ 6,5%	
*) dacă glicemia întâmplătoare este prima valoare depistată, trebuie confirmare prin glicemia bazală sau prin HbA1c	

TTGO = test de toleranţă la glucoză orală

3. Obiectivele terapeutice

În condiţiile riscului crescut de morbiditate şi mortalitate fetală perinatală, controlul glicemic în timpul sarcinii este un obiectiv terapeutic major, ce trebuie realizat în timp scurt şi menţinut pe toată perioada sarcinii, indiferent de tipul de diabet. Pe lângă acesta, controlul ponderal,al tensiunii arteriale şi lipidic sunt la fel de importante.

• **Controlul glicemic -** obiectivele glicemice sunt expuse în Tabelul 16.3 (1, 6, 7, 9).

Tabelul 16.3. Obiective glicemice în sarcină

În perioada de pre-concepţie	- HbA1c = 6 - 7%, fără hipoglicemii - glicemii bazale: 80 - 110 mg/dl - glicemii postprandiale (la 1 oră): 100 - 155 mg/dl
Pe parcursul sarcinii	- HbA1c ≤ 6,5% (ideal ≤ 6%) - HbA1c < 7% pentru evitarea hipoglicemiilor, dacă riscul pentru acestea este mare - glicemii bazale < 95 mg/dl - glicemii postprandiale (la 1 oră): < 130 - 140 mg/dl - glicemii postprandiale (la 2 ore): < 120 mg/dl - glicemii în ţintă: 63 - 140 mg/dl (3,5 - 7,8 mmol/l) - procent de glicemii în ţintă (TiR = time in range) > 70% - lipsa variabilităţii glicemice: SD < 25 mg/dl, CV < 36%
În timpul naşterii	- glicemii: 100 - 120 mg/dl (pentru a evita hipoglicemia neonatală)

SD = deviaţie standard, CV = coeficient de variaţie

• **Controlul ponderal** este un alt obiectiv terapeutic important, mai ales în cazul DZ 2 şi a DZG, care frecvent se asociază cu suprapondere şi obezitate pre-existente (10) (Tabelul 16.4).

Tabelul 16.4. Obiective ponderale în sarcină

IMC (kg/m²) pre-sarcină	Câştig ponderal total (kg)
< 18,5	14 - 20
18,5 - 24,9	12,5 - 17,5
25 - 29,9	7,5 - 12,5
≥ 30	5,5 - 10
Se recomandă un câştig ponderal mediu de aproximativ 0,5 kg/săptămână în trimestrele 2 şi 3, pentru gravidele subponderale şi normoponderale, şi limitarea la 0,3 kg/săptămână, pentru gravidele cu suprapondere sau obezitate.	

• **Controlul tensiunii arteriale** (1)

În sarcinile normale, valorile tensiunii arteriale sunt mai mici decât în afara sarcinii. În cazul sarcinilor complicate cu DZ şi hipertensiune arterială, valori tensiunii arteriale sistolice de 120 - 160 mmHg şi diastolice de 80 - 105 mmHg sunt rezonabile.

• **Reducerea riscului de preeclampsie** prin administarea (Erată G&G: administrarea) de doze mici de aspirină 60 - 150 mg/zi (uzual 81 mg/zi) (1).

4. Abordarea în practică a DZ tip 1 pre-existent sarcinii

În cazul DZ tip 1 pre-existent sarcinii, pentru reducerea riscurilor posibile, pregătirea sarcinii presupune (1):

• Educaţia terapeutică a tinerelor cu DZ tip 1 în vederea pregătirii sarcinii şi a unei contracepţii eficiente şi sigure;
• Explicarea posibilelor riscuri asociate sarcinii;
• Planing familial;
• Asigurarea unui control glicemic foarte bun (HbA1c < 6,5%);
• Screening-ul şi evaluarea retinopatiei diabetice;
• Evaluare globală de către o echipă multidisciplinară (diabetolog, obstetrician, dietetician, oftalmolog etc.);
• Evaluarea parametrilor antropometrici, metabolici, hematologici, neurologici, hepatici (ASAT, ALAT), renali (creatinină serică, rată de filtrare glomerulară, albuminurie, raport albumină/ creatinine urinară), hormoni tiroidieni;
• Screening al complicaţiilor cronice asociate diabetului;
• Evaluarea cunoştinţelor şi a aderenţei la tratament;
• Prescrierea de acid folic (minimum 400 mg/zi);
• Optimizarea stilului de viaţă (recomandări nutriţionale, sistarea fumatului, consumului de alcool şi cafea);
• Efectuarea testelor pentru rubeolă, sifilis, hepatita cu virus B;
• Întreruperea/înlocuirea medicaţiei posibil teratogene (inhibitori ai enzimei de conversie, blocanţi ai receptorilor de angiotensină, statine).

Managementul clinic se bazează pe programele "TEME": terapie, educaţie terapeutică, monitorizare şi evaluare periodică (8).

• **Terapia** presupune intensificarea optimizării stilului de viaţă şi a regimului de insulinoterapie.

• **Educaţia terapeutică** vizează dieta, activitatea fizică, ajustarea dozelor de insulină, automonitorizarea, frecvenţa controalelor necesare, pregătirea pentru naştere.

• **Monitorizarea/ Evaluarea** la specialistul diabetolog, obstetrician şi medicul de familie, se vor face la 2 - 4 săptămâni, sau chiar mai frecvent, în funcţie de evoluţia clinică.

Recomandări:

A. Terapia nutriţională. În principiu, recomandările calitative şi cantitative de alimentaţie, specifice DZ tip 1 vor fi menţinute şi în timpul sarcinii, la acestea adăugându-se adaptarea calorică permanentă, în raport cu greutatea iniţială, cu evoluţia ponderală şi cu vârsta sarcinii, precum şi un orar regulat al meselor, calcularea glucidelor şi selecţia de alimente sănătoase şi proaspete.

B. Activitatea fizică este recomandată şi va fi adaptată posibilităţilor şi condiţiei gravidei. Orarul activităţii fizice, intensitatea şi durata vor fi corelate cu ingestia de glucide şi cu insulinoterapia.

C. Insulinoterapia intensivă, fie prin administrarea de injecţii multiple în regim bazal-bolus, fie prin infuzie subcutanată continuă prin pompa de insulină este tratamentul de elecţie. Necesarul de insulină este redus în primul trimestru, după care creşte până în săptămâna 37, pentru ca apoi să scadă din nou. Începând din trimestrul II de sarcină, creşterea insulinorezistenţei impune ajustări săptămânale ale dozelor de insulină. De asemenea, proporţia între necesarul de insulină se modifică în sensul creşterii necesarului prandial comparativ cu cel bazal. Riscul de hipoglicemie este crescut în primul trimestru, mai ales dacă sarcina se însoţeşte şi de disgravidie precoce. În acelaşi timp, riscul de cetoacidoză este mai mare, chiar la valori moderat crescute ale glicemiei. Trebuie ţinut cont şi de faptul că o ameliorare rapidă a valorilor glicemice poate determina o agravare a retinopatiei diabetice preexistente. Utilizarea analogilor prandiali de insulină are avantaje suplimentare faţă de insulina umană regular, realizând un control glicemic postprandial mai bun, cu limitarea riscului de hipoglicemie. Se recomandă ca insulina prandială să fie administrată cu 10 - 15 minute înainte de masă (la glicemii peste 70 mg/dl), pentru un mai bun control al glicemiei postprandiale (11 - 14). De recomandat ca pompa de insulină să fie iniţiată cu trei luni înainte de sarcină, pentru a realiza controlul glicemic optim. În pompă se utilizează analogii prandiali de insulină (lispro şi aspart).

Conform agenţiei americane Food and Drug Administration, insulinele regular (U-100 şi U-500), insulina aspart, insulina lispro (U-100 şi U-200), insulina NPH şi insulina detemir sunt considerate ca având suficiente studii umane care confirmă date de siguranţă şi un risc scăzut în sarcină. Insulinele glulizin, degludec şi inhalatorii nu au suficiente date în sarcina umană şi nu se recomandă utilizarea lor (12, 15). Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la femeile gravide. Analiza sarcinilor în care s-a utilizat insulina glargin nu a evidenţiat reacţii adverse, malformaţii sau efecte toxice feto/neo-natale, confirmate în studii pe animale (14).

Recomandările sunt ca fiecare caz să fie judecat individual, iar decizia tratamentului să fie luată împreună cu gravida, cunoscând toate aceste aspecte. Cum obiectivul major în timpul sarcinii este controlul glicemic optim, exceptând contraindicaţiile clar specificate pentru unele tipuri de insulină, se recomandă continuarea insulinoterapiei anterioare sarcinii, dacă aceasta a realizat controlul glicemic optim. În condiţiile absenţei controlului glicemic anterior, se recomandă schimbarea insulinei şi selectarea acelor tipuri de insulină considerate cu risc fetal şi matern scăzut.

D. Monitorizarea glicemică pre- şi postprandială şi ajustarea dozelor de insulină asigură controlul glicemic (1). Monitorizarea continuă a glucozei este recomandată, prezenţa sarcinii în DZ fiind unul dintre criteriile pentru iniţierea acestui tip de monitorizare.

E. Monitorizarea complicaţiilor DZ tip 1 în sarcină**.** Concomitent cu controlul glicemic, gravidele cu DZ tip 1 trebuie să beneficieze şi de monitorizarea şi controlul eventualelor complicaţii cronice sau patologii asociate: hipertensiunea arterială, nefropatia, retinopatia, neuropatia, funcţia tiroidiană (16).

5. Abordarea în practică a DZ tip 2 pre-existent sarcinii

Pregătirea sarcinii presupune aceleaşi acţiuni descrise pentru DZ tip 1. De cele mai multe ori este necesară reducerea ponderală. Reluarea noţiunilor şi recomandărilor de optimizare a stilului de viaţă sunt obligatorii. Medicaţia antidiabetică orală sau injectabilă non-insulinică se va întrerupe şi va fi înlocuită de iniţierea insulinoterapiei.

Managementul clinic se bazează pe programele "TEME". Pe lângă controlul glicemic, cel ponderal este foarte important, de cele mai multe ori, câştigul ponderal trebuie limitat (10).

Recomandări:

A. Terapia nutriţională se bazează pe principiile alimentaţiei sănătoase, cu recomandare de control al aportului caloric şi contabilizarea glucidelor, de preferat alimente cu indice glicemic mic.

B. Activitatea fizică. Se recomandă minim 30 de minute de activitate fizică de intensitate moderată în majoritatea zilelor săptămânii (mers pe jos, bicicletă staţionară, înot).

C. Insulinoterapia este tratamentul de elecţie. Medicaţia orală nu este admisă în timpul sarcinii. Necesarul de insulină creşte pe măsura creşterii vârstei sarcinii. Doza totală de insulină la începutul sarcinii este de aproximativ 0,7 U/kg corp/zi, în trimestrul II de 0,8 U/kg corp/zi, în trimestrul III este de 0,9 - 1 U/kg corp/zi. Tipurile de insulină admise sunt aceleaşi ca pentru DZ tip 1, regimurile de insulinoterapie şi frecvenţa automintorizării (Erată G&G: automonitorizării) se ajustează astfel încât să se obţină controlul glicemic optim. Insulinoterapia prin pompa de insulină poate fi luată în considerare (17).

D. Monitorizarea glicemică şi a complicaţiilor diabetice sunt similare celor descrise pentru DZ tip 1.

6. Abordarea practică a DZG

Recomandări de screening şi diagnostic (8, 18):

- testul de screening (test de toleranţă la glucoză orală - TTGO) se efectuează la prima vizită prenatală, la gravidele cu risc crescut, utilizând criteriile standard (glicemie bazală şi la 2 ore) (Tabelul 16.5);
- testul pentru DZG se efectuează în săptămânile 24 - 28 ale sarcinii pentru gravidele fără DZ cunoscut anterior (glicemie bazală, la 1 oră şi la 2 ore);
- TTGO se efectuează în condiţii standard cu 75 g glucoză, dizolvată în 200 ml apă, după o perioadă de 8 ore de repaus alimentar.

Tabelul 16.5. Gravidele cu risc crescut (după 6, 8, 18)

Factori de risc	Screening
• Istorie familială de diabet sau obezitate • Factori personali, independenţi de sarcină: - Suprapondere sau obezitate (IMC > 25 kg/m^2) - Vârstă mai mare a mamei (peste 35 de ani) - Greutatea la naştere a mamei < 2,5 kg sau > 4 kg - Fumat - Multiparitate - Etnie cu risc crescut pentru DZG	La prima vizita şi dacă este negativ, se repetă în săptămânile 24 - 28
• Istoric personal obstetrical/ginecologic - sarcini anterioare: - DZG - Creştere ponderală excesivă - Copii macrosomi sau hipotrofici - Exces de lichid amniotic - Sterilitate, avorturi spontane, moarte fetală - Hemoragii în primul trimestru de sarcină - Malformaţii congenitale - Hipertensiune arterială sau toxemie gravidică - Infecţii urinare recidivante	La prima vizita şi dacă este negativ, se repetă în săptămânile 24 - 28
• Istoric personal obstetrical/ginecologic - sarcina actuală: - Exces ponderal rapid în primele 6 luni - Macrosomie sau hipotrofie fetală înainte de săptămâna 24-a de sarcină - Exces de lichid amniotic - Infecţii urinare repetate - Tensiune arterială > 135/85 mmHg - Iminenţă de avort sau naştere prematură - Utilizarea de beta-mimetice (pentru cuparea contracţiilor)	Săptămânile 24 - 28

Recomandări de management clinic (1, 8, 18):

• Prevenţia DZG prin optimizarea stilului de viaţă la gravidele cu risc crescut şi screening precoce;

• Dat fiind că DZG, diagnosticat după săptămâna 24 de sarcină, se asociază şi cu o greutate crescută, pe lângă controlul glicemic, şi cel ponderal este extrem de important, riscul de macrosomie şi de persistenţă a diabetului după naştere fiind mare;

• Optimizarea stilului de viaţă prin dietă şi activitate fizică sunt suficiente pentru controlul optim în majoritatea cazurilor. Aportul caloric trebuie monitorizat, de cele mai multe ori poate să fie redus moderat până la 1600 kcal/zi. Reducerea aportului de glucide, la 40 - 45% şi selectarea alimentelor cu indice glicemic mic sunt recomandările de bază;

• În 15 - 20% dintre cazuri este nevoie de asocierea farmacoterapiei;

• Insulinoterapia se iniţiază dacă prin optimizarea stilului de viaţă nu se poate obţine controlul glicemic. Regimurile de insulinoterapie şi frecvenţa automonitorizării se adaptează pentru obţinerea controlului optim. Se recomandă utilizarea analogilor de insulină, mai ales a celor prandiali, pentru controlul glicemiei postprandiale. Doza iniţială de insulină se calculează considerând 0,4 U/kg corp greutate actuală. Automonitorizarea, cu efectuarea a 7 testări pe zi

(pre- şi postprandial, la culcare şi, la nevoie, şi în cursul nopţii, la ora 3) este extrem de importantă, va permite ajustarea dozelor de insulină.

• Medicaţia orală. Deşi sunt ghiduri care iau în considerare şi posibilitatea utilizării glibenclamidului sau metforminului, acestea **nu sunt recomandate**. De menţionat că, în România, această medicaţie nu este aprobată pentru utilizarea în sarcină.

• La 4 - 12 săptămâni după naştere, reevaluarea statusului glicemic este necesară, prin efectuarea TTGO cu 75 g de glucoză.

• Femeile cu istoric de DZG trebuie să fie monitorizate la 3 ani pentru depistarea prediabetului sau a DZ.

• Femeile cu istoric de DZG care sunt diagnosticate cu prediabet trebuie să fie incluse într-un program de optimizare a stilului de viaţă şi/sau metformin pentru prevenţia DZ.

Bibliografie

1. ADA. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl. 1): S165-S172.
2. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, et al. First-Trimester Fasting Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. Diabetes Care 2009; 32 (9): 1639-1643.
3. Lowe WL Jr., Scholtens DM, Kuang A, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. Diabetes Care 2019; 42: 372-380.
4. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. Diabetes Care 2019; 42: 381-392.
5. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002.
6. Roman G, Crăciun AE. Diabetul zaharat şi sarcina. În: Şerban V (Editor). Tratat român de boli metabolice, vol 1, Editura Brumar, 2010, 527-545.
7. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynaecol Obstet 2015; 131 (Suppl 3): S173-211.
8. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care 2010; 33(3): 676-682.
9. Murphy HR. Intensive Glycemic Treatment During Type 1 Diabetes Pregnancy: A Story of (Mostly) Sweet Success! Diabetes Care 2018; 41: 1563-1571.
10. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press, 2009.
11. Roman G. Farmacoterapia în diabetul zaharat şi sarcină. În: Hâncu N (Editor). Farmacoterapia diabetului zaharat. Editura Diabman, Cluj-Napoca, 2002, 234-240.
12. Blum AK. Insulin Use in Pregnancy: An Update. Diabetes Spectr 2016; 29 (2): 92-97.
13. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(11): 4227-4249.
14. Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother 2011; 45(1): 9-16.

15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf (Accesat 25.11.2019).
16. McGrath RT, Glastras SJ, Hocking SL, Fulcher GR. Large-for-Gestational-Age Neonates in Type 1 Diabetes and Pregnancy: Contribution of Factors Beyond Hyperglycemia. Diabetes Care 2018; 41: 1821-1828.
17. Berry D, Boggess K, Johnson Q. Management of Pregnant Women with Type 2 Diabetes Mellitus and the Consequences of Fetal Programming in Their Offspring. Curr Diab Rep 2016; 16: 36.
18. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl. 1): S13-S28.

17. Diabetul zaharat tip 1 la copil şi adolescent

Iulian Velea, Corina Paul

Aspecte particulare

Definiţie

Diabetul zaharat (DZ) este o tulburare cronică, endocrino-metabolică, heterogenă din punct de vedere etiopatogenic care apare în urma unui deficit de secreţia sau acţiunea insulinei (1). La acelaşi pacient, pot coexista, uneori, ambele mecanisme (2). Modificările care se produc vizează în principal metabolismul glucidic, dar şi pe cele protidic, lipidic şi hidroelectrolitic.

Tabloul clinic

Debut

Perioada asimptomatică scursă de la "amorsarea" procesului autoimun şi instalarea tabloului clinic este greu de precizat, anticorpii anti-insulari sunt frecvent întâlniţi, iar asocierea cu antigenele HLA "de risc" este mare (3).

