

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

***STUDIUL MORTALITĂȚII LA PACIENȚII  
CU DIABET ZAHARAT***

**REZUMAT**

**COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:  
PROF. DR. CONSTANTIN IONESCU-TÎRGOVIȘTE**

**DOCTORAND:  
DR. SORIN IOACĂRĂ**

**BUCUREȘTI 2007**

# CUPRINS

<b>1. INTRODUCERE</b> .....	1
<b>2. SINTEZA REZULTATELOR DIN PARTEA SPECIALĂ</b> .....	2
<b>2.1 Distribuția subiecților pe tipuri de diabet și sex</b> .....	2
<b>2.2 Vârsta la debut</b> .....	3
<b>2.3 Durata de evoluție la deces</b> .....	4
<b>2.4 Vârsta la deces</b> .....	5
<b>2.5 Principalele cauze de deces</b> .....	9
<b>2.6 Rata mortalității la subiecții cu DZ</b> .....	11
<b>2.7 Riscul relativ de deces comparativ cu lotul martor</b> .....	13
<b>2.8 Analiza sezonității</b> .....	14
<b>2.9 Menționarea diabetului ca și cauză de deces la subiecții cu DZ</b> .....	15
<b>2.10 Reducerea speranței de viață la subiecții cu diabet zaharat</b> .....	16
<b>2.11 Analiza prin regresie Cox a principalilor factori de risc ai mortalității</b> .....	17
<b>3. CONCLUZII GENERALE</b> .....	19
<b>4. BIBLIOGRAFIE</b> .....	21

## 1. INTRODUCERE

Diabetul zaharat (DZ) ar putea fi definit ca *un sindrom eterogen, caracterizat printr-o tulburare complexă în reglarea metabolismului energetic al organismului, care afectează deopotrivă utilizarea glucidelor, lipidelor și proteinelor, precum și celelalte metabolisme* [7].

Diabetul zaharat este o problemă extrem de importantă de sănătate publică atât pe plan mondial, cât și în România, prin prevalența mare și în creștere explozivă pe care o are, prin complicațiile grave pe care le determină și nu în ultimul rând prin costurile sociale extrem de mari pe care le induce.

Studiul mortalității pacienților cu diabet zaharat prezentat în cadrul tezei de doctorat cuprinde o parte generală în care sunt prezentate principalele aspecte ale bolii pe plan internațional, dar și național și o parte specială, în care sunt prezentate rezultatele unor studii originale efectuate de autor în domeniul mortalității.

**Diabetul zaharat de tip 1** reprezintă 5-10% din totalul cazurilor de diabet. În momentul apariției clinice a bolii aproape toată populația celulelor  $\beta$  din pancreas a fost distrusă. Distrugerea acestor celule este strict selectivă, în sensul că celelalte tipuri de celule prezente în insulele Langerhans nu sunt afectate. În cea mai mare parte a cazurilor acest proces este mediat imun, însă în unele cazuri nu se poate evidenția autoimunitatea  $\beta$ -celulară, iar etiologia diabetului este declarată idiopatică.

**Diabetul zaharat de tip 2** reprezintă 90-95% din totalul cazurilor de diabet. Dintre aceștia, aproximativ 10% sunt cazuri de diabet autoimun cu debut tardiv (LADA – *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) [14], 5% sunt forme de diabet moștenite autozomal dominant (MODY – *Maturity Onset Diabetes of Youth*), 1% sunt forme rare de diabet rezultat prin mutații specifice ale receptorului de insulină sau în căile secundare de semnalizare, iar restul de 85% reprezintă DZ tip 2 propriu-zis [14]. DZ tip 2 este un sindrom eterogen a cărui etiopatogenie implică atât factori genetici, cât și de mediu, ale cărui mecanisme intime moleculare nu sunt încă elucidate [3, 4]. Se admite existența a două defecte metabolice majore: a) deficitul de secreție  $\beta$ -celulară; și b) rezistența țesuturilor țintă la acțiunea insulinei.

**Diabetul zaharat secundar** sau altfel denumit alte tipuri specifice de diabet reunește un grup heterogen de afecțiuni, care au în comun prezența unei explicații relativ clare pentru apariția diabetului. Sunt cuprinse aici defectele genetice ale funcției  $\beta$  celulare, defectele genetice în acțiunea insulinei, afecțiunile pancreasului exocrin, diverse boli endocrine, forme induse prin agenți chimici și farmacologici, infecții virale, formele neobișnuite de diabet mediat imun și sindroame genetice asociate uneori cu diabetul zaharat.

**Diabetul gestațional** reprezintă „*orice grad de intoleranță la glucide, cu debut sau primă recunoaștere în timpul sarcinii*”, indiferent de evoluția postpartum sau de tratamentul

necesar pentru echilibrare. În mod normal secreția de insulină crește treptat pe parcursul sarcinii ajungând la valori de aproximativ două ori mai mari decât înaintea sarcinii [8]. Există și o creștere (normală) a raportului proinsulină / insulină. La femeile ce dezvoltă diabet gestațional se observă un deficit de creștere a secreției de insulină și o creștere exagerată a raportului proinsulină / insulină (care revine foarte greu sau deloc la valorile normale postpartum) [7]. Creșterea secreției de insulină este menită să contracareze scăderea de aproximativ 50-70% a insulinosensibilității [2]. Insulinorezistența își are sediul în domeniul postreceptor [9]. Femeile cu diabet gestațional vor avea un index de dispoziție mai mic față de gravidele normale.

Potrivit raportului OMS din 2003, de la Geneva, letalitatea prin diabet la nivelul întregului glob în anul 2002 a fost de 1,7% din totalul deceselor, ceea ce corespunde la 987000 decese în întreaga lume [13]. Aceste date se referă la diabetul notat ca și cauză principală de deces pe certificatul de deces.

DZ este menționat ca și cauză de deces la doar 39% din pacienții cu diabet zaharat [11, 12] cauza reală, adică diabetul, cade pe ultimul plan, trecând în frunte complicația acută cardiovasculară.

Pacienții cu diabet zaharat au un risc crescut al mortalității generale, apreciat la 3,8 comparativ cu populația generală [1]. Riscul relativ de mortalitate este de 7,1 la pacienții tineri și scade cu vârsta, peste 80 de ani supraviețuirea fiind similară cu cea a populației generale.

Creșterea riscului relativ de deces prin boli cardiovasculare este mai mare la femeile cu diabet comparativ cu bărbații cu diabet, acestea pierzând protecția cardiovasculară, care se întâlnește în general la femeile din populația generală [6, 10].

## **2. SINTEZA REZULTATELOR DIN PARTEA SPECIALĂ**

### **2.1 Distribuția subiecților pe tipuri de diabet și sex**

În cadrul tezei de doctorat au fost analizați **39470** subiecți cu diabet zaharat, 18885 (47,9%) bărbați și 20585 (52,1%) femei. Dintre aceștia, **13710** subiecți, 7040 (51,3%) bărbați și 6670 (48,7%) femei reprezintă lotul de decedați în perioada 1943-2000 și au fost analizați **retrospectiv**, iar restul de **25760** subiecți, 11845 (45,98%) bărbați și 13915 (54,02%) femei reprezintă subiecții care și-au ridicat medicația antidiabetică din București cel puțin o dată în cursul anului 2001 și au fost urmăriți **prospectiv** până la data de 31.12.2004 sau deces.

Dintre cele **13710** decese din perioada 1943-2000, **3355** (24,5%) aveau **DZ insulinotratat primar**, **9698** (70,7%) **DZ tip 2 noninsulinonecesitant** și **657** (4,8%) **DZ tip 2 insulinonecesitant**.