Debutul clinic semnifică sfârşitul alterărilor metabolice şi constă în instalarea simptomelor specifice:

- poliurie, nicturie şi chiar enurezis nocturn la un copil la care anterior exista control sfincterian;
- polidipsie (peste 3000 ml/zi). În formele diagnosticate tardiv, copilul ajunge să "tremure" după apă;
- apetitul adeseori este păstrat, polifagia fiind moderată comparativ cu cea întâlnită la adult. La copilul mic, polifagia poate lipsi mergând chiar până la anorexie;
- scădere ponderală (~10% din greutatea corporală într-un interval scurt de timp). Scăderea ponderală în condiţiile păstrării apetitului poate fi uneori primul semn la sugar sau copilul mic şi poate precede hiperglicemia persistentă (4);
- treptat se asociază astenie fizică şi psihică intensă, anxietate mergând până la depresie;
- apar crampe în membrele inferioare din cauza pierderii mari de apă, electroliţi şi azot (prin consumul proteinelor musculare proprii);
- într-un interval de timp variabil (diferit de la un caz la altul), simptomatologia devine polimorfă: faciesul devine palid încercănat, apar: greţuri, vărsături, dureri abdominale (mimând adesea un abdomen acut); se instalează respiraţia caracteristică: tahipnee/polipnee profundă cu halenă acetonemică (miros de "mere putrede"), scăderea acuităţii vizuale, letargie, comă şi chiar

deces (când nu se recunoaşte cetoacidoza diabetică, iar tratamentul specific este instituit cu întârziere);

- hiperglicemia cronică favorizează apariţia de: infecţii urinare, candidoze vaginale, infecţii cutanate (eritem genito-fesier inexplicabil la sugar etichetat uneori ca dermatită de scutec) etc., infecţii care pot precipita evoluţia spre cetoacidoză diabetică (CAD);

- o situaţie care trebuie luată în calcul este hiperglicemia de stres. În absenţa simptomelor clasice, hiperglicemia depistată accidental/ocazional (în condiţii de stres infecţios, traumatic etc.), poate fi tranzitorie şi nu se constituie ca un criteriu unic de diagnostic al DZ. Incidenţa cazurilor de hiperglicemie de stres care au evoluat spre diabet este foarte diferită, de la 0% la 32% (5). În aceste situaţii, valoare predictivă pentru diagnosticul pozitiv de DZ tip 1 au autoanticorpii (anticelule insulare - ICA -, anti decarboxilază a acidului glutamic - GAD - şi antiinsulari - IAA).

Modalităţi de debut

Debutul este cu atât mai *brusc* şi mai zgomotos, cu cât vârsta copilului este mai mică. În mai puţin de 2 săptămâni (6), uneori chiar 1 - 2 zile (la sugar şi copilul mic sub 3 ani), tabloul de cetoacidoză diabetică (CAD) este complet. La această vârstă, o deshidratare moderată sau severă în absenţa vărsăturilor sau a scaunelor diareice obligă la efectuarea investigaţiilor pentru precizarea diagnosticului unui DZ la debut.

Debutul intermediar, frecvent întâlnit la copiii de vârstă şcolară. Anamnestic, semnele clinice clasice de debut se pot identifica cu 2 - 4 până la 6 - 8 săptămâni în urmă. Diagnosticul, în afara CAD, se stabileşte numai la 1/3 dintre cazuri, restul fiind etichetate şi uneori tratate ca: infecţie urinară, greşeli alimentare (ingestie mare de lichide înainte de culcare), enurezis nocturn, polidipsie psihogenă (mai ales la adolescenţi), hiperpnee etichetată ca o criză de astm bronşic, iar durerile abdominale ca abdomen acut chirurgical.

Debutul lent (6,3% dintre cazuri) se poate întâlni la adolescenţi.

La copil, orice viroză, boală infecţioasă trenantă, însoţită de astenie fizică şi psihică marcată, de sete şi poliurie, impune investigaţii care pot diagnostica DZ în perioada de debut precoce.

Perioada de remisiune

Remisiunea parţială sau "luna de miere" a diabeticului ("*honeymoon*", "*la lune de mièl"*) începe la câteva săptămâni după iniţierea substituţiei cu insulină.

Se defineşte prin 4 criterii obligatorii: doză de insulină < 0,5 U/kg corp/zi, glicozurie absentă, HbA1c < 7%, durată mai mare de 4 săptămâni. Insulinoterapia (schema instituită) se menţine indiferent cât de mici ajung dozele (*remsiune* (Erată G&G: *remisiune*) *parţială*). În situaţii foarte rare, în care echilibrul metabolic se menţine fără substituţie insulinică, vorbim despre *remsiune* (Erată G&G: *remisiune*) *totală.* O remisiune totală cu oprirea completă a insulinoterapiei a fost semnalată numai la 3% dintre copiii cu DZ tip 1.

Criteriile de diagnostic

Pentru stabilirea diagnosticului de DZ sunt utilizate următoarele criterii:

- semne clinice sugestive + valori ale glicemiei > 200 mg/dl în orice moment al zilei;
- valoarea glicemiei à jeun > 126 mg/dl (după un post nocturn de cel puţin 8 ore!);
- valoarea glicemiei > 200 mg/dl la 2 ore în cadrul testului de hiperglicemie provocată (TTGO).

Testul de toleranţă la glucoză orală (TTGO) constă în administrarea per os, în decurs de 5 minute, a 1,75 g glucoză pulvis/kg corp până la maxim 75 g glucoză pulvis, dizolvată în 250 ml apă.

TTGO nu va fi utilizat ca un criteriu de rutină pentru diagnostic, ci numai în cazurile la care glicemia à jeun şi cea deteminată (Erată G&G: determinată) ocazional nu tranşează diagnosticul (Tabel 17.1).

Important: TTGO nu va fi efectuat în sistem ambulator şi numai după un post de 12 ore.

Tabelul 17.1. Interpretarea TTGO

Tipul probei	**Glicemia (mg/dl)**	
	0 minute	120 minute
Normal	< 110 mg/dl (< 6,1 mmol)	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol)
Scăderea toleranţei la glucoză	< 126 mg/dl (< 7 mmol)	140 - 199 mg/dl (7,8 - 11,1 mmol)
Diabet zaharat	> 126 mg/dl (> 7 mmol)	≥ 200 mg/dl (> 11,1 mmol)

HbA1c cu valoarea ≥ 6,5%. Confirmarea DZ tip 1 prin dozarea HbA1c prezintă câteva avantaje:

- valorile HbA1c au o variabilitate zilnică mai mică (2%) comparativ cu variabilitatea valorilor glicemice (12 - 15%);
- proba de sânge pentru determinarea HbA1c poate fi recoltată în orice moment al zilei, fără o pregătire prealabilă a pacientului;
- este un indicator biologic mai obiectiv decât glicemia à jeun, reflectând gradul expunerii la hiperglicemie cronică.

Dificultăţi de încadrare diagnostică (Tabelul 17.2)

- odată cu creşterea incidenţei obezităţii la copil, 10 - 15% dintre cazurile nou diagnosticate cu DZ tip 1 sau MODY prezintă exces ponderal;
- un număr semnificativ de copii cu DZ tip 2 pot prezenta cetonurie şi CAD în momentul diagnosticului;
- uneori, la debut (fie că vorbim despre DZ tip 1, DZ tip 2 sau MODY), peptidul C poate fi în valori normale. La pacienţii obezi cu DZ tip 1, gradul de insulinorezistenţă creşte nivelul peptidului C rezidual. Deci, determinarea peptidului C în primul an de la debutul diabetului pare să nu aibă valoare diagnostică certă.

Tabelul 17.2. Diagnosticul diferenţial al tipurilor de DZ

Caracteristici	**DZ tip 1**	**DZ tip 2**	**Diabet monogenic (MODY)**
Genetica	Poligenic	Poligenic	Monogenic
Vârsta la debut	6 luni - adult	Frecvent peripubertar	De cele mai multe ori, postpubertar (cu excepţia formelor de DZ neonatal)

Debutul	Acut/ rapid	Variabil (lent - rapid)	Variabil
Autoimunitatea	DA	NU	NU
Cetoza	Comună sau obişnuită	Neobişnuită	Comună în diabetul neonatal Rară în celelate (Erată G&G: celelalte) forme
Obezitatea	În anumite grupuri populaţionale	Frecventă	În anumite grupuri populaţionale
Acanthosis nigricans	NU	DA	Nu
Frecvenţa	90%	< 10%	1 - 3%?
Părinţi cu DZ	2 - 4%	80%	90%

Tratament

Tratamentul DZ tip 1 se bazează pe următoarele componente:

a. *insulinoterapia* (substituţia insulinică) asigurată prin: injecţii multiple zilnice (MDI) sau infuzie subcutanată de insulină (pompă de insulină) (CSII), cu adaptarea la domiciliu a dozelor de insulină şi a bolusurilor în funcţie de rezultatele autocontrolului glicemic;

b. *alimentaţie specifică*, echilibrată (pe cât posibil, fără zahăr), adaptată vârstei, fracţionată în 5 - 6 mese/zi, cu recomandarea de a respecta orarul acestora;

c. *exerciţii fizice* efectuate regulat (minim 3 reprize a câte de 30 minute/săptămână, ideal 30 de minute zilnic);

d. *educaţie medicală specifică* accesibilă copilului şi familiei acestuia, dar şi mediului social în care activează copilul (prieteni, şcoală etc.).

a. Substituţia insulinică (insulinoterapia) urmăreşte *înlăturarea simptomelor* şi obţinerea unui *control glicemic cât mai bun şi de durată.* Controlul este optim atunci când pacientul nu prezintă semne clinice sau hipoglicemii severe, iar glicemiile au următoarele valori (7):

- înainte de micul dejun (à jeun) şi preprandial: 70 - 130 mg/dl (4 - 7,2 mmol/l)
- postprandial: 90 - 180 mg/dl (5 - 10 mmol/l),
- înainte de culcare: 80 - 140 mg/dl (4-,47,8 mmol/l)
- în timpul nopţii (în timpul somnului): 65 - 100 mg/dl;
- HbA1c ≤ 6,5%.

Ţintele terapeutice sunt mai permisive la copilul de vârstă mică. "Pretenţiile" cresc odată cu creşterea vârstei copilului. Această atitudine derivă din impactul pe care îl pot avea hipoglicemiile severe şi/sau repetate asupra creierului copiilor mici.

Stabilirea regimului insulinic va ţine cont de: vârsta copilului, programul şcolar, nivelul intelectual al familiei.

Regimul cu injecţii multiple ("bazal-bolus terapia") presupune administrarea de insulină cu acţiune rapidă sau scurtă înaintea meselor principale: mic dejun, prânz, cină (insuline prandiale), la care se asociază insulină cu acţiune intermediară sau lungă (insuline bazale) de regulă seara, la culcare.

În cazul în care se folosesc insuline intermediare (ex.: Humulin N, Insuman Bazal), doza calculată se va administra în două prize (dimineaţa şi seara la culcare), pentru a realiza o concentraţie suficientă de insulină între administrările preprandiale de insulină cu acţiune rapidă.

Levemir (analog bazal) trebuie administrat în două prize la o parte dintre pacienţi pentru realizarea unei insulinemii bazale corespunzătoare pe 24 de ore.

La cazurile care dezvoltă fenomenul "dusk" (hiperglicemie seara înainte de cină) este nevoie de introducerea unei injecţii de insulină lentă la prânz şi astfel schema devine cu 6 injecţii pe zi.

Repartiţia necesarului de insulină

În schema cu 5 injecţii de insulină pe zi, repartizarea necesarului de insulină pe injecţii se face conform principiului: 2/3 din necesarul zilnic vor acoperi nevoile de insulină pentru mic dejun, prânz + insulinemia bazală din cursul zilei, iar restul de 1/3 va acoperi necesarul pentru cină şi insulinemia bazală din cursul nopţii. Din cele 2/3 calculate pentru dimineaţă şi prânz, 1/3 reprezintă insulina cu acţiune intermediară care se va injecta dimineaţa la ora 700, iar celelalte 2/3 se împart în două prize care reprezintă insulina prandială pentru micul dejun şi prânz.

Din necesarul de insulină calculat pentru cină şi pentru noapte, 1/3 reprezintă insulina intermediară care se va injecta înainte de culcare (ora 2200 sau 2300), iar restul de 2/3 reprezintă insulina rapidă prandială care se adminsitrează (Erată G&G: administrează) înainte de cină (ora 1900) (8).

Administrarea insulinei

*Insulina se administrează subcutanat, respectând principiul rotaţiei locurilor de injecţie în cadrul aceleiaşi zone***.** Zonele uzuale de injectare sunt:

- *abdomenul* = locul de elecţie pentru insulinele prandiale, deoarece absorbţia este mai puţin afectată de activitatea musculară;
- *faţa laterală (părţile exterioare) a braţelor* se foloseşte, de regulă, pentru injecţia prandială de la cină;
- *faţa anterioară şi externă a coapselor* este utilizată pentru injectarea insulinelor bazale;
- *fesele* (cadranul supero-extern) se pot folosi la copiii mici, dar asigură intrarea insulinei în circulaţie cu viteza cea mai mică comparativ cu celelelalte (Erată G&G: celelalte) zone de injectare. Nu sunt recomandate.

Important:

Pentru a se înlătura variabilitatea de absorbţie şi a anticipa glicemiile obţinute, injecţia de insulină de la aceeaşi oră se va injecta în aceeaşi zonă. Adică, insulina prandială pentru injecţia de la mic dejun şi prânz se va injecta în abdomen, insulina prandială pentru cină se va injecta în braţ, iar inslinele (Erată G&G: insulinele) bazale se vor injecta în coapsă.

Dispozitive de administrare a insulinei

Stilourile de insulină *(pen-uri)* folosesc insulină din "cartuşe" preumplute. La copii, se folosesc pen-uri la care dozele se pot stabili din 0,5 în 0,5 U de insulină.

Cateterele (de *tip i-port*®), care pot fi implantate subcutanat pe o durată de 2 - 4 zile, se folosesc la copiii care au fobie de injecţii. Au dezavantajul că nu se pot injecta prin acelaşi dispozitiv două tipuri de insulină din cauza posibilei interacţiuni a două insuline.

Pompa de insulină (9)

Terapia prin pompă de insulină are avantajul folosirii unui singur tip de insulină (analogi cu acţiune rapidă) atât pentru bolusurile prandiale (înainte de mesele principale), cât şi pentru rata bazală.

Locul de inserţie a cateterului se va schimba după 72 ore.

Rata bazală mimează secreţia de insulină a pancreasului normal prin descărcarea continuă, de o manieră pulsatilă (la interval de 5 - 7 minute), a unor fracţiuni mici din doza calculată pentru fiecare oră. Aceste rate bazale orare pot fi diferite de la o oră la alta fiind stabilite pentru a combate fluctuaţiile (creşterile/scăderile) glicemiei determinate de descărcările hormonilor de contrareglare. Rata bazală permite înlăturarea fenomenului de "zori de zi" ("dawn") dar şi a fenomenului "dusk".

Bolusul mimează secreţia de insulină realizată de pancreas cu ocazia meselor.

Pompa permite administrarea unui "bolus" de insulină înainte de fiecare masă principală. Aceste bolusuri înlocuiesc insulina rapidă din schema cu injecţii multiple. Bolusul prandial se programează de către pacient prin adaptarea dozei la valoarea glicemiei determinată înainte de fiecare masă principală.

Nu toţi pacienţii pot fi eligibili pentru pompa de insulină. Dintre contraindicaţiile trecerii la pompa de insulină menţionăm: refuzul efectuării autocontrolului glicemic minim (de 4 ori/zi), lipsa de colaborare cu echipa medicală, afecţiuni neuropsihice, diabet complicat cu retinopatie proliferativă (risc de hemoragii retiniene).

Comparativ cu schema cu injecţii multiple, pompa de insulină are următoarele avantaje (9):

- îmbunătăţeşte controlul glicemic (valoarea HbA1c), beneficiul fiind mai mare la pacienţii cu o valoare iniţială mai ridicată a HbA1c;
- reduce numărul şi severitatea accidentelor hipoglicemice;
- reduce necesarul insulinic pe 24 de ore;
- reduce variabilitatea glicemică (asociată cu stresul oxidativ şi cu disfuncţia endotelială);
- stilul de viaţă mai flexibil, îmbunătăţeşte calitatea vieţii, creşte eficienţa şi încrederea la locul de muncă.

Autocontrolul glicemic

Autocontrol glicemic din sângele capilar

Numărul determinărilor va fi cel puţin egal cu cel al injecţiilor de insulină, efectuându-se însă determinări ori de câte ori se impune: semne sau suspiciune de hip- (Erată G&G: hipo-) sau hiperglicemie marcată, înainte şi după efortul fizic, în caz de infecţii intercurente, vărsături, intervenţii chirurgicale etc.

Sistemele de monitorizare continuă a glicemiei (CGMS)

• oferă informaţii despre concentraţia de glucoză din lichidul interstiţial de la nivelul ţesutului subcutanat;

• determină şi afişează concentraţia de glucoză la 5 minute interval, totalizând circa 288 determinări pe 24 ore (10);

• oferă informaţii în timp real, dar şi tendinţa de evoluţie a concentraţiei de glucoză, conducând la adoptarea unor decizii prompte, în ce priveşte tratamentul insulinic;

• reduc semnificativ riscul de hipoglicemie şi ameliorează controlul glicemic (11).

Nivelul de acurateţe a CGMS s-a îmbunătăţit semnificativ, astfel încât anumite modele au devenit părţi componente ale pompelor augmentate cu senzori de glicemie (sistemelor tip "closed-loop").

Adaptarea dozelor de insulină (8)

La copilul cu DZ tip 1, dozele de insulină nu sunt fixe, ci trebuie adaptate zilnic în funcţie de valorile glicemiilor.

Adaptarea dozelor de insulină se poate face în două moduri:

a. profilactic. Se efectuează determinări frecvente ale glicemiei timp de 3 - 4 zile, cu profile glicemice la intervale scurte, pentru a determina sau confirma dacă anomaliile glicemice se

repetă şi în zilele următoare la aceleaşi ore sau nu. În funcţie de valorile obţinute se ajustează dozele de insulină.

b. compensator, modalitate care urmăreşte menţinerea unui echilibru glicemic strict, prin corectarea imediată a glicemiei (crescută sau scăzută). Acest mod de adaptare a dozelor de insulină are la baza *principiul: ieri, azi, mâine*, adică:

- "ieri ce glicemie am avut? ce doză de insulină am făcut? ce glicemie am obţinut?
- "azi" ce glicemie am? ce doză de insulină fac? pentru ca "mâine" (glicemia viitoare pe care doresc să o obţin) să fie o glicemie bună!

Adaptarea corectă a dozelor de insulină înseamnă atât ajustarea compensatorie, cât şi profilactică a dozelor înaintea fiecărei injecţii de insulină (8).

De preferat a nu se recomanda "corecţii" ale hiperglicemiilor, deoarece obişnuinţa conduce la intrarea în cerc vicios, cu suprapunerea dozelor de insulină şi agravarea variabilităţii glicemice (hiperglicemie - hipoglicemie). Aceste situaţii trebuie semnalate medicului curant pentru a se identifica motivul hiperglicemiei. Adesea teama de hipoglicemie conduce la utilizarea dozelor "fixe" preprandiale şi recurgerea la "corecţii" pentru combaterea hiperglicemiilor.

b. Alimentaţia în DZ tip 1 trebuie să asigure obţinerea echilibrului glicemic şi a unui tablou metabolic general normal.