Din cei **25760** subiecți analizați prospectiv, **3101** (12,04%) aveau **T1DM**, **16941** (65,76%) T2DM tratat cu ADO (**T2DMo**) și **5718** (22,2%) T2DM insulinonecesitant (**T2DMi**). În lotul analizat prospectiv nu au fost cazuri cu T2DM tratat doar cu dietă.

## 2.2 Vârsta la debut

La subiecții cu **DZ insulinotratat primar vârsta la debut** a scăzut semnificativ în perioada 1943-2000, de la **51,7±12,7** ani în perioada 1943-1960, la **49,4±12,4** ani în 1961-1980 ( $p<0,01$ ) și **40,8±13,5** ani în 1981-2000 ( $p<0,01$  față de 1961-1980).

La momentul includerii în studiu, subiecții cu **T1DM** din lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004 aveau o vârstă medie de **50,27±17,97** ani (2,23 – 95,46 ani), cu o **vârstă medie la debut de 38,8±17,29** ani (1,07-89,21 ani) și o durată medie de evoluție a bolii de **11,47±9,17** ani (0-54,2 ani).

Scăderea vârstei la debut în **DZ insulinotratat primar** din perioada 1943-2000 și mai departe la corespondentul lui actual T1DM din perioada 2001-2004 ar putea fi explicată prin creșterea preciziei de diagnostic a tipului de diabet, astfel încât o proporție mai mare de subiecți cu T2DM insulinonecesitant nu mai sunt catalogați în mod greșit ca T1DM. O altă explicație ar putea fi reprezentată de creșterea gradului de penetrabilitate a genelor de risc diabetogen (au o prevalență mică în țara noastră), care datorită modificărilor importante în factorii de mediu ajung să se exprime fenotipic prin declanșarea ceva mai precoce a procesului diabetogen, care duce în final la apariția T1DM.

În lotul cu decedați din perioada 1943-2000, la subiecții cu **DZ tip 2 noninsulinonecesitant vârsta medie la debut a crescut** inițial semnificativ, de la **58,3±9,1** ani în perioada 1943-1960, la **60,4±9,7** ani în 1961-1980 ( $p<0,01$ ), fără o modificare semnificativă în următoarea perioadă (**60,6±10,3** ani în 1981-2000,  $p>0,05$  față de 1961-1980).

La momentul includerii în studiu, subiecții cu **T2DM tratat cu antidiabetice orale** (ADO) din lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004 aveau vârstă medie de **63,7±10,44** ani (11,28-98,67 ani), cu o **vârstă medie la debut de 58,26±10,15** ani (9,29-94,11 ani) și o durată de evoluție de **5,44±6,31** ani (0-59,06 ani).

Cea mai mare parte a subiecților cu diabet zaharat nou descoperit vor fi tratați inițial cu dieta și ADO. Extinderea alarmantă a factorilor de risc diabetogen, având în centru obezitatea se va asocia foarte probabil în viitor cu o creștere a prevalenței diabetului zaharat în țara noastră și o scădere inevitabilă a vârstei la debut (pentru moment doar schițată de rezultatele studiului de față).

Din păcate, lipsa unui număr suficient de cazuri în lotul cu decedați din perioada 1943-1965, la subiecții cu **DZ tip 2 insulinonecesitant** nu permite analiza mortalității acestor subiecți în această perioadă. La subiecții cu **DZ tip 2 insulinonecesitant**, vârsta la debut nu s-

a modificat semnificativ în perioada 1961-2000 ( $58,1 \pm 10,3$  ani în perioada 1961-1980 față de  $58,6 \pm 10,9$  ani în 1981-2000,  $p > 0,05$ ).

La momentul includerii în studiu, subiecții cu **T2DM insulinonecesitant** din lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004 aveau vârsta medie de  $61,25 \pm 11,09$  ani ( $13,71$ - $98,74$  ani), cu o **vârstă medie la debut de  $53,07 \pm 10,82$  ani** ( $9,51$ - $91,47$  ani) și o durată de evoluție de  $8,18 \pm 7,34$  ani ( $0$ - $49,68$  ani).

Diagnosticarea mai precisă în prezent a subiecților cu diabet zaharat tip 2 insulinonecesitant și înlăturarea notării greșite ca diabet zaharat de tip 1 aduce o creștere substanțială a numărului acestor pacienți în ultimii ani (mai ales în condițiile creșterii indicațiilor de insulinoterapie acolo unde se constată eșecul secundar al ADO), asociată cu o scădere a vârstei la debut. De menționat că un număr semnificativ din acești pacienți ar putea avea diabet zaharat de tip LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*).

### 2.3 Durata de evoluție la deces

În lotul cu decedați din perioada 1943-2000, la subiecții cu **DZ insulinotratat primar durata de evoluție** a crescut semnificativ de la  $7,3 \pm 4,8$  ani în 1943-1960 la  $16,2 \pm 8,4$  ani în 1961-1980 ( $p < 0,01$ ) și  $23,7 \pm 11,6$  ani în 1981-2000 ( $p < 0,01$  față de 1961-1980).

La momentul decesului, subiecții cu **T1DM** din lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004 aveau o **durata medie de evoluție** a bolii de  $15,46 \pm 10,62$  ani, fără diferențe semnificative pe sexe.

Creșterea duratei de evoluție în **DZ insulinotratat primar** din perioada 1943-2000 se poate explica prin îmbunătățirea condițiilor de tratament și urmărire a bolii. Faptul că la subiecții cu T1DM urmăriți în perioada 2001-2004 durata de evoluție la momentul decesului este ceva mai mică, de  $15,46 \pm 10,62$  ani ar putea fi explicată prin durata relativ mică de urmărire prospectivă, în care au decedat mai ales persoanele mai în vârstă. Creșterea duratei de urmărire prospectivă probabil că va fi asociată cu apariția unui număr de decese mai mare din rândul populației „mai tinere”, astfel încât mortalitatea să fie mai degrabă atribuibilă prezenței diabetului și mai puțin unei vârste mai înaintate.

În lotul cu decedați din perioada 1943-2000, la subiecții cu **DZ tip 2 noninsulinonecesitant durata medie de evoluție** a crescut semnificativ de la  $7,7 \pm 5,2$  ani în 1943-1960 la  $9,5 \pm 6,8$  ani în 1961-1980 ( $p < 0,01$ ) și  $11,3 \pm 8,1$  ani în 1981-2000 ( $p < 0,01$  față de 1961-1980).

După ce în perioada 1943-2000 s-a remarcat o creștere a duratei de evoluție la momentul decesului, pentru subiecții cu T2DM tratat cu ADO urmăriți în perioada 2001-2004 s-a înregistrat o **durata medie de evoluție** a bolii de  $9,64 \pm 7,83$  ani, fără diferențe semnificative pe sexe.

Este bine cunoscut faptul că după aproximativ 10 ani de la descoperirea diabetului majoritatea pacienților tratați inițial doar cu ADO vor avea nevoie de insulină pentru

echilibrarea bolii. Subiecții care primesc insulină vor trece din categoria T2DM tratat cu ADO în categoria T2DM insulinonecesitant. Probabilitatea de instituire a insulinoterapiei după eșecul secundar al ADO a crescut semnificativ în ultimii ani, cu efecte benefice asupra supraviețuirii ulterioare cu diabet. În aceste condiții, durata medie de evoluție la momentul decesului la subiecții cu T2DM tratat cu ADO urmăriți în perioada 2001-2004 reflectă supraviețuirea cu diabet a subiecților care au rămas doar pe ADO, fără a fi trecuți pe insulină, în ciuda foarte probabil a unei indicații clare medicale în acest sens.

Din păcate, lipsa unui număr suficient de cazuri în lotul cu decedați din perioada 1943-1965, la subiecții cu **DZ tip 2 insulinonecesitant** nu permite analiza mortalității acestor subiecți în această perioadă. La subiecții cu **DZ tip 2 insulinonecesitant**, durata de evoluție a crescut de la **11,2±8** ani în perioada 1961-1980 la **13±8,2** ani în perioada 1981-2000 ( $p<0,01$ ).

La momentul decesului, subiecții cu **T2DM insulinonecesitant** din lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004 aveau o **durata medie de evoluție** a bolii de **12,54±8,12** ani, fără diferențe semnificative pe sexe.

Creșterea perioadei de urmărire prospectivă a subiecților cu **T2DM insulinonecesitant** (începută în 2001) se va asocia foarte probabil cu o creștere a **duratei medii de evoluție** a bolii la momentul decesului prin creșterea „șansei” persoanelor cu vârste mai tinere incluse în studiu de a deceda.

#### **2.4 Vârsta la deces**

În lotul cu decedați din perioada 1943-2000, la subiecții cu **DZ insulinotratat primar** s-a înregistrat o creștere semnificativă a **vârstei la deces** de la **59±13,3** ani în 1943-1960, la **65,6±11,9** ani în 1961-1980 ( $p<0,01$ ), fără o modificare semnificativă în următoarea perioadă (**64,5±15,4** ani,  $p>0,05$ ).

Îmbunătățirea clară a probabilității de supraviețuire a subiecților cu **DZ insulinotratat primar** de-a lungul celor trei perioade analizate se observă foarte bine în analiza curbelor Kaplan-Meier de supraviețuire (figura 1), diferența dintre cele trei curbe reprezentate grafic fiind înalt semnificativă statistic (Log-Rank  $p<0,01$ ).

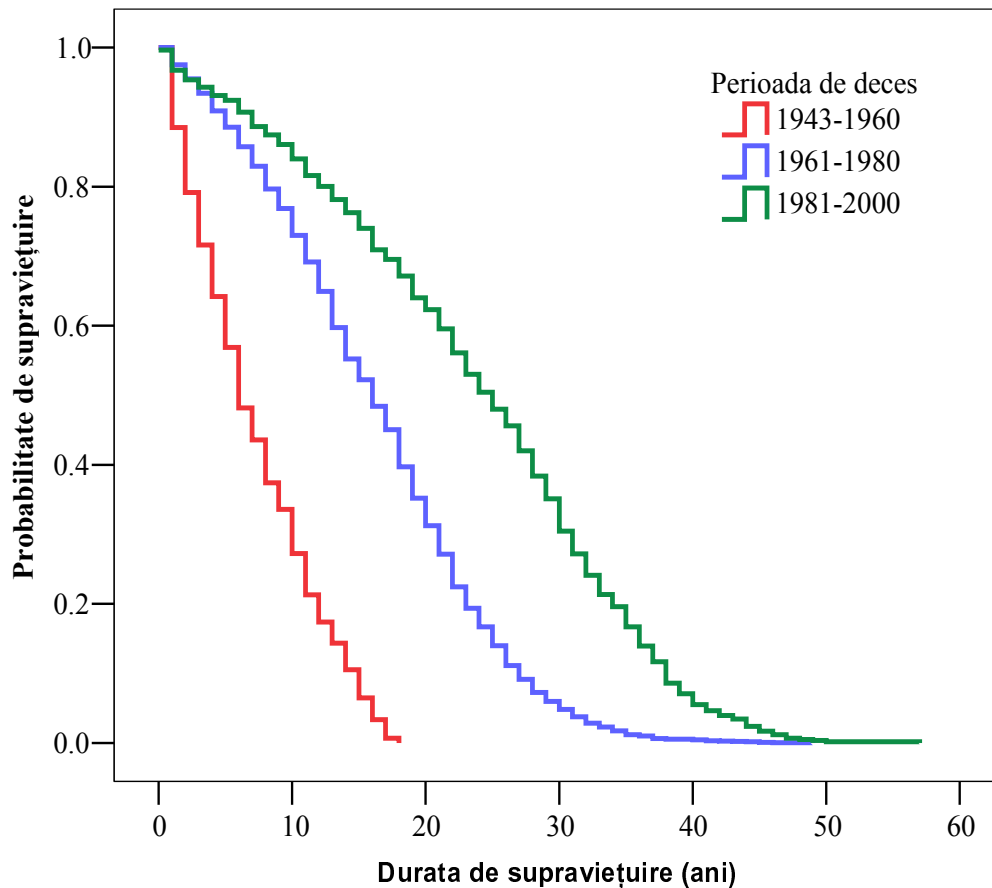


Figura 1. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier la subiecții cu **DZ insulinotratat primar**, în funcție de perioada în care a avut loc decesul.

La momentul decesului, subiecții cu **T1DM** din lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004 aveau o **vârstă medie la deces de  $66,21 \pm 11,9$  ani**, femeile având o vârstă la deces semnificativ mai mare decât bărbații ( $68,69 \pm 11,15$  ani la femei față de  $63,63 \pm 12,14$  ani la bărbați,  $p < 0,01$ ).

Chiar dacă vârsta medie la debut a scăzut în ultimii 60 de ani, creșterea duratei de evoluție cu diabet face ca vârsta medie la deces să fie în creștere. Principala explicație a creșterii vârstei la deces este reprezentată de îmbunătățirea tratamentului bolii, cu apariția unor noi tipuri de insulină cu absorbție modificată, o educație superioară a pacienților și nu în ultimul rând prezența automonitorizării glicemice la domiciliu.

În lotul cu decedați din perioada 1943-2000, la subiecții cu **DZ tip 2 noninsulinonecesitant** s-a înregistrat o **creștere** semnificativă a **vârstei medii la deces** de la  **$66 \pm 9,8$  ani** în 1943-1960, la  **$70 \pm 9,3$  ani** în 1961-1980 ( $p < 0,01$ ) și  **$71,9 \pm 9,7$  ani** în perioada 1981-2000 ( $p < 0,01$  față de 1961-1980).

În figura 2 sunt prezentate curbele de supraviețuire Kaplan-Meier ale subiecților cu **DZ tip 2 noninsulinonecesitant** în funcție de perioada în care a avut loc decesul. Se observă o îmbunătățire *per ansamblu* a supraviețuirii de-a lungul celor trei perioade analizate (Log-Rank  $p < 0,01$ ).