Recomandările se bazează pe un regim alimentar raţional, echilibrat, corespunzător vârstei şi sexului la fel ca la un copil sănătos (12, 13).

Principiile generale ale alimentaţiei copilului cu DZ tip 1 (14, 15, 16):

- numărul şi compoziţia meselor (cantitatea de glucide pentru masa de la aceeaşi oră) trebuie să fie constante de la o zi la alta;
- planificarea alimentaţiei ("meal planning") promovat de studiul DCCT este o noţiune înlocuită la ora actuală cu obligativitatea calculării glucidelor atât la mesele principale, cât şi la gustări, în corelaţie cu schema de insulinoterapie;
- respectarea orarului meselor şi gustărilor este recomandată, pentru a preveni variabilitatea glicemică (se recomandă să nu existe orare diferite de masa pentru şcoală şi pentru vacanţă sau în weekend);
- individualizarea dietei fiecărui copil în parte în raport cu vârsta, sexul şi activitatea fizică;
- satisfacerea apetitului şi gusturilor copilului (variaţie gastrotehnică);
- proporţie optimă a principiilor nutritive. Zahărul este permis numai în caz de hipoglicemie şi uneori (echilibru glicemic foarte bun) sub formă de dulciuri în cantităţi mici la sfârşitul prânzurilor mixte, dar nu la gustări;
- limitarea aportului lipidic şi proteic la raţia recomandată şi evitarea excesului de sare.

Necesarul energetic zilnic se calculează cel mai simplu după formula de mai jos (17):

Kcal/zi = 1000 + (V x 100) (V = vârsta în ani).

Glucidele reprezintă 50 - 55% din necesarul caloric, din care 90% polizaharide, iar restul de 10% monozaharide.

Cantităţile ("porţiile") de glucide pentru masa de la aceeaşi oră sunt fixe de la o zi la alta.

Evaluarea şi modificarea cantăţii (Erată G&G: cantităţii) de glucide pe zi şi respectiv pe masă se va efectua de către echipa medicală la 3 - 6 luni interval în funcţie de evoluţia indicilor somatometrici (greutate, talie).

Este contraindicată obţinerea controlului glicemic dorit şi menţinerea lui în timp pe seama scăderii aportului caloric şi glucidic din dorinţa de a nu se ajunge la creşterea dozelor de insulină (18).

Studiile efectuate după anul 1970 au adus argumente care au demonstrat inegalitatea răspunsului glicemic provocat de alimente diferite, dar care aveau acelaşi conţinut de glucide.

Conceptul de *indice glicemic* (elaborat de Jenkins şi colaboratori) sugerează că fibrele alimentare ar reduce rata de absorbţie a nutrienţilor şi ar creşte valoarea alimentelor cu conţinut de glucide.

Deşi este dovedit că, la acelaşi individ, indicele glicemic variază puţin, în timp ce între indivizi diferiţi pot exista variaţii importante, indicele glicemic nu poate explica în totalitate variaţiile glicemice (19).

La pacienţii cu DZ tip 1, o alimentaţie cu indice glicemic mediu determină rezultate mai bune decât o alimentaţie cu indice glicemic crescut (19), reducerea HbA1c fiind în medie de 0,43% în comparaţie cu dieta cu indice glicemic ridicat.

Proteinele

Aportul recomandat este de 0,9 - 1,7 g proteine/kg corp/zi (13 - 15% din totalul energetic zilnic). Raportul optim proteine animale/proteine vegetale = 1, un raport de 2:1 este considerat excesiv (20).

O alimentaţie hiperprotidică poate precipita instalarea şi progresia bolii cronice de rinichi, după cum reducerea ingestiei de proteine la pacienţii cu DZ şi nefropatie incipientă determină scăderea excreţiei de albumină (20).

În DZ tip 1, rata de degradare a proteinelor şi conversia către glucoză depinde de gradul de insulinizare şi, implicit, de nivelul controlului glicemic al pacientului. În caz de subinsulinizare, conversia proteinelor spre glucoză se produce rapid, influenţând echilibrul glicemic, în timp ce, în condiţii de control glicemic bun, ingestia de proteine nu determină modificări semnificative al glicemiei (21). În concluzie, *proteinele vor fi cântărite la fel ca glucidele* (22).

Lipidele

Aportul de lipide reprezintă 25 - 35% din necesarul caloric zilnic, acizii graşi saturaţi 10%, acizii graşi mononesaturaţi 12 - 14%, acizii graşi polinesaturaţi 6 - 8%, iar colesterolul mai puţin de 100 mg/1.000 kcal (20) fără a depăşi 250 mg/zi (23).

Un control glicemic nesatisfăcător asociat cu un aport excesiv de acizi graşi saturaţi şi colesterol agravează dislipidemia (20).

Rolul aterogen al dietelor cu conţinut ridicat de acizi graşi saturaţi şi acizi graşi transnesaturaţi rezultaţi din hidrogenarea uleiurilor vegetale (preparate de tip "fast food", cartofi prăjiţi) este dat de creşterea LDLc, lipoproteinei (a) şi de scăderea HDLc.

Faţă de acizii graşi saturaţi, acizii graşi polinesaturaţi scad colesterolul total şi LDLc, dar în măsură mai mică decât acizii graşi mononesaturaţi (24).

Dintre acizii graşi polinesaturaţi, importanţă au acizii graşi omega 6 (mai ales, acidul linoleic) şi omega 3 (mai ales, acidul alfa linolenic). În afara rolului pe care îl au în procesele de creştere şi dezvoltare, acizii graşi omega 3 au şi efecte antiaterogene (inhibă agregarea plachetară), scad nivelul factorilor proaterogeni, au acţiune antiinflamatorie, cresc concentraţia factorilor cardioprotectori (prostaciclina, activatorul tisular al plasminogenului), cresc HDLc (24).

Studiile efectuate au dovedit că, la pacienţii cu control slab şi aport scăzut de acid linoleic, frecvenţa retinopatiei a fost semnificativ mai mare comparativ cu pacienţii bine controlaţi sau pacienţii cu control nesatisfăcător, dar cu nivel crescut de acid linoleic (25).

Fibrele alimentare

Pentru a fi suficient şi sigur, **aportul de fibre (g/zi) = "vârsta + 5"**

Fibrele se vor introduce în alimentaţie treptat, începând cu 1 g în fiecare zi, cu accent pe fibrele solubile. La copiii mai mari, consumul fibrelor alimentare naturale complexe trebuie încurajat faţă de cele rafinate, cu accent pe fructe, pâine integrală, cereale din grâu integral pentru micul dejun, fasole şi legume la celelalte mese (în special la masa de prânz).

La copiii cu vârsta sub 5 ani, introducerea se va face cu prudenţă, deoarece aceştia nu pot tolera cantităţi mari (26). Creşterea exagerată a consumului poate determina scăderea aportului energetic, a unor factori nutritivi, reducerea absorbţiei mineralelor şi chiar refuzul hranei.

Cantitatea de 20 g/1.000 kcal/zi pare un obiectiv realizabil, dar numai în cazul în care dieta conţine cel puţin 50% glucide (26).

Mineralele

Calciul

Aportul optim de calciu diferă în funcţie de vârstă, fiind în medie de 1300 mg/zi. Sursele alimentare cele mai importante de calciu sunt laptele şi produsele lactate (iaurt, brânzeturi). Este dovedit că aportul de calciu în alimentaţie este suboptim comparativ cu alţi micronutrienţi (27).

Sodiul este uşor absorbit la nivelul intestinului subţire şi numai 2% se elimină prin fecale. În cazul unui aport de sodiu scăzut, excreţia urinară şi cea prin sudoraţie scad în timp ce, la un aport crescut, eliminarea urinară este egală cu aportul (28).

La copil, aportul de sodiu nu trebuie sa depăşească 2 mEq/kg corp/zi (aproximativ 3 g sare pentru un copil de 20 kg sau 4,8 g sare pentru un copil cu greutatea de 30 kg).

Adaosul de sare în timpul meselor la pacientul cu DZ trebuie limitat (29).

Îndulcitorii

Zaharina are o putere de îndulcire de 300 - 400 ori mai mare decât zahărul, fiind recomandată de către OMS în doză de maxim 5 mg/kg corp/zi (30). Există însă reţineri în utilizarea zaharinei la copii şi mai ales la femeile gravide, deoarece aceasta traversează bariera placentară (30).

Ciclamaţii au o putere de îndulcire de 30 de ori mai mare decât zaharoza (30), doza zilnică recomandată fiind de 7 mg/kg corp/zi, cu o medie de 2,5 mg/kg corp/zi.

Fructoza

Forma comercială este de 1 - 1,8 ori mai dulce decât zahărul, având însă aceeaşi putere calorigenă.

La copilul cu DZ tip 1, dacă aportul de fructoză depăşeşte 0,5 g/kg corp/zi, valoarea glicemiei creşte. Pe de altă parte, nu se cunosc efectele pe termen lung ale consumului de fructoză, motiv pentru care se recomandă consumul de fructoză naturală din fructe şi vegetale (23), luându-se în calculul glucidelor la fiecare masă.

Sorbitolul şi manitolul (polialcooli glucidici care se găsesc în plante) au capacitate de îndulcire similară cu a glucozei. Un aport mai mare de 30 - 50 g/zi (la adult) poate produce diaree osmotică (30). Se recomandă prudenţă şi pentru că (teoretic) ar agrava neuropatia diabetică.

Xilitolul (alcool glucidic derivat din xiloză, folosit la prepararea gumei de mestecat) are o putere de îndulcire similară cu a fructozei. Are avantajul că, la nivel intestinal, se absoarbe lent, producând modificări reduse ale valorilor glicemiei şi nu induce cetoză (30).

Aspartamul este un dipeptid format din acid aspartic şi fenilalanină şi are o putere de îndulcire de 180 - 200 de ori mai mare decât zaharoza, fiind utilizat ca îndulcitor, mai ales pentru băuturi şi alimente reci. Doza zilnică recomandată este < 40 mg/kg corp/zi) (23).

Extractul de ştevie este de ~ 200 - 300 de ori mai dulce decât zahărul, în funcţie de glicozidele conţinute. Doza zilnică acceptată este cuprinsă între 0 şi 4 mg/kg corp/zi.

Planificarea meselor

a) regularitatea alimentaţiei

Aportul alimentar şi cel caloric, proporţia între principiile nutritive, volumul meselor, repartiţia pe mese şi orarul acestora trebuie să fie cât mai regulat posibil (31). În caz contrar adaptarea dozelor de insulină în funcţie de rezultatele autocontrolului este dificilă sau chiar imposibilă (17).

b) fracţionarea alimentaţiei

Evitarea hiper- şi hipoglicemiilor se poate realiza numai prin fracţionarea alimentaţiei (în 3 mese principale şi 3 gustări) şi respectarea proporţiei de principii nutritive şi fibre alimentare la fiecare masă.

c) repartiţia procentuală, generală a aportului caloric şi glucidic pe mese, cea mai acceptată azi este: mic dejun = 20%, prânz = 30%, cina = 20% şi 3 gustări de câte 10%.

Gustările sunt esenţiale. Contribuie la reducerea cantităţii de glucide ingerate la mesele principale, previn hiperglicemiile postprandiale şi hipoglicemiile la distanţă de mese.

d) sincronizarea cu regimul insulinic

Respectarea orarului meselor şi a cantităţilor de glucide consumate (la fiecare masă şi gustare) are ca scop asigurarea unei sincronizări cu farmacocinetica şi farmacodinamia insulinei injectate.

Obligatoriu gustările se vor consuma pe "vârful" maxim de acţiune a insulinei (la 2 ore în cazul analogilor şi la 3 ore în cazul insulinelor "umane").

Adaptarea alimentaţiei

Evaluarea şi adaptarea aportului caloric şi glucidic trebuie efectuate cel puţin o dată la 6 luni şi va ţine cont de vârsta copilului cu DZ tip 1, schema de insulinoterapie, activitatea fizică.

Vârsta

La sugarul cu DZ tip 1, alimentaţia naturală va fi promovată şi încurajată chiar şi în timpul nopţii diminuând astfel riscul hipoglicemiilor (100 ml lapte de mamă conţine 7 g glucide).

După vârsta de 3 luni, sugarul va primi aceeaşi alimentaţie ca un nediabetic, iar ritmul meselor va fi cât mai regulat, ceea ce va permite menţinerea unei glicemii acceptabile (32).

La copiii mai mari şi adolescenţii cu DZ tip 1, se va respecta cu stricteţe aportul caloric calculat, fiind necesară urmărirea evoluţiei greutăţii corporale pentru a preveni apariţia obezităţii (16).

Regimul de insulinoterapie

La cei cu *injecţii multiple de insulină* şi care beneficiază de senzor glicemic alimentaţia flexibilă:

• creşte numărul episoadelor de hipoglicemie (prin nerespectarea intervalului dintre injecţia de insulină şi mese şi/sau consumul întregii raţii de glucide) (30);

• creşte riscul de obezitate (care va impune scăderea aportului caloric, dar şi a dozelor de insulină, urmărindu-se atent, în continuare, gradul de control metabolic) (16, 30).

Activitatea fizică

În ceea ce priveşte aportul unor catităţi (Erată G&G: cantităţi) suplimentare de glucide în condiţii de efort fizic recomandările sunt orientative şi mai ales trebuie individualizate pe baza rezultatelor automonitorizării glicemice. Un aport suplimentar de 10 - 20 g glucide (în funcţie de vârstă) pare suficient pentru practicarea gimnasticii timp de 45 de minute sau a înotului 30 de minute. Dacă activitatea fizică se prelungeşte, se consumă aceeaşi cantitate la fiecare 60 de minute (30). În cazul preşcolarilor şi a şcolarilor mici, acest aport suplimentar variază între 5 şi 10 g.

În condiţii de efort intens şi de durată (ciclism, fotbal, tenis etc.), o parte dintre glucide pot fi luate sub forma băuturilor care conţin zaharoză (30).

Bolile acute

În timpul bolilor febrile, se va recurge la: supe, sucuri, lapte, cereale moi, legume sub formă de piureuri pentru asigurarea aportului de glucide, dar cu reducerea alimentelor cu potenţial cetogen (proteine şi mai ales lipide).

Autocontrolul glicemic va fi intensificat, deoarece hiperglicemia şi cetonemia se pot instala rapid.

Principii de gastrotehnie

Cântărirea alimentelor se face obligatoriu înainte de consum şi nu înainte de preparare. Există însă şi câteva excepţii: pâinea prăjită, fructele şi legumele (cu ≥ 10 g glucide/100 g produs) coapte sau fierte se cântăresc înainte de tratamentul termic.

Educaţia dietetică

DZ tip 1 presupune schimbări majore în stilul de viaţă atât al copilului cu DZ tip 1, cât şi al familiei acestuia. Fiecare membru al familiei trebuie să consume la mese aceeaşi alimentaţie fără a i se pregăti copilului meniuri speciale, împiedicând astfel "izolarea" lui, iar noile tehnici de preparare trebuie adesea învăţate (15).

Educaţia dietetică este continuă. Revizuirea alimentaţiei se va face la 3 - 6 luni. Frecventa revizuire a dietei atrage atenţia copilului şi familiei asupra importanţei alimentaţiei. Astfel, 41% dintre pacienţii a căror alimentaţie a fost verificată la 3 luni, simt că dieta este foarte importantă (16).

c. Exerciţiile fizice

Au o serie de beneficii: scăderea glicemiei în timpul şi după exerciţiu prin ameliorarea sensibilităţii la insulină, reducerea concentraţiei bazale şi postprandiale de insulină, reducerea nivelul HbA1c, ameliorarea profilului lipidic (scade colesterolul, trigliceridel (Erată G&G: trigliceridele), LDLc, creşte HDLc), scăderea tensiunii arteriale în formele de hipertensiune arterială uşoară sau medie, scăderea în greutate la supraponderali, creşterea masei musculare etc.

Pentru a preveni apariţia hipo- şi hiperglicemiilor se va ţine cont de:

- durata şi intensitatea efortului fizic;
- tipul activităţii fizice;
- gradul controlului metabolic;
- momentul zilei în care se desfăşoară efortul fizic raportat la tipul de insulină folosit, precum şi locul de administrare a insulinei;
- orarul meselor şi tipul alimentelor consumate;
- temperatura mediului ambiant;
- condiţia fizică a pacientului (efort fizic programat sau ocazional).

Practicarea exerciţiilor fizice se va face numai după o prealabilă discuţie cu echipa medicală care va stabili măsurile necesare pentru practicarea exerciţiilor fizice în deplină siguranţă.

Se va analiza tipul şi durata exerciţiului, regimul de insulină (insulina activă în timpul exerciţiului), relaţia exerciţiu fizic - alimentaţie (timpul scurs între masă şi exerciţiul fizic) necesitatea sau nu a unui aport suplimentar de glucide înainte şi/sau în timpul efortului fizic, obligativitatea determinării glicemiei înainte şi după exerciţiul fizic.

Cu cât copilul este mai mic, cu atât efortul fizic este mai neprogramat şi mai greu de controlat, creşte riscul de hipoglicemie şi, implicit, gradul de anxietate al părinţilor.

d. Educaţia medicală specifică

Se bazează pe încadrarea pacientului într-un sistem (70) (echipa medicală - familie - copil - şcoală - mediu social), în care pacientul (copilul şi familia acestuia) se află în centrul activităţii acesteia.

Scopul educaţiei vizează acumularea de către copil şi familie a cunoştinţelor şi deprinderilor necesare obţinerii şi menţinerii stării de sănătate (33).

Echipa medicală are datoria transmiterii informaţiilor necesare pentru înţelegerea şi acceptarea bolii de către pacient şi familie, adaptarea la statutul de diabetic în vederea stabilirii unor bune relaţii cu sine însuşi (34), dar şi cu anturajul, înţelegerea diferenţei dintre DZ tip 1 şi DZ tip 2, şi a necesităţii substituţiei insulinice în DZ tip 1.

Indiferent de nivelul socio-economic şi intelectual ale copilului şi/sau familiei, educaţia trebuie să asigure formarea unui nou mod de viaţă, necesar reinserţiei familiale şi sociale a copilului cu DZ, în condiţii de deplină securitate.

Reuşita procesului educaţional presupune din partea copilului şi a familiei înţelegere, gândire, autodisciplină şi acceptarea nevoii de a obţine şi menţine o sănătate optimă pentru o creştere şi dezvoltare normală.

Educaţia medicală specifică presupune parcurgerea a trei etape (35):

1. Informarea iniţială urmăreşte furnizarea noţiunilor teoretice familiei şi copilului, în vederea obţinerii autonomiei decizionale. Va fi iniţiată într-un centru specializat.