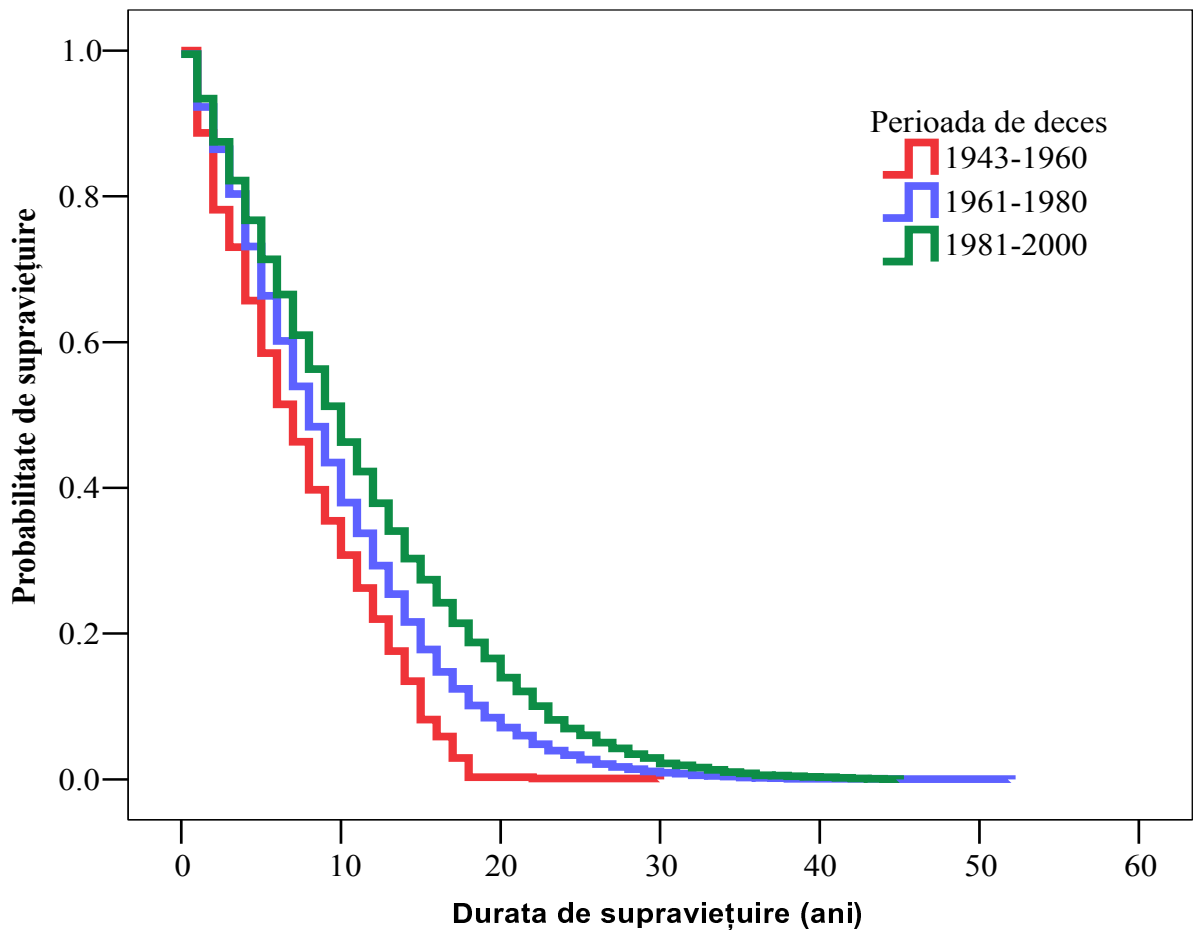


Figura 2. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier la subiecții cu **DZ tip 2 noninsulinonecesitant**, în funcție de perioada în care a avut loc decesul.

La momentul decesului, subiecții cu **T2DM tratat cu ADO** din lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004 aveau o **vârstă medie la deces de  $72,29 \pm 8,87$  ani**, femeile având o vârstă la deces semnificativ mai mare decât bărbații ( $73,37 \pm 8,52$  ani la femei față de  $71,35 \pm 9,06$  ani la bărbați,  $p < 0,01$ ).

Creșterea vârstei la deces exprimă îmbunătățirea globală a gradului de îngrijire a acestor pacienți, cu mențiunea că în cazul subiecților urmăriți prospectiv în perioada 2001-2004, ea se datorează unei vârste mai înaintate la includerea în studiu a subiecților care au decedat comparativ cu „supraviețuitorii”, fapt explicat parțial de durata de urmărire relativ mică.

Din păcate, lipsa unui număr suficient de cazuri în lotul cu decedați din perioada 1943-1965, la subiecții cu **DZ tip 2 insulinonecesitant** nu permite analiza mortalității acestor subiecți în această perioadă. La subiecții cu **DZ tip 2 insulinonecesitant**, **vârsta la deces** a crescut semnificativ, de la  $69,3 \pm 9,1$  ani în perioada 1961-1980 la  $71,6 \pm 9$  ani în perioada 1981-2000 ( $p < 0,01$ ). În figura 3 sunt prezentate curbele de supraviețuire Kaplan-Meier ale subiecților cu **DZ tip 2 insulinonecesitant**, în funcție de perioada în care a avut loc decesul. Se observă o îmbunătățire a supraviețuirii în perioada 1981-2000 comparativ cu 1961-1980 (Log-Rank  $p < 0,05$ ).

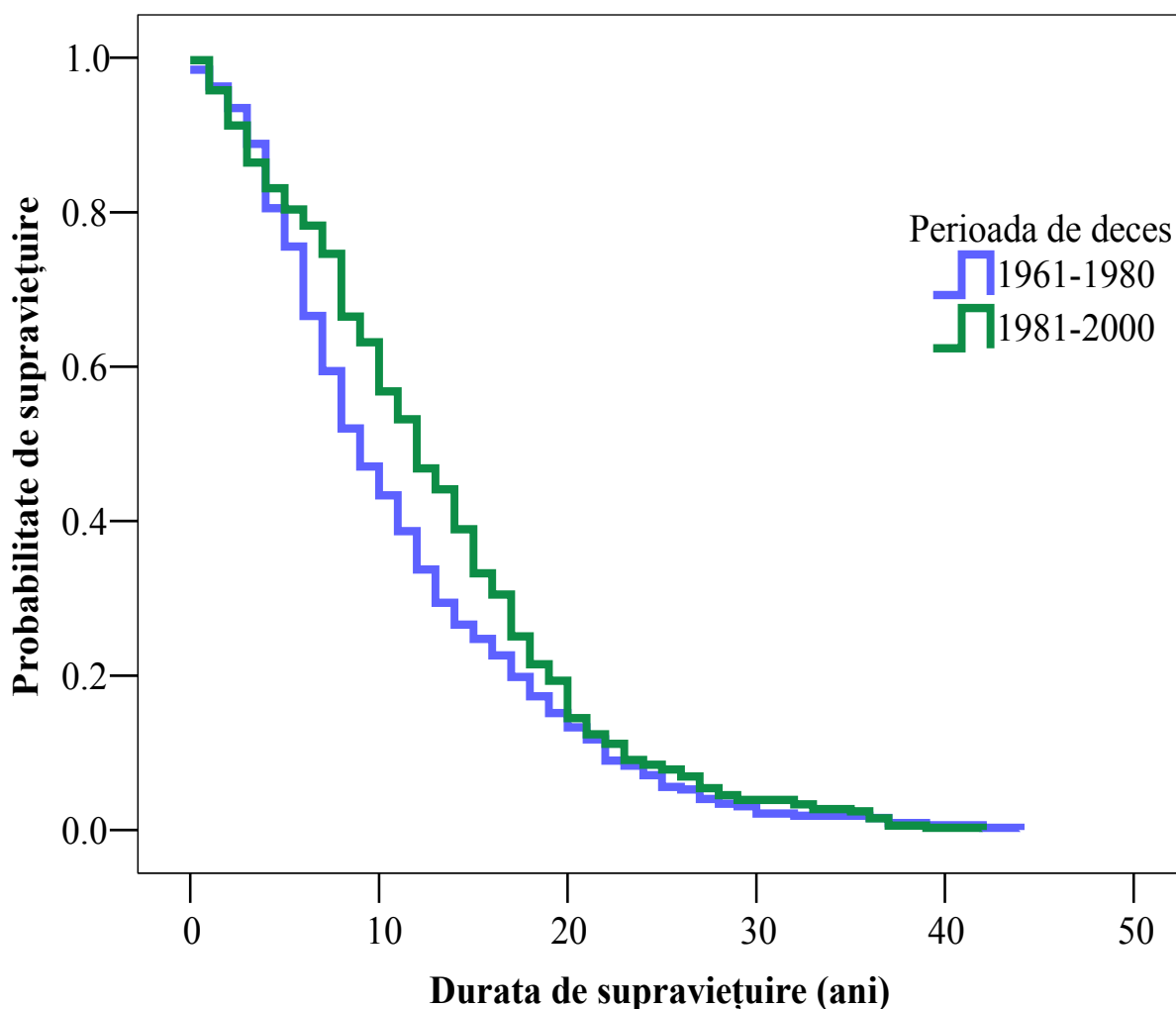


Figura 3. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier la subiecții cu **DZ tip 2 insulinonecesitant**, în funcție de perioada în care a avut loc decesul.