Volumul de informaţii se transmite, gradual cantitativ, ţinând cont de capacitatea individuală de receptare pornind de la motto-ul: "*cât de mult este necesar, dar cu minimum posibil"*.

Materialul educaţional folosit trebuie să fie structurat logic, simplu, uşor de înţeles şi de asimilat şi se va adresa problemelor practice obligatoriu de însuşit şi care trebuie să fie temeinic susţinute de informaţii teoretice.

Durata şedinţelor de informare este variabilă, de la 30 până la 60 minute (maximum). Ele vor fi suficient de spaţiate pentru a permite înţelegerea şi aprofundarea noţiunilor. Timpul "rezervat" dialogului pentru clarificarea temelor abordate este însă practic nelimitat.

2. Educaţia în lunile care urmează diagnosticului

Se continuă în ritmul de o şedinţă de minimum 30 de minute/săptămână, prin reluarea subiectelor discutate în etapa anterioară, dar şi prin abordarea unor tematici noi.

Se acordă atenţie adaptării corecte a dozelor de insulină în funcţie de rezultatele autocontrolului, promovându-se îndeplinirea obiectivelor tratamentului cu insulină şi respectarea alimentaţiei corecte. Datele înscrise în carnetul de tratament se vor discuta şi analiza cu ocazia consultaţiilor ambulatorii (6 - 12/an) şi a examenelor de bilanţ (4 - 6/an). Analiza carnetului de tratament reprezintă o metodă de evaluare a cunoştinţelor, de evaluare a deciziilor adoptate în diversele situaţii.

Cu ocazia examenelor trimestriale de bilanţ se poate recurge la educaţia în grup, la care vor participa copii cu temperament şi vârste apropiate, organizând chiar şi şedinţe lunare sau săptămânale.

3. Educaţia pe termen lung

Lărgirea palierului problemelor abordate se efectuează numai după o *evaluare (anuală) a cunoştinţelor* dobândite de către copil şi familia acestuia.

O problemă importantă reprezintă preluarea treptată a controlului bolii de către copil. Acest proces poate fi iniţiat gradual, începând cu vârsta de 8 - 10 ani, dar transferul în întregime a supravegherii revenindu-i însă după o perioadă mai lungă de instruire şi exerciţiu şi numai după vârsta de 12 ani.

e. Dispensarizarea constă din:

Anamneza amănunţită a evenimentelor din intervalul ultimelor 2 vizite, frecvenţa şi severitatea hipoglicemiilor de la ultima întâlnire, performanţele şcolare, numărul zilelor absentate la şcoală şi cauzele lor, activităţile din timpul liber.

Examinarea analizarea şi discutarea carnetului de tratament urmăreşte ţinerea sub control a modului de viaţă a copilului diabetic, evaluând: nevoile nutritive, necesarul insulinic, efectuarea autocontrolului tricotidian, verificarea adaptării dozelor de insulină, evenimente intempestive survenite în evoluţie.

Examenul clinic general presupune:

- efectuarea măsurătorilor antropometrice (înălţimea şi greutatea), raportându-se la valorile pentru vârstă şi sex;
- inspecţia tegumentelor şi a locurilor de injecţie:
- palparea ficatului este obligatorie. Modificările de volum ale ficatului (hepatomegalia) atrag atenţia asupra carenţei insulinice şi a instalării - mai rar astăzi - a sindroamelor Mauriac/Nobecourt şi mai rar a unei hepatite autoimmune (Erată G&G: autoimune):
- Măsurarea tensiunii arteriale, investigarea reflexelor osteo-tendinoase, examenul cavităţii bucale (consult stomatologic obligatoriu la interval de 3 luni).

Examinările biologice (trimestrial), constau din:

- dozarea HbA1c,
- lipidograma (colesterol total, LDLc, HDLc, trigliceride);
- ureea şi creatinina serică,
- determinarea microalbuminuriei, la toate cazurile cu durată de evoluţie a DZ > 5 ani.

Investigaţii paraclinice constau din:

- evaluarea funcţiei cardiace (EKG şi ecocardiografie - trimestrial);
- consultul oftalmologic (examen al fundului de ochi + angiografie cu substanţă de contrast) se recomandă a fi efectuat după 5 ani de evoluţie a DZ tip 1, iar la pubertate se va efectua anual indiferent de durata de evoluţie a DZ;
- ecografia abdominală (hepatică şi renală), precum şi evaluarea funcţiei tiroidiene prin dozarea hormonilor tiroidieni se va efectua anual sau în cazul oricărei suspiciuni clinice.

Cetoacidoza diabetică la copil

Este o urgenţă medicală endocrino-metabolică din cauza insuficienţei severe (relative sau absolute) de insulină, urmată de o secreţie crescută de hormoni de contrareglare a insulinei (glucagon, cortizol, catecolamine, hormon de creştere) (17, 36).

Se defineşte prin triada: hiperglicemie, cetoză şi acidoză metabolică.

Factori precipitanţi

La bolnavii cunoscuţi cu DZ, frecvente sunt erorile în administrarea insulinei: omisiune, neadaptarea dozelor la situaţiile care necesită creşterea (excese alimentare) sau suplimentarea acestora (infecţii acute, stres chirurgical sau traumatic) (37).

La cazurile nou-diagnosticate de DZ factorul precipitant al CAD îl reprezintă deficitul absolut de insulină, CAD este "inaugurală", fiind şi la ora actuală modalitatea cea mai frecventă de debut, mai ales la copiii de vârstă mică.

Diagnosticul clinc (Erată G&G: clinic) este susţinut pe baza:

- semnelor clasice (DZ cunoscut, sau istoric recent de poliurie şi polidipsie);
- halenă acetonemică, respiraţie Kussmaul;
- semne de deshidratare;
- tahicardie;

- anorexie, greţuri, vărsături, dureri abdominale (uneori imită abdomenul acut);
- manifestări neuropsihice (somolenţă (Erată G&G: somnolenţă), dezorientare şi comă).

În grupa factorilor precipitanţi, pe primul plan la copil, se situează infecţiile, întreruperea tratamentului insulinic, stres (operator, traumatic etc.), corticoterapia prelungită.

Diagnosticul de laborator al CAD se bazează pe:

- hiperglicemie > 250 mg/dl (> 11 mmol/l), frecvent cu valori între 600 şi 800 mg/dl (mai rar > 1000 mg/dl);
- acidoză (pH < 7,2);
- cetonemie crescută;
- Na^+: iniţial este crescut sau normal;
- K^+: poate fi: normal, crescu sau scăzut, valoarea sa depinzând de durata CAD;
- Leucocitele: crescute (≥ 20.000/mm^3) din cauza deshidratării;
- creatinina serică şi amilazele serice crescute;
- glicozurie, cetonurie.

Clasificarea (stadializarea) CAD

În funcţie de severitate se descriu 3 stadii ale CAD: uşoară, moderată şi severă (Tabelul 17.3).

Tabelul 17.3. Stadiile CAD

Stadiul	pH	HCO_3 total (mmol/l)	BE (mEq/l)	Glicemie (mg/dl)	Semne clinice
CAD uşoară	< 7,30	20 - 16	-5 → -10	300 - 400	- astenie, anorexie - poliurie, polidipsie - halenă acetonemică
CAD moderată	< 7,20	15 - 11	-10 → -15	600 - 800	- anorexie, epigastralgii - vărsături, sindrom acut de deshidratare - halenă acetonemică - respiraţie Kussmaul
CAD severă	< 7,10	10	> -15	> 800	- halenă acetonemică - respiraţie Kussmaul - deshidratare intensă cu înfăţişare cadaverică - hipotermie, tahicardie - hipotensiune arterială - hipotonie musculară - diminuarea reflexelor osteo-tendinoase, comă

Tratamentul CAD (vezi Tabelul 17.4) presupune:

- corectarea hiperglicemiei (prin aport lichidian şi insulinoterapie);
- refacerea deficitului hidro-electrolitic;
- corectarea acidozei metabolice prin: aport lichidian adecvat (± administrare de $NaHCO_3$) şi insulinoterapie;
- tratamentul factorilor favorizanţi;

- prevenirea complicaţiilor tratamentului CAD (edemul cerebral fiind cel mai de temut).

Tabelul 17.4. Protocolul terapeutic al CAD la copii şi adolescenţi (după 38, 39, 40)

a. Scopurile terapiei • Rehidratarea atentă în primele 24 - 48 de ore şi normalizarea electrolitemiei şi a glicemiei; • Glicemia nu trebuie să scadă cu mai mult de 5,5 mmol/l (100 mg/dl) pe oră; • Cu cât dezechilibrul metabolic la internare este mai mare, cu atât rata de rehidratare trebuie să fie mai lentă.

Tabelul 17.4 (continuare)

b. Evaluarea clinică • Se apreciază: starea de conştienţă, gradul de deshidratare, semnele de şoc şi hipoperfuzie, semnele de acidoză cum ar fi: hiperventilaţia, prezenţa vărsăturilor, funcţia renală (volumul urinar), scăderea în greutate de altă cauză decât deshidratarea, prezenţa infecţiilor; • Semnele vitale trebuie controlate din oră în oră. Se efectuează monitorizare EKG; • La fiecare emisie de urină se va verifica glicozuria şi cetonuria.
c. Evaluarea de laborator • Iniţial, se determină: glicemia, pH şi gazele sanguine în sângele venos, deficitul de baze, electroliţii, ureea, creatinina şi hematocritul; • La pacienţii în stare de şoc se determină pH şi gazele sanguine în sângele arterial, glicemia din oră în oră, apoi pH, gazele sanguine şi electroliţii la două ore şi apoi din 4 în 4 ore; • La nevoie, determinările se pot face mai des.
d. Tratamentul în primele 24 - 48 de ore în spital • Se asigură libertatea căilor aeriene, susţinerea respiraţiei şi a circulaţiei; • Se întrerupe alimentaţia orală până la corecţia acidozei; • În caz de şoc: reechilibrare hidrică - administrându-se soluţie NaCl 0,9% în bolus 10 - 20 ml/kg corp. Ocazional sunt necesari substituenţi de volum plasmatic; - în continuare se instituie perfuzie endovenoasă cu soluţie NaCl 0,9%, 10 - 20 ml/kg corp/oră (maximum 500 ml în prima oră), în primele 1 - 2 ore; • În primele 24 de ore aportul parenteral total = 100 - 120 ml/kg corp; • Corecţia deficitului hidric major se va face într-un ritm echitabil de la 24 la 48 ore atunci când este cazul; • Separat (pe o altă linie de perfuzie) după o oră de rehidratare, se instituie perfuzie endovenoasă cu insulină umană regular: - se prepară 100 U. insulină regular în 100 ml NaCl 0,9%; - se impune o spălare prealabilă a tubului de perfuzie cu NaCl 0,9%. pentru a se evita aderarea insulinei la pereţii de plastic (manevra nu este necesară în cazul folosirii albuminei); - se aşează (Erată G&G: aşază) derivaţia de administrare a insulinei la sistemul de perfuzie intravenoasă, folosind fie pompa de insulină, fie un set de perfuzie obişnuit;

- **Nu se administrează insulina în bolus** i.v., deoarece creşte riscul de edem cerebral, precipită şocul prin scăderea rapidă a presiunii osmotice şi exacerbează hipokaliemia;
- se instituie insulină în perfuzie endovenoasă continuă în doză de 0,05 - 0,1 U/kg corp/oră;
- se estimează o scădere iniţială a glicemiei datorată exclusiv rehidratării şi, ulterior, o reducere a acesteia cu aproximativ 10% în fiecare oră (50 - 70 mg/dl/oră);
- se monitorizează glicemia după o oră şi apoi la fiecare 2 - 4 ore;
- se menţine acelaşi ritm al perfuziei endovenoase cu insulină până la rezoluţia CAD (pH > 7,3);
- ritmul perfuziei cu insulină trebuie adaptat astfel încât să se menţină o scădere a glicemiei de 5 mmol/oră (90 mg/dl/oră) (rata de scădere în primele 2 ore poate depăşi această valoare datorită rehidratării şi expansiunii volumului plasmatic);
- când glicemia ajunge la 14 mmol/l (250 mg/dl), se modifică compoziţia lichidului administrat intravenos înlocuind soluţie NaCl 0,9% cu glucoză 5%;
• În cazul persistenţei unei acidoze severe, cantitatea de glucoză administrată în perfuzie trebuie astfel adaptată astfel încât să menţină glicemia între 8,3 şi 11 mmol/l (150 - 200 mg/dl), cu scopul de a permite continuarea perfuziei cu insulină într-un ritm de:
- 0,1 U/kg corp/oră, pentru a corecta acidoza;
- doza de insulină se reduce numai după ce acidoza a fost corectată;
• Se monitorizează glicozuria şi cetonuria iniţial la fiecare micţiune apoi cel puţin o dată la 3 - 4 ore.

Tabelul 17.4 (continuare)

• Când acidoza este corectată, se reduce conţinutul în glucoză al lichidului perfuzat la 2,5% adaptând corespunzător perfuzia cu insulină pentru a preveni hipoglicemia;
• Se începe alimentaţia orală când corpii cetonici sunt absenţi în urină;
• Cu 30 de minute înainte de întreruperea perfuziei endovenoase cu insulină şi trecerea la prima masa, se administrează subcutanat 0,25 U/kg corp insulină cu acţiune rapidă şi, în cursul următoarei ore, insulina adminsitrată (Erată G&G: administrată) intravenos se întrerupe treptat;
• În continuare se instituie una dintre schemele de tratament cu insulină.

e. Potasiul
• CAD se însoţeşte de o deficienţă potasică severă, chiar dacă nivelul plasmatic al potasiului este normal sau uşor crescut;
• Dacă nu sunt semne de insuficienţă renală, potasiul trebuie adăugat în tratament (3 - 5 mmol/kg corp/24 ore) în momentul iniţierii perfuziei endovenoase cu insulină;
• Nivelele plasmatice ale potasiului trebuie menţinute la valori între 4 şi 5 mmol/l;
• Rata maximă recomandată de înlocuire a potasiului i.v. este de obicei 0,5 mmol/kg corp/oră;
• Administrarea de potasiu în concentraţii depăşind 50 mmol/l trebuie monitorizată electrocardiografic.
Suplimentarea cu potasiu

Nivelul seric al potasiului în momentul administrării (mmol/l)	Cantitatea de potasiu administrată (mmol/kg corp/oră)
< 3	0,6

3 - 4 4 - 5 5 - 6 > 6	0,4 0,3 0,2 nu se suplimentează

f. Bicarbonatul

• Administrarea de bicarbonat este controversată şi indicată **numai dacă starea copilului este severă (pH < 7)**;

• Administrarea de bicarbonat poate fi benefică la pacientul cu hiperkalemie (Erată G&G: hiperkaliemie) (rar) care poate pune viaţa în pericol sau cu acidoză neobişnuit de severă (pH < 6,9) care a compromis contractilitatea cardiac;

• Dacă se adminsitrează (Erată G&G: administrează), el trebuie folosit doar pentru a corecta parţial acidoza (se administrează în 20 de minute 1/3 din deficitul calculat în funcţie de parametrii gazoşi sanguini, şi apoi se reevaluează starea bolnavului);

• Riscurile tratamentului cu bicarbonat includ hipopotasemia şi hipernatremia.

Perioada post-acidotică

În ziua a doua, dacă nu mai sunt semne evidente de acidoză şi există toleranţă gastrică, se poate relua alimentaţia orală. Se indică un regim hipocaloric, hipoglucidic şi cu aport de proteine şi de lipide redus la minim. Se administrează: ceai, supă strecurată, sucuri de fructe sau legume, compot, piure de mere, piure de cartofi. Alimentele cu conţinut glucidic bogat vor fi cântărite, iar mesele vor fi mai frecvente, pentru fracţionarea cantităţii de glucide.

Injecţiile s.c. de insulină pot fi reluate când s-a restabilit o toleranţă digestivă satisfăcătoare.

Necesarul de insulină prandială (umană regular sau analog prandial) se estimează la 1 U/kg corp/24 ore, şi va fi repartizat în 4 doze, astfel:

- ora 7 = 35%;
- ora 13 = 30%;
- ora 19 = 25%;
- ora 24 = 10%.

Pentru a se evita reapariţia CAD, perfuzia cu insulină va continua încă o oră după începerea administrării insulinei s.c.

În ziua a treia se trece la substituţia insulincă (Erată G&G: insulinică) folosind schema cu injecţii multiple sau pompa de insulină, iar regimul alimentar va fi alcătuit conform principiilor de alimentaţie a copilului şi adolescentului cu DZ tip 1.

Boli autoimmune (Erată G&G: autoimune) asociate DZ tip 1 la copil

Copiii şi adolescenţii cu DZ tip 1 au un risc crescut de a dezvolta şi alte boli autoimune. Asocierile cele mai frecvente sunt boala autoimună tiroidiană şi boala celiacă.

Boala autoimună tiroidiană (BAT)

Incidenţa BAT la copiii şi adolescenţii cu DZ tip 1 este de 2 - 4 ori mai mare decât în populaţia generală (41).

a.Tiroidita cronică autoimună (TCA) (sau Tiroidita Hashimoto) este forma clinică cea mai frecventă a BAT la această grupă de vârstă (14 - 28%) (2), boala Graves fiind întâlnită mult mai rar la copiii cu DZ tip 1 (0,5 - 7%) (42, 43).

Diagnosticul pozitiv de TCA

Tabloul clinic

Guşa difuză (frecvent) sau nodulară (rar) se întâlneşte mai ales în stadiul de hipotiroidism (44), deşi au fost raportate cazuri cu guşă la copiii cu TCA în stadiu de eutiroidie, hipotiroidie sau hipotiroidism subclinic (45).

Rar se semnalează simptome (disfonie, disfagie, tuse, voce răguşită etc.) determinate de compresiunea exercitată de guşă.

TCA în stadiul de hipotiroidie poate fi suspicionată pe baza semnelor clinice clasice: bradicardie, constipaţie, modificări ale fanerelor: păr uscat, friabil, fără luciu, unghii friabile, tegumente uscate, reci, cu tentă galben-ceroasă, tegumente infiltrate mixedematos. În stadii avansate apar tulburări neuropsihice (deficit de atenţie, de memorie, de concentrare, scăderea randamentului şcolar, bradipsihie, bradilalie) (46). Dacă dezechilibrul hormonal persistă o perioadă mai îndelungată, apare întârzierea sau oprirea creşterii staturale (nanismul tiroidian) şi a dezvoltării pubertare.

Tabloul biologic.

Valorile hormilor ttiroidieni (Erată G&G: hormonilor tiroidieni) (tiroxină liberă - FT4 - şi triiodotironină liberă - FT3) şi ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) pot fi diferite în funcţie de forma clinică (Tabelul 17.5).