Subiecții cu **T2DM insulinonecesitant** din lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004 au avut o vârstă medie la deces de **69,69±9,13** ani, femeile având o vârstă la deces semnificativ mai mare comparativ cu bărbații (70,75±8,56 ani la femei față de 68,42±9,62 ani la bărbați,  $p<0,01$ ).

În interpretarea vârstei la deces a pacienților cu T2DM insulinonecesitant trebuie să se țină seamă că această categorie de pacienți este heterogenă. O parte sunt pacienții care sunt trecuți pe insulină ca urmare a eșecului terapiei cu ADO după un număr mare de ani (de exemplu 10 ani), care au tendința de a „ridica” durata medie de evoluție. O altă categorie este reprezentată de subiecții depistați tardiv cu diabet, de obicei cu ocazia apariției unei complicații a diabetului, care au o rezervă pancreatică redusă și sunt trecuți pe tratamentul cu insulină de necesitate după un interval foarte mic după depistare, uneori chiar de la debut. Această ultimă categorie de subiecți au tendința de a „scădea” vârsta medie la deces.

## 2.5 Principalele cauze de deces

La subiecții cu **DZ insulinotratat primar**, creșterea duratei de supraviețuire și a vârstei la deces în perioada analizată a dus la o creștere a procentului de decese prin boală cardiovasculară (fără AVC) de 1,65 ori în perioada 1981-2000 față de 1943-1961. În același timp, bolile infecțioase au scăzut ca importanță de 2,3 ori, ca o reflectare a îmbunătățirii tratamentului medical, în special prin introducerea antibioterapiei. Principalele cauze de deces ale subiecților cu **DZ insulinotratat primar**, decedați în perioada 1981-2000 au fost următoarele: boli cardiovasculare (fără AVC) – 37,2%, accidente vasculare cerebrale – 13,5%, insuficiență renală cronică – 11,1%, boli infecțioase – 9%, diabet – 9%, boli digestive – 6,8%, neoplazii – 6,5%, coma diabetică – 2,1% și altele – 4,8%.

Principalele cauze de deces la subiecții cu **T1DM** din lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004 au fost următoarele: bolile sistemului circulator (52,93%) – dintre care 22,20% boala cardiacă ischemică și 17,56% bolile cerebrovasculare –, urmate de tumori (13,17%), diabet zaharat (13,17%), bolile aparatului digestiv (10,98%), bolile aparatului respirator (3,17%), bolile aparatului urinar (4,88%) – dintre care 3,66% insuficiența renală cronică –, boli infecțioase și parazitare (0,49%) - dintre care toate prin tuberculoză – și altele (1,22%).

La subiecții cu **DZ tip 2 noninsulinonecesitant**, decedați în perioada 1943-2000, se observă o creștere a procentului de decese prin boală cardiovasculară (fără AVC), asociată cu o scădere importantă a infecțiilor de-a lungul celor trei perioade analizate. Principalele cauze de deces ale subiecților cu **DZ tip 2 noninsulinonecesitant**, decedați în perioada 1981-2000 au fost următoarele: boli cardiovasculare (fără AVC) – 53,8%, accidente vasculare cerebrale – 14,4%, neoplazii – 9%, boli digestive – 6,3%, diabet – 5,3%, insuficiență renală cronică – 4,6%, boli infecțioase – 2,7%, coma diabetică – 2,2% și altele – 1,7%.

Principalele cauze de deces la subiecții cu **T2DM tratat doar cu ADO** din lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004 au fost următoarele: bolile sistemului circulator (62,51%) – dintre care 27,92% boala cardiacă ischemică și 19,54% bolile cerebrovasculare –, urmate de tumori (16,67%), diabet zaharat (6,41%), bolile aparatului digestiv (5,33%), bolile aparatului respirator (4,98%), bolile aparatului urinar (1,48%) – dintre care 0,89% insuficiența renală cronică –, boli infecțioase și parazitare (0,30%) - dintre care 0,25% prin tuberculoză – și altele (2,32%).

Principalele cauze de deces ale subiecților cu **DZ tip 2 insulinonecesitant**, decedați în perioada 1981-2000 au fost următoarele: boli cardiovasculare (fără AVC) – 52,4%, accidente vasculare cerebrale – 16%, diabet – 7,5%, boli digestive – 7,1%, insuficiență renală cronică – 6,1%, neoplazii – 4,7%, coma diabetică – 4,2%, boli infecțioase – 1,4% și altele – 0,6%.

Principalele cauze de deces la subiecții cu **T2DM insulinonecesitant**, din lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004 au fost următoarele: bolile sistemului circulator (54,90%) – dintre care 25,73% boala cardiacă ischemică și 16,94% bolile cerebrovasculare –, urmate de

tumori (18,98%), diabet zaharat (10,19%), bolile aparatului digestiv (9,30%), bolile aparatului respirator (3,31%), bolile aparatului urinar (0,76%) – dintre care 0,51% insuficiența renală cronică –, boli infecțioase și parazitare (0,64%) - dintre care 0,38% prin tuberculoză – și altele (1,91%).

Procentul bolilor cardiovasculare ca și cauză de deces la subiecții cu T2DMo este semnificativ mai mare ( $p<0,01$ ) comparativ cu T2DMi sau T1DM. Acest fapt se poate datora parțial vârstei la deces semnificativ mai mari ( $p<0,01$ ) la subiecții cu T2DMo ( $72,29\pm 8,87$  ani) comparativ cu T2DMi ( $69,69\pm 9,13$  ani) sau T1DM ( $66,21\pm 11,9$  ani). Totuși, vârsta la deces semnificativ mai mare în T2DMi comparativ cu T1DM ( $p<0,01$ ) nu se asociază cu un procent semnificativ statistic mai mare al deceselor prin boli cardiovasculare în T2DMi comparativ cu T1DM, tabelul 1.

Prezența insulino-terapiei (T1DM sau T2DMi) se asociază cu un procent semnificativ mai mare ( $p<0,01$ ) al diabetului zaharat și al bolilor aparatului digestiv, ca și cauze de deces, comparativ cu subiecții în tratament doar cu antidiabetice orale (T2DMo) – tabelul 1.

Tabelul 1  
Distribuția principalelor cauze de deces, în funcție de tipul de diabet

Cauza de deces	Coduri ICD10	Procent de decese		
		T2DMo N=2027	T2DMi N=785	T1DM N=410
<b>Boli ale sistemului circulator</b>	<b>I00-I99</b>	<b>62,51%</b>	<b>54,90%</b>	<b>52,93%</b>
- Boala ischemică a inimii	I20-I25	27,92%	25,73%	22,20%
- Boli cerebrovasculare	I60-I67	19,54%	16,94%	17,56%
Diabet zaharat	E10-E14	6,41%	10,19%	13,17%
Tumori	C00-D48	16,67%	18,98%	13,17%
Boli ale aparatului digestiv	K00-K93	5,33%	9,30%	10,98%
Boli ale aparatului urinar	N00-N39	1,48%	0,76%	4,88%
- Insuficiența renală cronică	N18	0,89%	0,51%	3,66%
Boli ale aparatului respirator	J00-J98	4,98%	3,31%	3,17%
Boli infecțioase și parazitare	A00-B99	0,30%	0,64%	0,49%
- Tuberculoza	A15-A19	0,25%	0,38%	0,49%
Altele	-	2,32%	1,91%	1,22%

N – număr de cazuri; ICD10 – Clasificarea internațională a maladiilor, versiunea 10

În figura 4 sunt prezentate principalele cauze de deces la subiecții cu DZ analizați, în funcție de tipul de diabet.