Tabel 17.5. Valori hormonale în diferite faze de evoluţie ale TCA

Status funcţional tiroidian	TSH	FT4, FT3
Eutiroidie	Normal	Normal
Hipotiroidie subclinică	↑	Normal
Hipotiroidie	↑↑	↓↓
Hipertiroidie	↓	↑↑

Prezenţa în ser a *anticorpilor specifici* (anti tiroidperoxidază şi/sau anti tiroglobulină), confirmă diagnosticul, deşi 10 - 15% dintre pacienţii cu TCA nu prezintă anticorpi antitiroidieni circulanţi. Evaluarea funcţională a tiroidei este utilă pentru stabilirea atitudiniii (Erată G&G: atitudinii) terapeutice, dar nu este esenţială pentru confirmarea diagnosticului pozitiv (46, 47).

Aspectul ecografic tiroidian sugestiv pentru TCA (hipoecogen, neomogen), consecutiv infiltrării limfocitare a glandei asociat cu creşterea în volum a glandei (în grade variabile) susţine diagnosticul.

Tratamentul

Presupune substituţie cu L-tiroxină în doze variabile, dimineaţa, în priză unică, şi are drept scop reducerea şi menţinerea în limite normale a valorilor TSH. Dozele sunt diferite în funcţie de grupa de vârstă, se adaptează la 3 - 6 luni interval pentru menţinerea eutiroidiei:

- 4 - 6 µg/kg corp/zi, la copiii cu vârsta între 1 şi 5 ani;
- 3 - 4 µg/kg corp/zi, la cei cu vârsta între 6 şi 11 ani;
- 2 - 3 µg/kg corp/zi, la cei cu vârsta peste 12 ani.

b. Boala Basedow Graves sau boala Graves este cea mai frecventă cauză de hipertiroidism, la copil.

Tabloul clinic

Debutul este nespecific: modificări de comportament, agitaţie, iritabilitate, nervozitate, scăderea capacităţii de concentrare la şcoală, tulburări de somn (insomnii), oboseală.

În ciuda unui apetit crescut şi a unui aport caloric corespunzător, curba ponderală este staţionară sau chiar în scădere.

Palpitaţiile, tremorul şi transpiraţia excesivă pot atrage atenţia. Tranzitul intestinal este accelerat, copilul prezentând, frecvent, diaree a cărei etiologie este, adesea, greşit etichetată.

Semnele clinice care ridică suspiciunea de boală Graves sunt cele cardiovasculare (tahicardie sinusală, hipertensiune arterială, suflu sistolic de ejecţie datorat insuficienţei mitrale funcţionale, iar uneori, în forme severe, insuficienţa cardiacă).

Guşa, adesea prezentă, este de obicei simetrică, fermă, netedă şi nedureroasă la palpare. Se poate decela un suflu la nivelul glandei, care reflectă creşterea fluxului sangvin la acest nivel.

Oftalmopatia Graves este rară la copil, comparativ cu adultul.

Diagnosticul de laborator

Nivelele serice de FT4 şi FT3 sunt crescute, iar TSH este supresat.

Prezenţa anticorpilor antireceptor TSH în titru semnificativ confirmă diagnosticul.

Ecografia tiroidiană evidenţiază un aspect hipoecogen cu vascularizaţie accentuată (deseori cu aspect caracteristic de "infern tiroidian").

Tratament

Tratamentul la copil şi adolescent este, de obicei, medicamentos, cu antitiroidiene de sinteză asociat, la nevoie, cu medicaţie simptomatică. Cele mai folosite antitiroidiene de sinteză sunt tionamidele: tiamazolul, carbimazolul, metabolitul său, metimazolul, şi propiltiourcilul.

În caz de nereuşită a terapiei cu această clasă de medicamente, alternativele terapeutice includ tratamentul chirurgical (tiroidectomia totală sau subtotală) şi radioterapia cu iod I^{131}.

Recomandări în BAT asociată DZ tip 1 la copil

Conform ghidurilor ISPAD şi ADA, evaluarea funcţiei tiroidiene şi a serologiei specifice este obligatorie la debutul DZ tip 1 la copil.

Dacă, la prima evaluare, serologia tiroidiană este negativă şi nu există disfuncţie tiroidiană, evaluarea ulterioară se poate face la interval de 2 ani.

Dacă serologia este pozitivă la debut sau dacă, în evoluţia DZ, apar elemente clinice sau paraclinice care pledează pentru posibila apariţie a unei disfuncţii tiroidiene, reevaluarea se va face la 6 luni.

Evaluarea ecografică tiroidiană se recomandă a fi efectuată anual, la pacienţii cu guşă sau serologie pozitivă (48).

Boala celiacă

La copiii cu DZ tip 1, incidenţa bolii celiace este mult mai mare, fiind cuprinsă între 0,6 şi 16,4% (49).

Factorii predispozanţi includ sexul feminin şi debutul DZ tip 1 la vârstă mică (50).

Boala celiacă este diagnosticată extrem de rar înaintea debutului DZ tip 1, la aproximativ 90% dintre cazuri ea apărând în cursul evoluţiei DZ tip 1, fiind diagnosticată, de obicei, prin teste screening (50).

Particularitatea bolii celiace la copiii cu DZ tip 1

- evoluează asimptomatic sau atipic (oboseală, constipaţie, anemie etc.);
- nu se asociază cu tulburări de creştere, ci eventual cu un control suboptimal al DZ, motiv pentru care ghidurile actuale recomandă ca, la debutul DZ tip 1, să se efectueze teste screening pentru diagnosticarea ei.

Dacă este posibilă, testarea HLA ar trebui efectuată ca test de primă linie. Absenţa DQ2 şi DQ8 fac ca existenţa bolii celiace să fie extrem de puţin probabilă, astfel nu mai sunt necesare teste suplimentare.

Testele serologice reprezintă instrumentul de screening la pacienţii cu DZ tip 1.

Anticorpii antigliadinici nu sunt recomandaţi din cauza valorii pozitive predictive scăzute a acestora în populaţie generală.

Anticorpii anti gliadină IgA se indică mai ales în cazul copiilor cu vârsta sub 2 ani, la care anticorpii anti transglutaminază sau anti endomisium nu sunt întotdeauna exprimaţi.

Anticorpii anti gliadină deamidată IgA prezintă o sensibilitate de până la 94% şi o specificitate de 99%.

Anticorpii tisulari anti transglutaminază IgA şi **IgG**

Sunt cei mai uzuali şi eficienţi anticorpi serologici, atât pentru screening-ul bolii celiace, cât şi pentru evaluarea în dinamică a patologiei, la regimul fără gluten.

Diagnosticul de boală celiacă la pacienţi asimptomatici cu DZ 1 se bazează pe biopsia mucoasei intestinale, mai ales că procentul de rezultate fals pozitive pentru anticorpii anti transglutaminază este mai mare în acest grup populaţional (48).

În boala celiacă putem identifica un spectru de modificări histologice: de la structura normală a vilozităţilor intestinale până la atrofia severă a acestora.

Consensul actual recomandă prelevarea a cel puţin 4 biposii (Erată G&G: biopsii) de la nivelul porţiunilor 2 şi 3 ale duodenului, precum şi a cel puţin unei biopsii de la nivelul bulbului duodenal (51, 52).

Clasificarea Marsh (şi cea modificată de Oberhuber) include leziuni infiltrative, hiperplastice sau atrofice (Tabelul 17.6) (51, 53).

Tabel 17.6. Clasificarea histologică Marsh, modificată de Oberhuber

	Criteriu histologic		
Marsh modificat (Oberhuber)	Creşterea limfocitelor intraepiteliale*)	Hiperplazia criptelor	Atrofie vilozitară
Tipul 0	Nu	Nu	Nu
Tipul 1	DA	NU	NU
Tipul 2	DA	DA	NU
Tipul 3	DA	DA	DA (parţială)
Tipul 3b	DA	DA	DA (subtotală)
Tipul 3c	DA	DA	DA (totală)

*) > 40 limfocite/100 enterocite

La copiii cu DZ tip 1 şi serologie pozitivă pentru boala celiacă, pot exista doar modificări infiltrative sau chiar aspect microscopic normal al mucoasei intestinale. În aceste situaţii, diagnosticu (Erată G&G: diagnosticul) este de boală celiacă potenţială (48, 51).

Prognosticul

Deşi prognosticul imediat este bun, cel tardiv este încă umbrit de riscul instalării complicaţiilor cronice.

Bibliografie

1. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, et al. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2014; 15 (Suppl. 20): 4-17.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl. 1): S81-S90.
3. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel H-M, Knip M. A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. N Engl J Med1989; 320: 881-886.
4. Lamb WH. Type 1 Diabetes Mellitus Clinical Presentation. https://emedicine.medscape.com/article/919999-overview.
5. Saz EU, Ozen S, Simsek Goksen D, Darcan S. Stress hyperglycemia in febrile children: relationship to prediabetes. Minerva Endocrinol 2011; 36: 99-105.
6. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. European and Diabetologia 2001; 44 (Suppl 3): B75-B80.
7. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes 2014; 15 (Suppl. 20): 115-134.
8. Velea I, Paul C, Mogoi M. Substituţia insulinică. În: Velea I (Editor). Boli Metabolice la copil - tratat, Editura Mirton Timişoara, 2018, 215-250.
9. Brink SJ. Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring Systems en route to the Artificial Pancreas. In: Velea I, Paul C, Brink S, Krzisnik C. Pediatric endocrinology and diabetes - 2017 update, Ed Mirton, Timişoara, 2017, 85-112.
10. Hussain S, Oliver N. Insulin pumps and continuous glucose monitoring, Elsevier, 2016.
11. Jepson L, Bhavaraju N, Price D. Simulating the safety of dosing decisions using CGM: a direct comparison of Dexcom CGM Systems using 505 software algorithm and blood glucose measurements. Diabetes Technol Ther 2016; 18(S1): 183(A).
12. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, D.C., National Academies Press, 2002.
13. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chronium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC, National Academy Press, 2001.
14. Close EJ, Wiles PG, Lockton JA, et al. The Degree of day - to - day variation in food intake in diabetic patients. Diabetic Medicine 1993; 10: 514-520.
15. Mann JI. Diet and diabetes: some agreement but controversies continue. In: Alberti KGMM, Krall LP. The Diabetes Annual/ 3. Elsevier Sci Publ, 1987, 55-71.
16. Vinik A, Wing RR. Nutritional management of the person with diabetes. In: Rifkin H, Porte D. Ellenberg and Rifkin'S Diabetes Mellitus. Theory and Practice. Elsevier Sci Publ 2007, 464 - 496.
17. Şerban V. Progrese în diabetologie. Editura de Vest, Timişoara, 1991.
18. Velea I, Paul C. Nutriţia copilului cu diabet zaharat tip 1. În: Velea I (Editor). Boli Metabolice la copil - tratat, Editura Mirton Timiosara (Erată G&G: Timişoara), 2018, 363-403.
19. Sthele P. L`index glicemique. Equlibre 1995; 194: 25-28.
20. Pinelli L Nutrition issues of insulin dependent diabetes mellitus in children and adolescence. In: Laron Z. Pinelli L. Theoretical and practical apects of the treatment of diabetic children. Editoriale Bios Cosenza, 1993, 161-171.
21. Peters AL, Davidsson MB. Protein and fat effect on glucose response and insulin requirements in subjects with insulin dependent diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 1993; 58: 555.

22. Velea I, Paul C, Velea OA. Therapeutic nutrition in the case of type 1 diabetes in children. In: Velea PI, Paul C, Brink SJ. Update in pediatric endocrinology and diabetes, Editura Mirton, 2015.
23. Chiumello G, Bognetti E, Meschi F. Diabetes in childhood. Annales Nestlé 1991; 49(2): 59-71.
24. Negrişanu G. Tratat de nutriţie, Ed. Brumar, 2005.
25. Mann JI. Diet and diabetes: some agreement but controversies continue. In: Alberti KGMM, Krall LP. The Diabetes Annual/ 3. Elsevier Sci Publ, 1987, 55-71.
26. Position Statement. Nutritional recomandation and principles for individuals with diabetes mellitus, Diabetes Care 1991; 14 (Suppl. 2): 20-27.
27. Teegarden D, Gunther CW. Can controversial relationship between dietary calcium and body weight be mechanistically explained by alterations in appetite and food intake? Nutr Rev 2008; 66 (10):601-605.
28. Water CP. Electrolytes and Acid-Base balance. In: Mahan LK (Editor). Krause`s food and Nutrition Therapy, Ed.12, St.Louis (MS), Saunders, Elsevier, 2008,144-158.
29. Lestradet H, Dieterlen Ph. L'enfant et son diabete Ed. Privat, Toulouse, 1992.
30. Mogoş TV. Ghid terapeutic în Boli de Nutriţie şi Metabolism, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1994.
31. Pikup JC, Williams G. Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescence. In: Textbook of Diabetes, Blackwell Scientific Publi, London, 1991, 866-883.
32. Rosenbloom AL. Diabetes in children. In: Alberti KGMM, Krall LP. The Diabetes Annual/ 3. Elsevier Sci Publ, 1987, 201-229.
33. Dunn SM, Turtle JR. Diabetes education: prescribing information. In: Alberti KGMM, Krall LP. The Diabetes Annual/ 6, Elsevier Science Publishers, 1991, 185-213.
34. Angeli B. Education: theoretical bases for the applications on the juvenile diabetes. In: Laron Z, Pinelli L. Theoretical and practical aspects of the treatment of diabetic children, 5-th International ISPAD Course, Editoriale Bios, Cosenza, 1995, 107-114.
35. Velea I, Paul C, Velea OA. Education of child with diabetes mellitus typ 1. In: Velea PI, Paul C, Brink SJ. Update in pediatric endocrinology and diabetes, Editura Mirton, 2015, 107-123.
36. Kesckes SA. Diabetic ketoacidosis. Pediatric Clinics of North America 1993; 40 (2): 355-366.
37. Curtis JR, To T, Muirhead S. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. Diabets Care 2002; 25: 1591-1595.
38. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CA, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. Pediatrics 2004; 113 (2): e133-e140.
39. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, et al. A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatric Diabetes 2014; 15 (Suppl. 20): 154-179.
40. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatric Diabetes 2018; 19 (Suppl. 27): 155-177.
41. Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, et al. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Ups J Med Sci 2009; 114(4): 214-220.

42. Barker JM. Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(4): 1210-1217.
43. Krzewska A, Ben-Skowronek I. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescent. Biomed Res Int 2016; 6219730: 1-12.
44. Skarpa V, Kappaousta E, Tertipi A, et al. Epidemiological characteristics of children with autoimmune thyroid disease. Hormones 2011; 10: 207-214.
45. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, et al. Levothryoxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1729-1734.
46. Paul C, Velea IP. Tiroidita cronică autoimună. În: Velea PI, Paul C (Editori). Patologia tiroidei la copil, Ed Mirton Timişoara, 2016, 139-154.
47. Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto Thyroiditis. In: Szinnai G (Editor). Pediatric Thyroidology, Endocr Dev Basel, Karger 2014, vol 26, 158-170.
48. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, et al. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2014; 15 (Suppl. 20): 270-278.
49. Poulain C, Johanet C, Delcroix C, Lévy-Marchal C, Tubiana-Rufi N. Prevalence and clinical features of celiac disease in 950 children with type 1 diabetes in France. Diabetes Metab 2007; 33(6): 453-458.
50. Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. Diabetes Care 2006; 29(11): 2483-2488.
51. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54(1):136-160.
52. Tringali A, Thomson M, Dumonceau J-M, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. Endoscopy 2017; 49(1): 83-91.
53. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013; 108(5): 656-676; quiz 677.

18. Abordarea pacientului cu diabet zaharat pe perioada spitalizării

Cornelia Bala

Asigurarea unei calităţi optime a îngrijirii intraspitaliceşti pentru pacienţii cu diabet zaharat (DZ), indiferent de specialitatea secţiei pe care sunt internaţi, necesită două condiţii:

• stabilirea unor standarde de îngrijire prin implementarea de protocoale standardizate pentru evaluare şi tratament;

• implementarea de sisteme de managment (Erată G&G: management) al calităţii şi de măsuri de intervenţie în domeniile identificate ca deficitare.

Evaluarea la internare

La internarea pacienţilor cunoscuţi cu DZ şi a celor nediagnosticaţi anterior cu DZ, dar cu glicemie > 140 mg/dl, se recomandă determinarea HbA1c dacă această analiză nu a fost efectuată în ultimele 3 luni. Statusul legat de diabet (DZ tip 1, DZ tip 2, alte tipuri de DZ, fără DZ) va fi precizat în foaia de observaţie (1).

De asemenea, se recomandă evaluarea cunoştinţelor şi abilităţilor legate de autoîngrijirea diabetului şi stabilirea unui plan de educaţie terapeutică pe parcursul internării, dacă acesta este considerat necesar.

Planul de management al glicemiei

Medicul curant trebuie să precizeze în foaia de observaţie recomandările pentru managementul glicemiei pe perioada spitalizării (terapie orală, terapii injectabile noninsulinice, insulină). Ajustarea tratamentului, dacă este necesară, se va face pe baza unui algoritm standardizat care poate fi implementat de personal desemnat (recomandat mai ales pentru ajustarea dozelor de insulină) şi/sau prin colaborare cu secţiile din specialitatea diabet, nutriţie, boli metabolice.

Ţintele glicemice la pacienţii spitalizaţi se regăsesc în Tabelul 18.1.

Tabelul 18.1. Ţintele glicemice la pacienţii spitalizaţi (1)

• Hiperglicemia la pacienţii cu DZ spitalizaţi este definită ca un nivel al glicemiei > 140 mg/dl. Dacă valoarea HbA1c la internare este ≥ 6,5%, se confirmă diagnosticul de DZ preexistent. • Valorile glicemice persistent crescute > 140 mg/dl necesită modificări de dietă sau ale medicaţiei cu potenţial hiperglicemiant. • Iniţierea insulinoterapiei se recomandă în cazul hiperglicemiei persistente la valori în general ≥ 180 mg/dl. Ţintele glicemice pentru majoritatea pacienţilor critici şi non-critici sunt de 140 - 180 mg/dl. • Ţinte glicemice mai stricte între 110 şi 140 mg/dl pot fi adecvate la anumiţi pacienţi dacă se pot obţine fără un risc semnificativ de hipoglicemie. • Valori glicemice peste 180 mg/dl pot fi acceptate la pacienţi cu boli în fază terminală, cei cu comorbidităţi severe sau în secţii în care monitorizarea frecventă a glicemiilor şi îngrijirile intense de nursing nu sunt disponibile.

Algoritmul de dozare a insulinei se va face pe baza judecăţii clinice şi a evaluării continue a statusului clinic, a tendinţelor de evoluţie a glicemiei, severităţii bolii, statusului nutriţional şi a coadministrării de medicaţie cu efect hiperglicemiant, dacă este cazul (de exemplu glucocorticoizi).