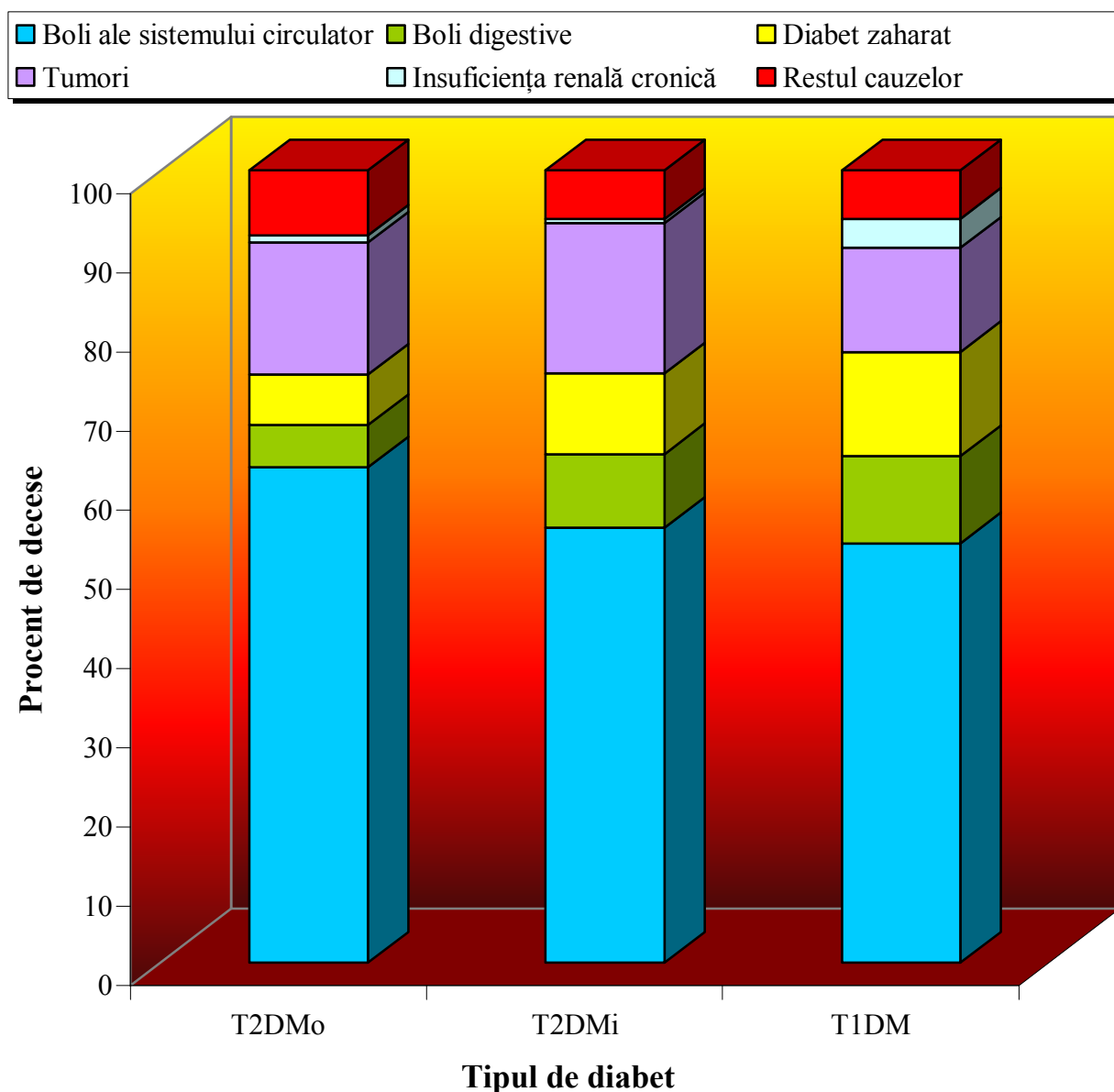


Figura 4. Principalele cauze de deces la subiecții cu DZ, în funcție de tipul de diabet

### 2.6 Rata mortalității la subiecții cu DZ

Diferitele tipuri de rate ale mortalității la subiecții cu diabet zaharat au putut fi evaluate doar în cadrul lotului analizat prospectiv, în perioada 2001-2004 și doar pentru grupele de vârstă începând cu 30 ani.

În figura 4 sunt prezentate ratele medii ale mortalității, pe grupe de vârstă și sex, în funcție de tipul de diabet. *Per ansamblu*, ratele mortalității pe grupe de vârstă și sex în T2DMi se află între cele din T2DMo (mai mici) și cele din T1DM (mai mari). Aceasta sugerează existența unui gradient al intensității mortalității ce pornește de la T2DMo crește la T2DMi și apoi la T1DM (figura 5).

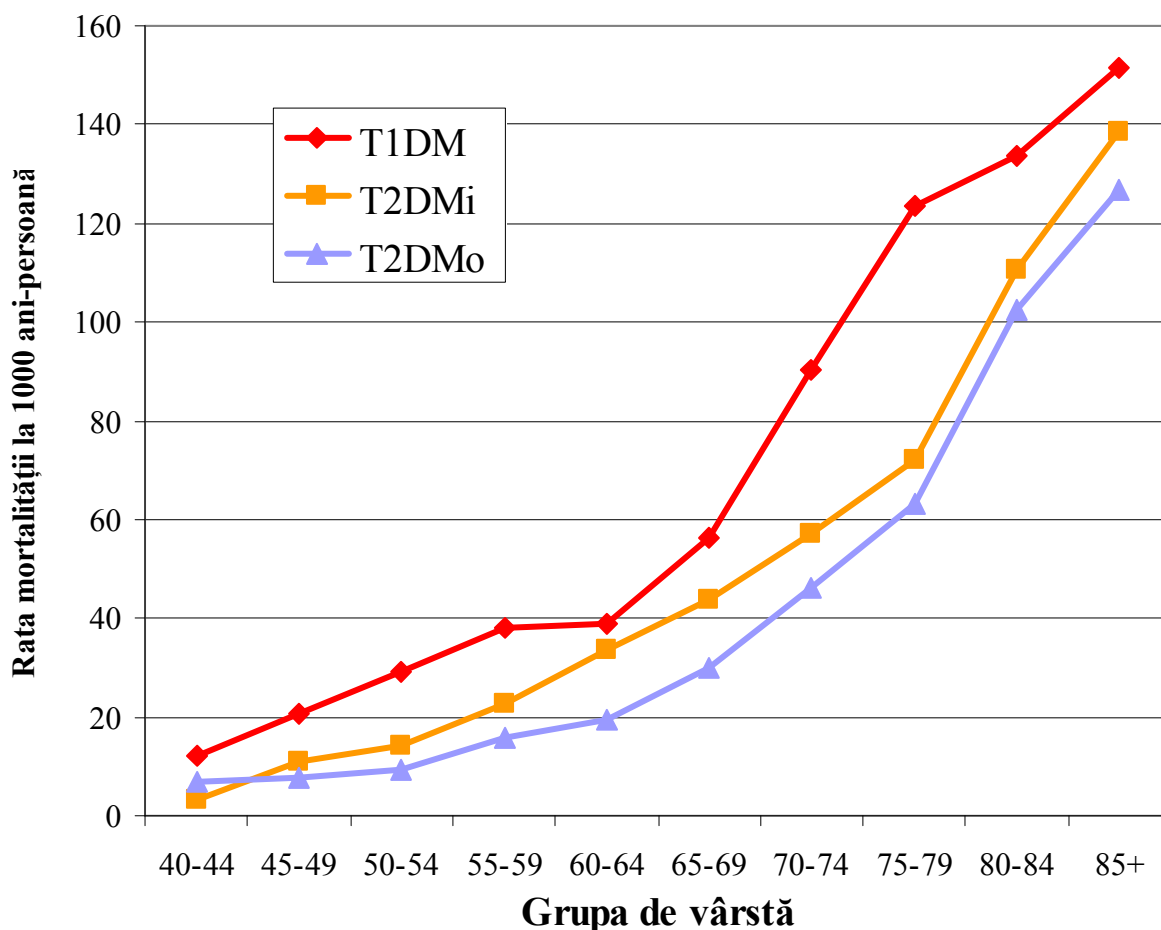


Figura 5. Evoluția ratei mortalității la 1000 ani-persoană pe grupe de vârstă, în funcție de tipul de diabet

În T2DMo, rata mortalității la 1000 ani persoane la grupa 40+ ani a crescut de la 27,32% la subiecții cu < 1 an de evoluție la includerea în studiu, la 29,72% la cei cu 1-9 ani de evoluție și 58,24% la cei cu  $\geq 10$  ani de evoluție la includerea în studiu (figura 6). La subiecții cu T2DMo cu vârsta  $\geq 40$  ani, rata standardizată a mortalității a fost de 22,56%, pe sexe ea fiind de 27,07% la bărbați și 18,61% la femei.

În T2DMi, rata mortalității la 1000 ani persoane la grupa 40+ ani scade ușor de la 33,19% la subiecții cu < 1 an de evoluție la includerea în studiu, la 32,01% la cei cu 1-9 ani de evoluție și crește la 52,73% la cei cu  $\geq 10$  ani de evoluție la includerea în studiu (figura 6). La subiecții cu T2DMi cu vârsta  $\geq 40$  ani, rata standardizată a mortalității a fost de 28,92%, pe sexe ea fiind de 33,64% la bărbați și 25,41% la femei.

În T1DM, rata mortalității la 1000 ani persoane la grupa 40+ ani (similar cu grupa 30+) este de 79,24% la subiecții cu < 1 an de evoluție la includerea în studiu, 39,97% la cei cu 1-9 ani de evoluție și 53,61% la cei cu  $\geq 10$  ani de evoluție la includerea în studiu (figura 6). La subiecții cu T1DM cu vârsta  $\geq 30$  ani, rata standardizată a mortalității a fost de 35,04%, pe sexe ea fiind de 41,76% la bărbați și 29,92% la femei. La subiecții cu T1DM cu vârsta  $\geq 40$  ani, rata standardizată a mortalității a fost de 43,91%, pe sexe ea fiind de 52,71% la bărbați și 37,28% la femei.

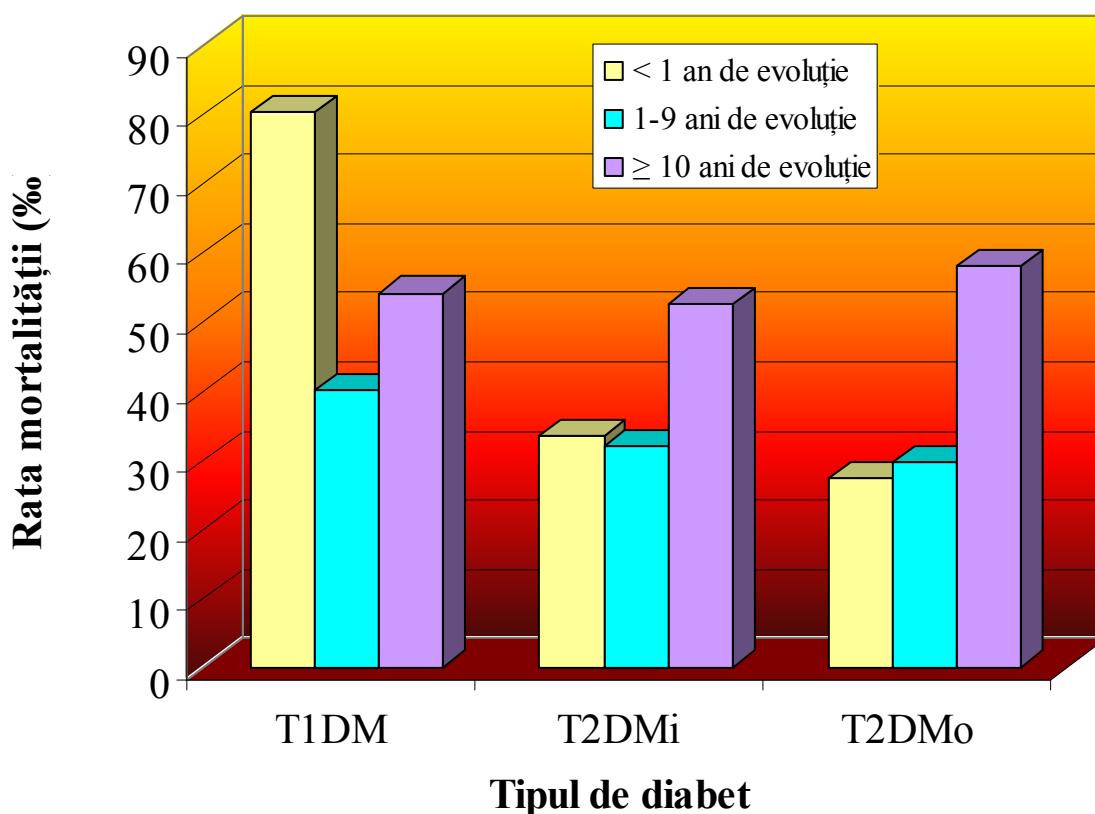


Figura 6. Rata mortalității la 1000 ani-persoană la grupa de vârstă 40+ ani, în funcție de tipul de diabet și durata de evoluție a bolii la includerea în studiu.

### 2.7 Riscul relativ de deces comparativ cu lotul martor

Riscul relativ (RR) de deces comparativ cu populația generală / lotul martor la subiecții cu diabet zaharat a putut fi evaluat doar în cadrul lotului analizat prospectiv, în perioada 2001-2004 și doar pentru grupele de vârstă începând cu 30 ani.

RR de deces față de lotul martor la subiecții cu DZ din lotul analizat prospectiv, în perioada 2001-2004, cu vârsta  $\geq 30$  ani, ajustat pentru vârstă, a fost de 1,31 (CI 95% 1,27-1,36,  $p < 0,01$ ); el a fost mai mare la femei, de 1,41 (CI 95% 1,34-1,48,  $p < 0,01$ ), comparativ cu bărbații – 1,19 (CI 95% 1,13-1,25,  $p < 0,01$ ).

Spre deosebire de ratele mortalității, care sunt mai mari la bărbați comparativ cu femeile, RR de deces față de lotul martor este mai mare la sexul feminin comparativ cu bărbații, pentru toate grupele de vârstă analizate. Cu alte cuvinte, bărbații se îmbolnăvesc de diabet ceva mai repede comparativ cu femeile, dar odată apărută boala femeile își pierd considerabil din avantajul conferit de sex în privința mortalității.