Monitorizarea glicemică pe perioada spitalizării

Monitorizarea glicemică se va realiza în general prin determinarea glicemiei capilare cu aparate de tip glucometru. Acurateţea acestor aparate trebuie verificată. În situaţii de valori extreme ale hemoglobinei totale sau de hipoperfuzie periferică pot apărea discrepanţe importante între valorile glucozei din sângele capilar, arterial şi venos. Orice valoare care nu corespunde cu statusul clinic trebuie confirmată prin dozarea glicemiei plasmatice.

Ritmul monitorizării:

• înainte de fiecare masă principală la pacienţii care se alimentează;

• la 4 - 6 ore la pacienţii care nu se alimentează (sau mai frecvent, la 30 de minute - 2 ore la pacienţii care primesc insulină intravenos).

Este interzisă utilizarea la mai mulţi pacienţi a aceluiaşi dispozitiv de înţepare şi a aceloraşi lancete/ace.

Utilizarea sistemelor de monitorizare continuă a glucozei de tip *real-time* pot fi utilizate în cursul spitalizărilor în secţii unde există suficientă expertiză şi experienţă, dar nu sunt recomandate ca metodă de rutină pentru monitorizarea glicemică la pacientul spitalizat (recomandarea se referă în special la secţiile care sunt de alte specialităţi decât diabet, nutriţie, boli metabolice).

Terapia antihiperglicemiantă la pacientul spitalizat

Pentru controlul glicemic pe parcursul spitalizării, se preferă tratamentul cu insulină în regimuri adaptate situaţiei clinice (1, 2, 3).

• în cazul pacienţilor critici, se recomandă administrarea de insulină i.v. sub forma unei infuzii continue cu ritm controlat (seringă automată). După stabilizare şi reluarea alimentaţiei, se va trece la un regim de administrare s.c. în care doza totală de insulină se calculează ca 75 - 80% din doza de insulină administrată i.v. în ultimele 24 de ore. În general, regimul s.c. va fi de tip bazal-bolus (50% din doză ca insulină bazală, 50% din doza ca insulină prandială administrată în 3 prize);

• la pacienţii non-critici care se alimentează deficitar sau nu se alimentează se preferă regimul bazal sau regimul bazal cu bolusuri de corecţie;

• la pacienţii non-critici care se alimentează normal se preferă regimul cu insulină bazală şi prandială plus bolusuri de corecţie dacă sunt necesare; acest regim este adecvat şi la pacienţii cu DZ tip 1 unde se va ţine cont în stabilirea bolusurilor de glicemia preprandială şi de aportul de glucide, în paralel cu optimizarea dozei de insulină bazală;

• administrarea doar de insulină rapidă în funcţie de glicemii (de tip *sliding scale*) este descurajată;

• în anumite cazuri selectate, regimul non-insulinic anterior poate fi continuat pe perioada spitalizării dacă asigură un control glicemic în ţintele stabilite;

• dacă medicaţia non-insulinică a fost oprită pe parcursul spitalizării, aceasta trebuie reluată cu 1 - 2 zile înainte de externare dacă nu există motive de schimbare a strategiei antihiperglicemiane (Erată G&G: antihiperglicemiante) anterioare.

În Tabelul 18.2. sunt prezentate recomandările generale legate de utilizarea terapiei non-insulinice pe parcursul spitalizării.

Hipoglicemia la pacientul spitalizat trebuie tratată prompt conform recomandărilor şi în funcţie de severitate şi trebuie înregistrată în documentele medicale. Valorile glicemice < 70 mg/dl impun revizuirea schemelor terapeutice pentru evitarea unor episoade subsecvente de hipoglicemie.

Nutriţia la pacienţii spitalizaţi trebuie să acopere necesarul energetic, să contribuie la un echilibru glicemic în ţinte şi să respecte, pe cât posibil, preferinţele pacientului. Dacă este necesară alimentaţia enterală, se vor prefera formulele speciale pentru pacienţii cu DZ dacă acestea sunt disponibile.

Tabelul 18.2. Recomandările generale legate de utilizarea terapiei non-insulinice la pacienţii spitalizaţi

• Contraindicaţiile şi precauţiile pentru fiecare clasă de medicaţie non- insulinică, în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului, trebuie reevaluate la internarea pacienţilor cu DZ tip 2 trataţi la domiciliu cu una sau mai multe din aceste clase;
• Se va opri tratamentul cu metformin dacă sunt planificate proceduri cu administrare de substanţă de contrast, dacă pacientul este hipovolemic sau dacă se anticipează variaţii mari ale volemiei;
• Tratamentul cu sulfoniluree trebuie oprit dacă pacientul nu se alimentează sau dacă aportul alimentar este neregulat;
• Tiazolidindionele pot fi continuate în timpul unor spitalizări programate de scurtă durată, dar în general trebuie oprite;
• Inhibitorii de dipeptidilpeptidază 4 pot fi continuaţi pe perioada spitalizării; saxagliptina şi alogliptina trebuie oprite în cazul apariţiei unei insuficienţe cardiace;
• Pentru evitarea cetoacidozei, inhibitorii de transportor 2 sodiu-glucoză trebuie opriţi temporar la pacienţii cu depleţie volemică până la corectarea volemiei, în stări critice, în prezenţa corpilor cetonici urinari, pe perioadele de suspendare a alimentaţiei orale şi pe perioada intervenţiilor chirurgicale;
• Continuarea tratamentului cu agonişti de receptori GLP-1 pe perioada spitalizării se va face pe baza judecăţii clinice şi ţinând cont de posibilele efecte adverse de tip gastrointestinal.

La pacienţii cu DZ preexistent şi un nivel bun de educaţie specifică, autoajustarea tratamentului poate fi permisă cu condiţia comunicării cu echipa de îngrijire şi a înregistrării valorilor glicemice şi a dozelor de insulină administrate în documentele medicale. Această strategie poate fi adecvată la pacienţii cu DZ tip 1 trataţi cu regim bazal-bolus sau cu pompe de insulină şi la care eficienţa autoajustării dozelor la domiciliu este confirmată.

În tabelul 18.3 sunt prezentate recomandările de management al glicemiei la pacienţii cu DZ în situaţii particulare (1, 2, 3).

Tranziţia îngrijirii acute către externarea pacientului

Înainte cu câteva zile de momentul externării, tratamentul antihiperglicemiant trebuie reevaluat în vederea stabilirii tratamentului la domiciliu.

• Se va decide, în funcţie de judecata clinică şi de bilanţurile din perioada spitalizării, dacă tratamentele non-insulinice anterioare trebuie reluate;
• La pacientul nou iniţiat pe insulină şi la care insulina trebuie continuată la domiciliu, se vor aplica metode de educaţie terapeutică, eventual şi cu implicarea familiei, astfel încât la externare să fie capabil să îşi administreze insulina, să facă ajustări de doze şi să poată practica automonitorizarea glicemică;
• Orice pacient cu DZ externat din spital trebuie să beneficieze de un plan de monitorizare şi de controale periodice uletrioare (Erată G&G: ulterioare), în general prin adresarea/readresareea (Erată G&G: readresarea) într-un serviciu de ambulatoriu de specialitate.

Tabelul 18.3. Recomandările de management al glicemiei la pacienţii cu DZ în situaţii particulare

Nutriţie enterală şi parenterală

• Regimul de insulinoterapie cel mai adecvat este cel de tip bazal-bolus şi cu bolusuri de corecţie dacă este cazul;
• O insulină bazală trebuie obligatoriu administrată, acest lucru fiind important mai ales la pacienţii cu DZ tip 1;
• Doza de insulină prandială se calculează luând în considerare necesarul de 1 U insulină prandială la fiecare 10 - 15 g glucide administrate;
• Dacă alimentaţia enterală se face în bolusuri intermitente, doza de insulină prandială se va administra înainte de bolusurile alimentare;
• Dacă alimentaţia enterală este continuă, doza de insulină prandială se va administra la fiecare 6 ore (insulina regular) sau la fiecare 4 ore (analogii prandiali);
• Dacă alimentaţia este parenterală, se va adăuga insulină regular în soluţia perfuzabilă (1 U insulină la 10 g glucoză, doza fiind ulterior ajustată în funcţie de glicemii).

Tratament cu corticoizi
• Tipul şi doza de corticoizi trebuie luată în considerare la stabilirea regimului de insulinoterapie;
• Corticoizii cu durată de acţiune scurtă şi administraţi o dată pe zi vor produce o creștere de glicemie la 4 - 8 ore de la administrare. În acest caz, o insulină bazală de tip NPH administrată dimineaţa poate fi suficientă pentru atenuarea hiperglicemiei diurne şi reducerea riscului de hipoglicemie nocturnă. Această recomandare este valabilă pentru pacienţii netrataţi anterior cu insulină;
• Dacă tratamentul se face cu corticoizi cu durată de acţiune lungă (de exemplu, dexametazonă) sau cei administraţi în mai multe prize/continuu, un analog bazal de insulină poate fi mai eficient în obţinerea controlului glicemic;
• Dacă dozele de corticoizi sunt mari, este necesară adăugarea de insulină prandială;
• La pacienţii trataţi anterior cu insulină, regimul uzual va fi adaptat din punct de vedere al tipului şi dozelor de insulină;
• Variaţiile dozelor de corticoizi trebuie însoţite de adaptarea dozelor de insulină.

Intervenţii chirurgicale
• Ţintele glicemice în perioadele pre-, intra- şi post-operatorie sunt de 80 - 180 mg/dl;
• Preoperator se va evalua riscul anestezic la cei cu boală coronariană sau la risc de boală coronariană la pacienţii cu neuropate cardiacă autonomă şi/sau insuficienţă renală;
• În ziua intervenţei (Erată G&G: intervenţiei), nu se va administra metformin şi nici altă medicaţie non-insulinică;
• În ziua intervenţiei, se va administra 50% din doza uzuală de insulină bazală sau se va fixa o rată bazală temporară de 50% în cazul pacienţilor cu pompă de insulină;
• Glicemia va fi monitorizată la fiecare 4 - 6 ore şi se vor administra bolusuri de corecţie, dacă este necesar;
• Tratamentul uzual va fi reluat după reluarea alimentaţiei orale complete.

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1).
2. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical

Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009; 32: 1119-1131.
3. Bogun M, Inzucchi SE. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. Clin Ther 2013; 35: 724-733.

19. Alte aspecte importante la pacienţii cu diabet zaharat

Mircea Munteanu

1. Vaccinări

Recomandări generale (1):

• Se recomandă administrarea vaccinărilor obişnuite atât copiilor, cât şi adulţilor cu diabet zaharat (DZ), în funcţie de vârstă;

• Este recomandată efectuarea anuală a vaccinării antigripale tuturor persoanelor cu vârsta mai mare de 6 luni, mai ales a celor cu DZ;

• Vaccinarea realizată cu vaccinul pneumococic polizaharidic conjugat 13-valent este recomandată copiilor cu vârste mai mici de 2 ani. Pacienţii cu DZ cu vârste cuprinse între 2 şi 64 de ani ar trebui să efectueze şi vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent. La vârste mai mari de 65 de ani, independent de istoricul de vaccinări, administrarea vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent este necesară;

• Este recomandată administrarea unei serii de 2 sau 3 doze de vaccin antihepatită B (dependent de tipul de vaccin) pacienţilor cu DZ nevaccinaţi cu vârste cuprinse între 18 şi 59 de ani. Totodată, ar putea fi considerată administrarea a unei serii de 3 doze de vaccin antihepatită B pacienţilor nevaccinaţi cu DZ şi cu vârste mai mari de 60 de ani.

Recomandările de mai sus au fost formulate din cauza riscului crescut al pacienţilor cu DZ (populaţie vulnerabilă) de a dezvolta hepatită B - posibil din cauza contactului cu sânge infectat prin utilizarea necorespunzătoare a glucometrelor sau a acelor nesterile - sau complicaţii ale infecţiei cu pneumococ sau cu virusul gripal. Totodată, vaccinările pentru tetenos (Erată G&G: tetanos)-difterie-pertussis, rujeolă-oreion-rubeolă, virusul papiloma uman şi varicelă sunt, de asemenea, importante atât pentru pacienţii cu DZ, cât şi pentru populaţia generală.

2. Inserţie profesională

Recomandări (2):

• Pacienţii cu DZ ar trebui luaţi în considerare pentru angajare în funcţie de necesităţile specifice locului de muncă şi de starea clinică, tratamentul şi antecedentele personale patologice;

• Atunci când este necesară evaluarea individualizată unui pacient cu DZ pentru un anumit loc de muncă, se recomandă ca aceasta să fie realizată de către un medic cu experienţă în tratarea DZ, cu implicarea medicului curant;

• Evaluările medicale pentru angajare trebuie să se bazeze pe date medicale suficiente şi corespunzătoare şi nu pe informaţii singular;

• Ghidurile şi protocoalele de screening pot fi instrumente utile în luarea deciziilor în ceea ce priveşte statutul de angajat dacă sunt utilizate într-un mod obiectiv şi dacă se bazează pe cele mai noi cunoştinţe ştiinţifice referitoare la DZ şi la managementul acestuia;

• Evaluarea riscurilor angajaţilor cu DZ include determinarea corespondenţei adecvate între severitatea patologiei şi îndatoririle locului de muncă;

• Majoritatea pacienţilor cu DZ îşi pot gestiona patologia într-o asemenea măsură în care nu există un risc (sau există un risc minim) de incapacitate la locul de muncă din cauza hipoglicemiei. Un singur episod de hipoglicemie severă nu ar trebui să discalifice (Erată G&G: descalifice), în sine, un individ la locul de muncă, dar un pacient cu hipoglicemii severe recurente ar putea să nu fie capabil să efectueze în siguranţă anumite sarcini (sau să aibă un anumit loc de muncă), mai ales în cazurile în care episoadele nu pot fi explicate;

• Hiperglicemia nu reprezintă un risc imediat de incapacitate la locul de muncă, iar complicaţiile cronice sunt relevante în deciziile de angajare doar dacă sunt deja prezente şi interferă cu performanţa de la locul de muncă;

• Evaluarea siguranţei de la locul de muncă include interpretarea glicemiilor măsurate, istoricul de hipoglicemii, prezenţa hipoglicemiilor nesesizate (hypoglycemia unawareness) şi a complicaţiilor DZ şi nu ar trebui să se bazeze doar pe o evaluare generală a controlului glicemic;

• Pacienţii cu DZ ar putea avea nevoie de ajustări la locul de muncă pentru a-şi putea îndeplini îndatoririle eficient şi în siguranţă; aceste modificări au ca scop acomodarea la necesităţile zilnice de tratament al DZ şi, în unele cazuri, la complicaţiile existente. Toate aceste modificări trebuie să fie individualizate.

3. Asociaţii de pacienţi

Recomandări (1, 3):

• Pacienţii cu DZ ar trebui să fie îndrumaţi către asociaţiile de pacienţi locale (sau către resursele comunitare) atunci când acestea sunt prezente;

• Pacienţii ar trebui să fie asistaţi în autoîngrijirea DZ de către educatori sau de către instituţii sau asociaţii care se ocupă cu managementul diabetului zaharat, atunci când acestea există în comunitatea locală;

• Identificarea şi dezvoltarea resurselor comunitare pentru sprijinul pacienţilor cu DZ şi care susţin optimizarea stilului de viaţă reprezintă o componentă esenţială a tratamentului;

• Resursele comunitare şi asociaţiile de pacienţi cu DZ reprezintă o strategie cost-eficienţă, bazată pe dovezi, pentru a îmbunătăţi managementul DZ şi al factorilor de risc cardiovascular;

• Asociaţiile de pacienţi cu DZ au ca domeniu de activitate reprezentarea la nivel local, naţional şi internaţional a intereselor persoanelor cu DZ.

Recomandările de mai sus sunt bazate pe numeroase studii care indică faptul că pacienţii cu DZ care fac parte din grupuri de suport (asociaţii de pacienţi) au comportamente de autoîngrijire mai eficiente şi mai corecte şi un control glicemic ameliorat faţă de cei care nu participă la asemenea întâlniri. Astfel, recomandăm promovarea politicilor prin care se încurajează apariţia şi dezvoltarea acestor grupuri de sprijin.

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1).

2. American Diabetes Association. Diabetes and Employment. Position Statement. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl. 1).

3. Chiou CJ. Diabetes Self-Care Behaviors and Disease Control in Support Group Attenders and Nonattenders. J Nurs Res 2014; 22(4): 231-241.

20. Prediabetul
Anca Pantea Stoian

1. Definiţie

Prediabetul este o afecţiune metabolică cronică în care nivelurile glicemiei sunt peste pragul superior considerat normal, dar sub pragul pentru un diagnostic de diabet zaharat (DZ) (1 - 3). Deşi nu este considerat entitate clinică de sine stătătoare, prediabetul, prin riscul mare de evoluţie către tipul 2 de DZ şi a dezvoltării bolilor cardiovasculare trebuie recunoscut ca fiind o etapă clinică importantă şi tratat ca atare.

Actual, se poate spune că prediabetul interesează acel segment populaţional care prezintă valori ale glicemiei à jeun (bazale) cuprinse între 110 şi 125 mg/dl (sau între 100 şi 125 mg/dl, conform recomandărilor din S.U.A.) şi/sau valori ale glicemiei determinate la două ore în timpul testului de toleranţă la glucoză orală (TTGO) cuprinse între 140 şi 199 mg/dl. Criteriile de diagnostic, precum şi terminologia asociată cu prediabetul variază considerabil între diversele entităţi ştiinţifice (ADA, OMS, IDF) şi trebuie acordată atenţie la interpretarea şi descrierea datelor de prevalenţă şi incidenţă (Tabelul 20.1).

Tabelul 20.1. Criterii de diagostic (Erată G&G: diagnostic) a prediabetului

Criteriul	ADA (4)	OMS (5)	IDF (5)	ACE/AACE (6)	Non diabet/ non-prediabet
Termeni	Prediabet	Hiperglicemie intermediară	Alterarea toleranţei la glucoză		Valori fiziologice
Scăderea toleranţei la glucoză (valoarea glicemiei la 2 ore în cursul TTGO cu 75 g glucoză)	140 - 199 mg/dl (7,8 - 11 mmol/l)			140 - 199*) mg/dl (7,8 - 11 mmol/l)	≤ 139 mg/dl
SAU					
Alterarea glicemiei bazale (à jeun)	100 - 125 mg/dl (5,6 - 6,9 mmol/l)	110 - 125 mg/dl (6,1 - 6,9 mmol/l)	110 - 125 mg/dl (6,1 - 6,9 mmol/l)	100 - 125*) mg/dl (5,6 - 6,9 mmol/l)	≤ 99 mg/dl
SAU					
HbA1c (%)	5,7 - 6,4				≤ 5,6

*) unul dintre cele două criterii sau amândouă

2. Epidemiologie

Prevalenţa estimată a prediabetului este relativ greu de apreciat din cauza criteriilor de diagnostic diferite. Cel mai scăzut cut-off este definit de ghidul ADA şi, din aceste motive,

prevalenţa este foarte ridicată comparativ cu criteriile OMS (4 - 6). Într-o cohortă de 1547 de adulţi din Statele Unite, simpla apreciere a prediabetului pe baza glicemiei bazale de 100 mg/dl faţă de 110 mg/dl a crescut prevalenţa prediabetului de la 19,8% la 34,6%. În aceeaşi cohortă, aprecierea celor două criterii, atât alterarea glicemiei bazale, cât şi a glicemiei la 2 ore din cursul TTGO a dus la creşterea prevalenţei prediabetului de la 15,8% la 20,2% (7). Valorile determinate ale HbA1c ca marker al alterării glicemice sunt considerate de multe entităţi ştiinţifice mult mai obiective. Un alt studiu pe populaţie suedeză non-diabetică a arătat o prevalenţă a prediabetului de 30,9% dintre cei 1542 de subiecţi sănătoşi, dintre care 79,9% au fost identificaţi pe baza determinării HbA1c, 9,9% pe baza determinării glicemiei bazale şi 10,3% atât prin determinarea atât a HbA1c, cât şi a glicemiei bazale (8).

Prevalenţa globală a prediabetului, aşa cum IDF o comunică recent, a folosit ca metoda de diagostic (Erată G&G: diagnostic) scăderea toleranţei la glucoză şi este de 7,3% în populaţia adultă la nivelul anului 2017, ceea ce înseamnă aproximativ 352 milioane de pacienţi cu prediabet. În anul 2045, se anticipează o creştere de până la 8,3% la nivel global, fără diferenţe între sexe. Prevalenţa cea mai ridicată se regăseşte în S.U.A (aproximativ 15%) şi cea mai scăzută în Asia de Sud-Est (3%) (9). La nivel european, este estimată o prevalenta de 5,5%, iar în România de 28,1%, conform studiului Predatorr (10).

Factorii care determină creşterea prevalenţei prediabetului

O serie de analize epidemiologice au determinat o legătură strânsă între rasă şi incidenţa prediabetului. Populaţia de etnie afro-americană, nativii americani, hispanicii din S.U.A, precum şi rromii sau rasele din Asia de Sud prezintă o predispoziţie mai crescută pentru dezvoltarea prediabetului faţă de populaţia Caucaziană. O serie de factori au fost identificaţi ca predispozanţi pentru prediabet printre care: creşterea speranţei de viaţă, urbanizarea excesivă, statutul socio-economic, nivelul de educaţie, accesul către sistemele de sănătate, dieta de tip vestic, sedentarismul, obezitatea (11).

3. Diagnostic, screening şi factori de risc

Pentru a defini valorile la care metabolismul glucidic este alterat, vor fi luate în considerare criteriile ADA 2019. Justificarea acestei opţiuni este faptul că recomandările acestui ghid sunt reevaluate anual de grupurile de experţi şi, în plus, reflectă cel mai fidel modificările profilului glicemic.

Prediabetul poate fi diagnosticat prin determinarea fie a glicemiei bazale (à jeun), fie a glicemiei la 2 ore în cursul TTGO şi/sau a HbA1c, aşa cum sunt prezentate în Tabelul 20.1. De regulă, sunt mici diferenţe între valorile determinate prin fiecare metodă mai sus amintită. Cele trei variante de determinare sunt folosite şi ca metode de screening pentru prediabet.

Screening. Testarea pentru prediabet se recomandă a se face populaţiei adulte asimptomatice, de orice vârstă care prezintă suprapondere sau obezitate (indice de masă corporală ≥ 25 kg/m^2) care prezintă unul sau mai mulţi factori de risc sau la populaţia adultă de peste 45 de ani asimptomatică. Dacă testarea este negativă la oricare dintre cele două grupuri populaţionale, retestarea se va face după 3 ani, sau oricând în această perioadă dacă apar modificări/suspiciuni. Totodată, identificarea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare impun tratament imediat. Screeningul pentru prediabet este obligatoriu şi la tineri, fie la pubertate, fie la vârsta de 10 ani dacă aceştia prezintă un indice de masă corporală $\geq$ a 85-a percentilă (suprapondere) sau $\geq$ a 95-a percentilă (obezitate), precum şi la femeile cu istoric de diabet gestaţional (Tabelul 20.2) (4).

Atât pentru screeningul, cât şi pentru diagnosticul prediabetului sunt necesare determinările: glicemiei bazale (à jeun), efectuarea TTGO - glicemia la 2 ore, precum şi determinarea HbA1c.

1. Alterarea glicemiei bazale (glicemia à jeun): este definită ca determinarea glicemiei dimineaţă, după 8 - 14 ore post alimentar, fără consum de cafeină sau efort fizic intens, preferabil din sânge venos. Este definită cu un interval de 110 - 125 mg/dl. Se vor face una sau două determinări diferite.

2. TTGO se va realiza fără nicio limitare a consumului anterior de glucide, în condiţii de repaus, à jeun, după somnul de noapte; pacientul trebuie să rămână în centrul de testare minimum 2 ore după aportul a 75 g glucoză anhidră dizolvată în 300 ml apă. Recoltarea probelor din sângele venos se for face după cum urmează: prima glicemie înainte de administrarea soluţiei glucozate şi a doua la 2 ore după ingestie (12). Probele recoltate se analizează conform timpilor de recoltare şi se prelucrează de către un laborator specializat. Dacă pacientul testat se află deja în tratatment (Erată G&G: tratament) cu metformin, trebuie întreruptă administrarea acestuia cu cel puţin 7 zile înaintea efectuării TTGO. Testarea glicemiilor în cadrul TTGO se va face doar din sânge venos, nu este recomandată testarea cu aparatele de automonitorizare glicemică (glucometre, senzori). Dacă două testări diferite au avut rezultate discordante, este necesară reluarea testării (glicemie à jeun versus TTGO). Scăderea toleranţei la glucoză este definită prin valoarea glicemiei recoltată la 120 minute post ingestie soluţie glucozată cuprinsă între 140 şi 199 mg/dl.

3. HbA1c este valoarea determinată prin recoltarea de sânge venos (nu aprecierea HbA1c estimată livrată de sistemele de monitorizare glicemică continuă - senzori) şi analizată prin metoda HPLC. Dacă pacientul suferă de o patologie sangvină: talasemie, hemoglobinopatii etc.) determinarea HbA1c nu este edificatoare pentru diagnostic. În România, determinarea HbA1c pentru diagnosticul prediabetului nu este disponibilă în sistem rambursat de Programul Naţional de Diabet sau o parte dintre laboratoare nu respectă criteriile internaţionale de determinare. Valorile definite pentru HbA1c în prediabet sunt 5,7 - 6,4% (4).

Tabelul 20.2. Criteriile de testare şi factorii de risc pentru prediabet la persoanele asimptomatice, non-diabetice (4)

<table>
<tr><td colspan="2">Testarea trebuie realizată la toţi adulţii supraponderali/obezi ce prezintă unul sau mai mulţi dintre următorii factori de risc:</td></tr>
<tr><td>1. Istoric familial de DZ (rude grad 1)
2. Rasa cu risc crescut de dezvoltare a prediabetului
3. Istoric de boală cardiovasculară
4. Femei diagnosticate cu sindrom de ovar polichistic
5. Sedentarism
6. Hipertensiune arterială nou-diagnosticată/ Istoric de hipertensiune arterială/tratament antihipertensiv, cu valori ≥ 140/90 mmHg</td><td>7. Profil lipidic modificat: HDLcolesterol ≤ 35 mg/dl şi/sau trigliceride ≥ 250 mg/dl
8. Insulinorezistenţa sau condiţii clinice asociate cu insulinorezistenţă (raport talie şold ≥ 0,81, pentru femei şi ≥ 0,96, pentru bărbaţi, obezitate morbidă, acanthosis nigricans etc.)
9. Istoric de schizofrenie sau tulburări bipolare severe în tratament cu antipsihotice
10. Tratament cu glucocorticoizi, diuretice tiazidice, unele molecule utilizate în tratarea HIV</td></tr>
<tr><td colspan="2">Femeile cu antecedente de diabet gestaţional (screening la interval de 3 ani)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Toţi pacienţii cu vârsta ≥ 45 de ani (dacă testările sunt negative, se vor repeta la interval de 3 ani)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Testarea trebuie realizată la toţi copiii şi tinerii supraponderali/obezi la vârsta de 10 ani/pubertate ce prezintă unul sau mai mulţi dintre următorii factori de risc:
istoric de diabet gestaţional al mamei</td></tr>
</table>

istoric familial de DZ tip 2 (rude de grad 1 şi 2)
rasă/etnie
semne de insulinorezistenţă (hipertensiune arterială, dislipidemie, acanthosis nigricans, sindrom de ovar polichistic, greutate scăzută la naştere
Dacă testele sunt negative, se reia testarea la interval de 3 ani sau dacă indicele de masă coproală (Erată G&G: corporală) creşte.

Statusul de prediabet reprezintă aşadar heterogenitate etiologică, iar prezenţa lui nu reprezintă doar un risc crescut de DZ tip 2, ci şi un risc de boli cardiovasculare. Progresia perturbărilor metabolice reprezentate de alterarea glicemiei bazale sau a toleranţei la glucoză este influenţată de predispoziţia rasială/etnică, dar şi de factorii de mediu. În studiul Finnish, la 10 ani de urmărire, au fost analizaţi pacienţii cu toleranţă normală la glucoză faţă de pacienţii care au avut o scădere a toleranţei la glucoză la includere în studiu sau pacienţii cu scădere iniţială a toleranţei la glucoză, dar care nu a progresat sau pacienţii cu scădere iniţială a toleranţei la glucoză care a progresat către DZ tip 2. În urma acestuia, mortalitatea de cauză cardiovasculară a crescut cu 130% la pacienţii cu scădere iniţială a toleranţei la glucoză, dar care nu a progresat, şi cu 70% la cei care au progresat spre DZ, dar care au fost trataţi (13). Mai mult, în Honolulu Heart Study, cauzele de moarte subită au fost semnificativ crescute la pacienţii cu scăderea toleranţei la glucoză (14). În trialul Diabetes Prevention Program, 7,9% dintre pacienţii cu scăderea toleranţei la glucoză au dezvoltat retinopatie diabetică şi o prevalenţă crescută a hipertensiunii arteriale (29 - 38%), a dislipidemiei (6 - 16%) şi a bolilor cardiovasculare (50%) (15).

Toate aceste date ştiinţifice arată că pacienţii cu scăderea toleranţei la glucoză sunt la risc şi odată ce aceasta este identificată trebuie tratată; altfel, evoluţia către DZ este predictibilă, iar instalarea complicaţiilor micro- şi macrovasculare diabetice va fi prematură.

4. Intervenţie terapeutică

Modificarea stilului de viaţă

O serie de trialuri clinice randomizate, printre care şi Diabetes Prevention Program, Finnish Diabetes Prevention Study sau Da Qing Diabetes Prevention Study au arătat că intervenţia asupra stilului de viaţă şi terapia comportamentală au efecte pozitive asupra îmbunătăţirii markerilor cardiometabolici, precum profilul glicemic, tensiunea arterială, profilul lipidic sau inflamaţia, şi un efect pozitiv asupra instalării complicaţiilor micro- şi macrovasculare diabetice. Cu cât aceste intervenţii sunt mai precoce şi sunt menţinute pe termen lung cu atât progresia către DZ va fi mai redusă.

Cele două componente majore ale stilului de viaţa sunt: scăderea în greutate cu 7 - 10% din greutatea corporală prin restricţie calorică moderată şi exerciţiu fizic moderat de minim 150 de minute săptămânal.

Restricţia calorică este recomandată a se face moderat, cu o scădere de 500 - 1000 kilocalorii din necesarul caloric zilnic calculat pentru greutatea iniţială. Intervenţia nutriţională recomandă Dieta Mediteraneană, cu încărcătură calorică şi de lipide şi chiar şi de glucide mică, dar bogată în fibre şi lipide sănătoase. Printre alimentele recomandate sunt cerealele integrale, legumele şi fructele proaspete, nucile, seminţele, alunele crude, uleiul de măsline presat la rece, iar alimentele recomandate cu prudenţă sau la care se limitează aportul sunt: sarea, produsele intens procesate, rafinate, alcoolul, băuturile carbogazoase şi tutunul. Recomandările nutriţionale nu sunt restricţionate de vârstă, ajustările calorice trebuie individualizate. Intervenţia nutriţională

pentru persoanele obeze sau supraponderale care au recomandarea de pierdere în greutate nu este nici uşor de implementat şi nici de menţinut pe termen lung, de aceea, de cele mai multe ori, este necesară intervenţia pentru suport atât a dieteticianului, cât şi a psihologului, dar şi a medicaţiei adiţionale; presupune deprinderea de tehnici de automonitorizare nutriţională, adoptarea unor ţinte realiste, evaluare şi monitorizare permanentă, strategii cognitive şi suport social şi la locul de muncă. Diversele programe de monitorizare asistată disponibile pe noile telefoane smartphone sunt foarte eficiente şi ele trebuie promovate pacienţilor cu risc de diabet sau chiar prediabet. Aceste programe trebuie să fie autorizate de persoane specializate în domeniu şi acreditate de instituţiile responsabile.

Exerciţiul fizic cu intensitate moderată este recomandat în reprize de 30 de minute/zi, timp de 5 zile pe săptămână. Activitatea fizică intensă are efecte benefice, scăzând insulinorezistenţa, îmbunătăţind insulinosensibilitatea şi diminuă depozitul adipos abdominal, mai ales la tineri (4). Activitatea fizică susţinută la pacienţii care o pot efectua (cu excepţia persoanelor cu obezitate morbidă, afecţiuni osteoarticulare severe etc.) şi, mai ales, combaterea sedentarismului are efecte benefice şi asupra hiperglicemiilor postprandiale, a ficatului gras non-alcoolic şi în prevenţia diabetului gestaţional (6).

Intervenţia farmacologică

Moleculele cu efecte pozitive în prevenţia DZ şi în prediabet sunt: metforminul, inhibitorii de α-glucozidază, agoniştii de receptori GLP-1, inhibitorii de dipeptidilpeptidază 4 şi tiazolidindionele. Prescrierea acestor terapii se va face individualizat, în funcţie de balanţa risc-beneficiu, dar şi din perspectiva costurilor, pentru fiecare moleculă în parte. Dintre cele mai apeciate (Erată G&G: apreciate) şi cu rezultate validate de mai multe studii, metforminul este cel mai eficient, cu un raport risc-beneficiu acceptabil şi un cost scăzut. Bazând aceste afirmaţii pe rezultatele studiului Diabetes Intervention Program, metforminul este recomandat ca opţiune terapeutică la pacienţii cu risc înalt (istoric de diabet gestaţional, ficat gras non-alcoolic, sindromul de ovar polichistic sau indice de masă corporală ≥ 35 kg/m^2). Monitorizarea nivelului de vitamină B12 concomitent cu administrarea metforminului la pacienţii cu prediabet, mai ales dacă aceştia prezintă anemie sau neuropatie, este recomandată.

Alături de schimbarea stilului de viaţă, prescrierea metforminului la pacienţii cu prediabet poate fi realizată atât de medicii specialişti diabetologi, cât şi de medicii de familie.

Monitorizarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale, ale dislipidemiei, ale ficatului gras non-alcoolic precum şi ale hiperuricemiei fac parte din strategia terapeutică a prediabetului dacă pacienţii au diagnosticate aceste afecţiuni. Ţintele terapeutice pentru hipertensiunea arterială (130/80 mmHg, profil lipidic (LDLc ≤ 100 mg/dl) sau acid uric (≤ 7 mg/dl) sunt aceleaşi ca pentru populaţia sănătoasă. Alte terapii precum fibraţii, sechestranţii de acizi biliari, ezetimibul pot fi considerate benefice. Sechestranţii de acizi biliari joacă un rol important în prediabet, deoarece această clasă terapeutică, în special colesevelamul, îmbunătăţeşte profilul glicemic şi reduce riscul de boală cardiovasculară.

O serie de terapii care au efect de prezervare a celulelor β-pancreatice şi în adiţie de limitare a progresiei toleranţei la glucoză sunt validate (inhibitorii de dipeptidilpeptidază 4) sau în curs de cercetare. Aceste opţiuni terapeutice pot fi promiţătoare ca terapie în prediabet (16).

Terapia farmacologică pentru persoanele supraponderale sau obeze

O serie de molecule sunt recomandate în strategia terapeutică de pierdere în greutate. Orlistatul are rezultate bune atât în pierderea în greutate, cât şi în progresia prediabetului. Sibutramina este mai eficientă decât orlistatul, îmbunătăţeşte greutatea, profilul lipidic şi homeostazia glicemică, dar prezintă reacţii adverse, crescând tensiunea arterială. Antagoniştii

receptorilor canabinoizici sunt la fel de eficienţi asupra greutăţii şi a profilului glicemic, dar induc depresie şi anxietate. Chirurgia metabolică (chirurgia bariatrică) este eficientă atât la adulţi cu obezitate morbidă (indice de masă corporală ≥ 40 kg/m^2), cât şi la tineri cu obezitate severă sau la adulţii cu factori de risc semnificativi (17 - 20).

Intervenţia terapeutică la copii şi adolescenţi

La această grupă specială de populaţie, având în vedere creşterea prevalenţei obezităţii, principalele recomandări sunt modificarea stilului de viaţă prin exerciţiul fizic şi intervenţie nutriţională. Reducerea greutăţii corporale la copiii şi adolescenţii supraponderali sau obezi este un deziderat esenţial alături de combaterea sedentarismului şi tratarea hipertensiunii şi a dislipidemiei (21).

5. Monitorizare

Prin monitorizarea prediabetului se înţelege efectuarea profilului glicemic (glicemia bazală, glicemia la 2 ore în cursul TTGO, HbA1c), profilului lipidic, acidului uric, microalbuminuriei, măsurarea tensiunii arteriale, la toţi pacienţii cu prediabet, anual. La pacienţii cu prediabet care se află la risc înalt (modificările glicemiei bazale, ale glicemiei la 2 ore în cursul TTGO şi ale HbA1c, precum şi prezenţa unuia sau a mai multor factori de risc menţionaţi: obezitate, diabet gestaţional în antecedente, sindrom de ovar polichistic etc.), monitorizarea trebuie realizată mai frecvent. La pacienţii sănătoşi, non-diabetici, cu vârsta peste 45 de ani la care testele glicemice sunt în limite normale, retestarea se va efectua într-un interval de până la 3 ani.

Bibliografie

1. de Souza CF, Gross JL, Gerchman F, Piglet CB. pre-diabetes: diagnosis, evaluation and treatment of chronic complications. Arq Bras Endocrinol Metab 2012; 56.
2. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet 2012; 379: 2279-2290.
3. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. Clinical Diabetes and Endocrinology 2019; 5: 5.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019, 42: S13-S28.
5. ICD-10-CM codes [https://www.icd10data.com].
6. Diagnosis and Management of Prediabetes in the Continuum of Hyperglycemia-When Do the Risks of Diabetes Begin? A Consensus Statement From the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. Prediabetes Consensus Statement, Endocr Pract 2008; 14(7): 933.
7. Karve A, Hayward RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults. Diabetes Care 2010; 33: 2355-2359.
8. Blum J, Aeschbacher S, Schoen T, et al. Prevalence of prediabetes according to hemoglobin A1c versus fasting plasma glucose criteria in healthy adults. Acta Diabetol 2015; 52: 631-632.
9. International diabetes federation. IDF diabetes atlas, 8th edition, 2017.
10. Mota M, Popa SG, Mota E, et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. Diabetes 2016; 8: 336-344.
11. Yip WCY, Sequeira IR, Plank LD, Poppitt SD. Prevalence of pre-diabetes across ethnicities: a review of impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) for classification of Dysglycaemia. Nutrients 2017; 9.

12. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Heart 2007; 93: 72-77.
13. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. Diabetes Care 2003; 26: 2910-2914.
14. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. Diabetes Care 1999; 22: 1262-1265.
15. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care 2006; 29: 914-919.
16. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care 2006; 29: 1130-1139.
17. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients [erratum in Diabetes Care 2004; 27: 856]. Diabetes Care 2004; 27: 155-161.
18. McNulty SJ, Ur E, Williams G; Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. Diabetes Care 2003; 26: 125-131.
19. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: A randomised controlled study [erratum in Lancet 2006; 368: 1650]. Lancet 2006; 368: 1660-1672.
20. Mitchell PB, Morris MJ. Depression and anxiety with rimonabant. Lancet 2007; 370: 1671-1672.
21. Rosenbaum M, Nonas C, Weil R, et al.; El Camino Diabetes Prevention Group. School-based intervention acutely improves insulin sensitivity and decreases inflammatory markers and body fatness in junior high school students. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 504-5

Anexa Nr. 1

Pentru a evita inerţia clinică, reevaluaţi şi modificaţi tratamentul în mod regulat (la 3 - 6 luni).

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2

! Prima linie terapeutică în **diabetul zaharat tip 2** este reprezentată de **modificarea stilului de viaţă + metformin**. Metforminul trebuie să se regăsească în schema de tratament a tuturor pacienţilor cu diabet zaharat tip 2 cu excepţia situaţiilor în care este contraindicat sau nu este tolerat.

Abrevieri:

AR GLP-1 - agoniştii receptorilor de glucagon-like peptide-1; BCR - boală cronică de rinichi; BCV - boală cardiovaculară (Erată G&G: cardiovasculară); BCVATS - boală cardiovasculară aterosclerotică; CV - cardiovascular; FE - fracţie de ejecţie; FEVS - fracţie de ejecţie a ventriculului stâng; HVS - hipertrofie ventriculară stângă; IC - insuficienţă cardiacă; iDPP4 - inhibitorii dipeptidil peptidazei-4; iSGLT2 - inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză; RACU - raport albumină pe creatinină urinară; RFGe - rata de filtrare glomerulară estimată; TZD - tiazolidindione

Adaptat după:

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. Diabetes Care 2020; 43 (Suppl. 1): S98-S110.

2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2019; DOI: https://doi.org/10.2337/dci19-0066.

Anexa Nr. 2

ALGORITM PENTRU INIŢIEREA/INTENSIFICAREA INSULINOTERAPIEI ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2

Abrevieri: AR GLP-1 - agoniştii receptorilor de glucagon-like peptide-1; DTI - doza totală de insulină (zilnică); iDPP4 - inhibitorii dipeptidil peptidazei-4; iSGLT2 - inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză

Adaptat după: Garber AJ, Handelsman, Y, Grunberger G, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2020 Executive Summary. Endocrine Practice 2020.

Anexa Nr. 3

FARMACOCINETICA INSULINELOR DISPONIBILE

Insulină	Tip acţiune	Debut (minute)	Vârf (ore)	Durată (ore)	Prize (număr)

Umană prandială (regular)	Scurtă	15 - 30	2 - 4	6 - 9	3
Analog prandial (lispro, aspart, glulizin)	Rapidă	< 15	1 - 2	3 - 5	La fiecare masă
Analog prandial - faster aspart (aspart cu formulare nouă)	Foarte rapidă	< 5	0,75 - 2	3 - 5	La fiecare masă
Umană bazală (NPH)	Intermediară	60	6 - 8	10 - 16	2
Analog bazal - detemir	Lungă	60 - 120	-	18 - 24	1 - 2
Analog bazal - glargin	Lungă	120	-	24	1
Analog bazal - degludec	Lungă	30 - 90	-	42	1

Anexa Nr. 4

CARACTERISTICILE CLASELOR DE AGENŢI ANTIHIPERGLICEM

	Eficienţă	**Hipoglicemii**	**Modificări ponderale**	**Efecte CV**		
				BCVATS	**IC**	**Progresia B**
Metformin	Crescută	Nu	Neutralitate	Beneficii posibile	Neutralitate	Neutralitate
iSGLT2	Intermediară	Nu	Scădere	Beneficii: empagliflozin*), canagliflozin*) dapagliflozin**)	Beneficii: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin	Beneficii: canagliflozin, empagliflozin dapagliflozin
AR GLP-1	Crescută	Nu	Scădere	Neutralitate: lixisenatid exenatid Beneficii: liraglutid albiglutid semaglutid dulaglutid	Neutralitate	Beneficii: liraglutid
iDPP-4	Intermediară	Nu	Neutralitate	Neutralitate	Posibil risc: saxagliptin	Neutralitate

Tiazolidindione	Crescută	Nu	Creştere	Beneficii posibile: pioglitazonă	Risc crescut	Neutralitate
Sulfonilureice (a 2-a generaţie)	Crescută	Da	Creştere	Neutralitate	Neutralitate	Neutralitate
Insulină (umană, analogi de insulină)	Crescută	Da	Creştere	Neutralitate	Neutralitate	Neutralitate

*) date din trialuri de prevenţie secundară
**) date din analize de subgrup din trial de prevenţie secundară şi primară

Abrevieri: AR GLP-1 - agoniştii receptorilor de glucagon-like peptide-1; BCVATS - boală cardiovasculară at
diabetică; CV - cardiovascular; IC - insuficienţă cardiacă; iDPP4 - inhibitorii dipeptidil peptidazei-4; iSGLT2 - i
glucoză; RFGe - rata de filtrare glomerulară estimate

Adaptat după American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standa
Diabetes Care 2020; 43 (Suppl. 1): S98-S110.

Anexa Nr. 5

STUDII DE OUTCOME CARDIOVASCULAR - AR GLP-1

	ELIXA (n = 6068)	**LEADER** (n = 9340)	**SUSTAIN-6** (n = 3297)	**EXSCEL** (n = 14.752)	
Intervenţie	Lixisenatid/ placebo	Liraglutid/ placebo	Semaglutid/ placebo	Exenatid cu eliberare prelungită/ placebo	Al
Principalele criterii de includere	DZ 2 şi istoric de SCA (< 180 zile)	DZ 2 şi BCV, BCR sau IC preexistente la o vârstă ≥ 50 ani sau risc CV la ≥ 60 ani	DZ 2 şi BCV, BCR sau IC preexistente la o vârstă ≥ 50 ani sau risc CV la ≥ 60 ani	DZ 2 cu sau fără BCV preexistentă	DZ pr
Vârstă medie (ani)	60,3	64,3	64,6	62	
Gen (% bărbaţi)	69,3	64,3	60,7	62	

Durata de evoluţie a diabetului (ani)	9,3	12,8	13,9	12	
Mediana duratei perioadei de urmărire (ani)	2,1	3,8	2,1	3,2	
BCV/IC în antecedente (%)	100/22	81/18	60/24	73,1/16,2	
HbA1c medie la includere (%)	7,7	8,7	8,7	8	
Obiectiv primar	MACE în 4 puncte 1,02 (0,89 - 1,17)	MACE în 3 puncte 0,87 (0,78 - 0,97)	MACE în 3 puncte 0,74 (0,58 - 0,95)	MACE în 3 puncte 0,91 (0,83 - 1,00)	M 0,
Obiective secundare	MACE extins (0,90 - 1,11)	MACE extins 0,88 (0,81 - 0,96)	MACE extins 0,74 (0,62 - 0,89)	Componente individuale ale MACE	M re ur an 0, M sp 0,
Mortalitate cardiovasculară	0,98 (0,78 - 1,22)	0,78 (0,66 - 0,93)	0,98 (0,65 - 1,48)	0,88 (0,76 - 1,02)	
IMA	1,03 (0,87 - 1,22)	0,86 (0,73 - 1,00)	0,74 (0,51 - 1,08)	0,97 (0,85 - 1,10)	
AVC	1,12 (0,79 - 1,58)	0,86 (0,71 - 1,06)	0,61 (0,38 - 0,99)	0,85 (0,70 - 1,03)	
Spitalizări pentru IC	0,96 (0,75 - 1,23)	0,87 (0,73 - 1,05)	1,11 (0,77 - 1,61)	0,94 (0,78 - 1,13)	
Spitalizări pentru angină instabilă	1,11 (0,47 - 2,62)	0,98 (0,76 - 1,26)	0,82 (0,47 - 1,44)	1,05 (0,94 - 1,18)	
Mortalitate de orice cauză	0,94 (0,78 - 1,13)	0,85 (0,74 - 0,97)	1,05 (0,74 - 1,50)	0,86 (0,77 - 0,97)	
Agravarea nefropatiei	-	0,78 (0,67 - 0,92)	0,64 (0,46 - 0,88)	-	

Abrevieri: AR GLP-1 - agoniştii receptorilor de glucagon-like peptide-1; AVC - accident vascular cerebral; B
boală cardiovasculară; CV - cardiovascular; DZ - diabet zaharat; IC - insuficienţă cardiacă; IMA - infarct miocar
cardiovascular events; SCA - sindrom coronarian acut

Adaptat după:

1. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes a
Med 2015; 373: 2247-2257.

2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investiga
outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311-322.

3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes
J Med 2016; 375: 1834-1844.

4. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, el al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on car
N Engl J Med 2017; 377: 1228-1239.

5. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with ty
(Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392: 1519-1529.
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular ou
double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394: 121-130.
7. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical C
2020; 43 (Suppl. 1): S111-S134.

Anexa Nr. 6

STUDII DE OUTCOME CARDIOVASCULAR - iSGLT2

	EMPA-REG OUTCOME[1]) (n = 7020)	**CANVAS2**		
		(n = 4330)		(n = 5812)
Intervenţie	Empagliflozin/ placebo	Canagliflozin/ placebo		
Principalele criterii de includere	DZ 2 şi BCV preexistentă	DZ 2 şi BCV preexistentă la o vârstă ≥ 30 ani sau > 2 factori CV la ≥ 50 ani		
Vârstă medie (ani)	63,1	63,3		
Gen (% bărbaţi)	71,5	64,2		
Durata de evoluţie a diabetului (ani)	57% > 10	13,5		
Mediana duratei perioadei de urmărire (Erată G&G: urmărire) (ani)	3,1	5,7		2,1
BCV/IC în antecedente (%)	99/10	65,6/14,4		
HbA1c medie la includere (%)	8,1	8,2		
Obiectiv primar	MACE în 3 puncte 0,86 (0,74 - 0,99)	MACE în 3 puncte 0,86 (0,75 - 0,97)		Progresia către albur 0,73 (0,47 - 0,77)
Obiective secundare	MACE în 4 puncte	Mortalitate de orice cauză şi mortalitate CV (vedeţi mai jos)		Reducerea cu 40% a compozitului de RF substituţie renală şi mortalitate de cauză 0,60 (0,47 - 0,77)

Mortalitate cardiovasculară	0,62 (0,49 - 0,77)	0,96 (0,77 - 1,18) 0,87 (0,72 - 1,06)		
IMA	0,87 (0,70 - 1,09)	0,85 (0,65 - 1,11)		0,85 (0,61 - 1,1
AVC	1,18 (0,89 - 1,56)	0,97 (0,70 - 1,35)		0,82 (0,57 - 1,1
Spitalizări pentru IC	0,65 (0,50 - 0,85)	0,77 (0,55 - 1,08)		0,56 (0,38 - 0,8
Spitalizări pentru angină instabilă	0,99 (0,74 - 1,34)	-		
Mortalitate de orice cauză	0,68 (0,57 - 0,82)	0,87 (0,74 - 1,01) 0,90 (0,76 - 1,07)		
Agravarea nefropatiei	0,61 (0,53 - 0,70)	0,60 (0,47 - 0,77)		

Abrevieri: AVC - accident vascular cerebral; BCV - boală cardiovasculară; CV - cardiovascular; DZ - diabet - infarct miocardic acut; iSGLT2 - inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză; MACE - major adverse cardiova glomerulară estimată; SCA - sindrom coronarian acut

Adaptat după:

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovasc diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.

2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and card diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 644-657.

3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl

4. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical C 2020; 43 (Suppl. 1): S111-S134.

Anexa Nr. 7

STRATEGIA FARMACOLOGICĂ PENTRU TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Abrevieri: BCC - blocanţi ai canalelor de calciu; BRA - blocanţi ai receptorilor angiotensinei II; DZ - diabet zaharat; HTA - hipertensiune arterială; IC - insuficienţă cardiacă; IECA - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; IM - infarct miocardic; TAD - tensiune arterială diastolică; TAS - tensiune arterială sistolică

Adaptat după: Williams B, Mancia, G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal 2018; 39 (33): 3021-3104.

Anexa Nr. 8

ALGORITMUL TRATAMENTULUI FARMACOLOGIC PENTRU REDUCEREA LDL-C

ŢINTA LDL-C

Abrevieri: BCR - boală cronică de rinichi; BCVATS - boală cardiovasculară aterosclerotică; CT - colesterol total; CV - cardiovascular; DZ - diabet zaharat; HF - hipercolesterolemie familială; LDL-c - LDL colesterol; RFGe - rata de filtrare glomerulară estimată; TA - tensiune arterială

Adaptat după:

1. Mach F, Baigent, C, Catapano, AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*:* The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal 2020; (41): 1: 111-188.

2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 2013; 34 (45): 3478-3490.

Ghid de management al diabetului zaharat elaborat de către
Societatea Română de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice
Preşedinte: Prof. univ. dr. Romulus Timar
Şi

Federaţia Română de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice
Preşedinte: Prof. univ. dr. Gabriela Roman
Consultant ştiinţific: Prof. univ. dr. Maria Moţa

Autori

Conf. univ. dr. Lidia Arhire
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Grigore T. Popa", Clinica de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe "Sf. Spiridon", Iaşi

Prof. univ. dr. Cornelia Bala
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu", Centrul de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă, Cluj-Napoca

Conf. univ. dr. Eosefina Gina Botnariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Grigore T. Popa", Clinica de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe "Sf. Spiridon", Iaşi

Dr. Anca Cerghizan
Centrul de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă, Cluj-Napoca

Conf. univ. dr. Simona Cernea.
Universitatea de Medicină, Farmacie, Ştiinţe şi Tehnologie "George Emil Palade", Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă, Târgu Mureş

Asist. univ. dr. Vlad Chirilă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila", Bucureşti

Drd. Andrada Coşoreanu
Spitalul Clinic "Nicolae Malaxa", Bucureşti

Prof. univ. dr. Doina Catrinoiu
Universitatea de Medicină, Universitatea "Ovidius", Clinica Medicală, Spitalul de Urgenţă Constanţa

Asist. univ. dr. Laura Gaiţă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş", Timişoara

Prof. univ. dr. Mariana Graur
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Grigore T. Popa", Iaşi

Prof. univ. dr. Cristian Guja
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila", Secţia Clinică de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice I, Institutul Naţional de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice "Prof. Dr. N. C. Paulescu", Bucureşti

Conf. univ. dr. Cristina-Mihaela Lăcătuşu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Grigore T. Popa", Clinica de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe "Sf. Spiridon", Iaşi

Conf. univ. dr. Bogdan Mihai
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Grigore T. Popa", Clinica de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe "Sf. Spiridon", Iaşi

Conf. univ. dr. Laura Mihalache
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Grigore T. Popa", Clinica de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe "Sf. Spiridon", Iaşi

Prof. univ. dr. Maria Moţa
Universitatea de Medicină şi Farmacie, Craiova
Preşedinte Societatea Română de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, 2012 - 2015

Conf. univ. dr. Mircea Munteanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş", Clinica Medicină Internă III - Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Pius Brînzeu", Timişoara

Asist. univ. dr. Andra Nica
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila", Spitalul Clinic "Nicolae Malaxa", Bucureşti

Conf. univ. dr. Anca Pantea-Stoian
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila", Institutul Naţional de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice "Prof. Dr. N. C. Paulescu", Bucureşti

Şef lucrări univ. dr. Corina Paul
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş", Clinica II Pediatrie "Bega", Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Pius Brînzeu", Timişoara

Conf. univ. dr. Simona Georgiana Popa
Universitatea de Medicină şi Farmacie, Clinica de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă, Craiova

Şef lucrări univ. dr. Simona Popescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş", Clinica Medicină Internă III - Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Pius Brînzeu", Timişoara

Prof. univ. dr. Gabriela Radulian
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila", Secţia Clinică de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice II, Institutul Naţional de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice "Prof. Dr. N. C. Paulescu", Bucureşti

Prof. univ. dr. Gabriela Roman
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu", Centrul de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă, Cluj-Napoca

Şef lucrări univ. dr. Emilia Rusu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila", Spitalul Clinic "Nicolae Malaxa", Bucureşti

Prof. univ. dr. Cristian Serafinceanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila", Institutul Naţional de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice "Prof. Dr. N. C. Paulescu", Bucureşti
Preşedinte Societatea Română de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, 2015 - 2018

Prof. univ. dr. Romulus Timar
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş", Clinica Medicină Internă III - Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Pius Brînzeu", Timişoara
Preşedinte Societatea Română de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, 2018 - 2021

Drd. dr. Claudia Ţopea
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila", Spitalul Clinic "Nicolae Malaxa", Bucureşti

Prof. univ. dr. Iulian Velea
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş", Clinica II Pediatrie "Bega", Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Pius Brînzeu", Timişoara

Prof. univ. dr. Adrian Vlad
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş", Clinica Medicină Internă III - Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Pius Brînzeu", Timişoara

Şef lucrări univ. dr. Mihaela Vladu
Universitatea de Medicină şi Farmacie, Clinica de Endocrinologie/Diabet, Spitalul Municipal Filantropia, Craiova