RR de deces comparativ cu lotul martor, la grupa de vârstă 40+ ani, ajustat pentru vârstă este în T1DM de 2,34 (CI 95% 2,13-2,57,  $p < 0,01$ ), în T2DMo de 1,14 (CI 95% 1,09-1,19,  $p < 0,01$ ), iar în T2DMi de 1,52 (CI 95% 1,42-1,63,  $p < 0,01$ ).

Spre deosebire de T1DM și T2DMi, la subiecții cu T2DMo la grupa de vârstă 85+ ani diabetul se manifestă ca un factor protector pentru mortalitate. RR de deces la acești subiecți este subunitar, de 0,67 (CI 95% 0,56-0,8,  $p < 0,01$ ); RR la bărbați este de 0,58 (CI 95% 0,43-

0,77,  $p < 0,01$ ), iar la femei de 0,74 (CI 95% 0,58-0,93,  $p < 0,01$ ). Faptul că subiecții cu diabet în grupa 85+ ani au o mortalitate mai mică față de lotul martor ar putea fi explicat de îngrijirea medicală posibil mai bună pe care o au aceștia, în general ei făcând mai multe vizite pe an la medic pentru reevaluarea tratamentului antidiabetic, dar și cardiovascular, comparativ cu populația generală. La aceste vârste înaintate adevăratul „ucigaș” este boala cardiovasculară și nu diabetul (deși există o netă legătură între cele două), iar o îngrijire superioară a bolii cardiovasculare se poate traduce în câștigul unor ani suplimentari de viață, chiar în condițiile unui control ceva mai „relaxat” al diabetului.

## 2.8 Analiza sezonality

Sezonalitya mortalității la subiecții cu diabet zaharat a putut fi evaluat doar în cadrul lotului analizat prospectiv, în perioada 2001-2004. La subiecții cu DZ din lotul investigat, decesele survenite în cursul urmăririi prospective sunt relativ egal distribuite pe cele patru anotimpuri ale anului. Cel mai mare procent de decese se înregistrează toamna (27,34%), semnificativ mai mare față de oricare alt anotimp ( $p < 0,05$ ).

În figura 7 este prezentată distribuția deceselor în funcție de tipul de diabet și luna decesului. Indiferent de tipul de diabet, se poate remarca o creștere a procentului de decese de la luna august la luna decembrie. Acest interval de luni este precedat de un procent ceva mai ridicat de decese în luna iulie și urmat de un procent mai mic în luna ianuarie.

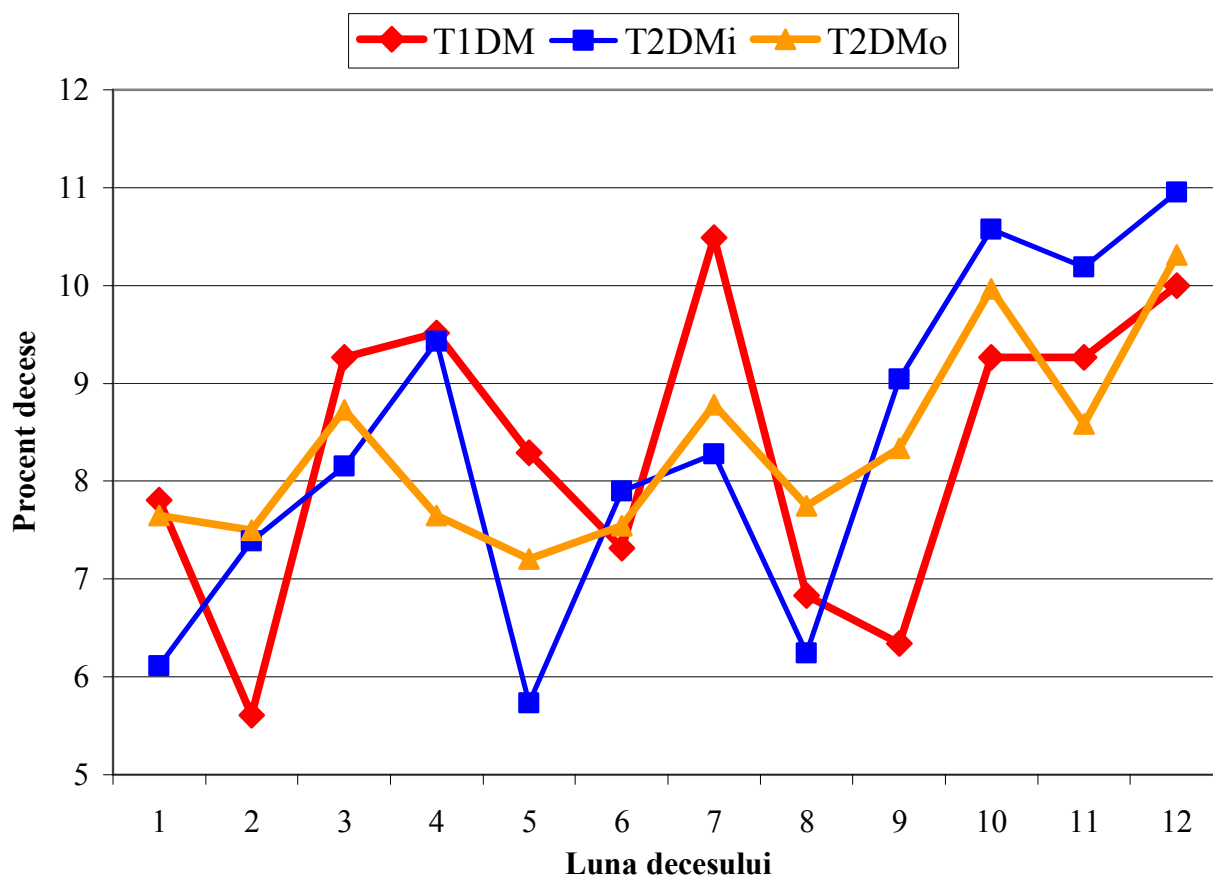


Figura 7. Distribuția deceselor în funcție de tipul de diabet și luna decesului, în perioada 2002-2004

## 2.9 Menționarea diabetului ca și cauză de deces la subiecții cu DZ

Gradul de notare al diabetului pe certificatul de deces la subiecții cunoscuți anterior cu diabet zaharat a putut fi evaluat doar în cadrul lotului analizat prospectiv, în perioada 2001-2004. În lotul investigațional cu DZ, din cele 3222 decese înregistrate, diabetul a fost menționat ca și cauză primară sau secundară de deces în doar 27,16% (875/3222) din decese, pe sexe procentele fiind de 25,96% (427/1645) din bărbați și 28,41% (448/1577) din femei.

Diabetul a fost notat la 32,44% (437/1347) din cei care au decedat în unități sanitare, la 23,18% (402/1734) din decesele la domiciliu și 25,53% (36/141) din decesele din alte situații.

Tratamentul cu insulină se asociază cu un procent semnificativ mai mare ( $p < 0,01$ ) de notare a diabetului ca și cauză primară sau secundară de deces, comparativ cu tratamentul doar cu ADO. La subiecții cu T2DMo, procentul de menționare a diabetului ca și cauză primară sau secundară de deces este de 23,33%, în T2DMi de 35,03% ( $p < 0,01$  față de T2DMo), iar în T1DM de 30,98% ( $p < 0,01$  față de T2DMo).

Indiferent de tipul de diabet, durata mai mare de evoluție a bolii la momentul decesului se asociază cu un procent mai mare de menționare a diabetului ca și cauză primară sau secundară de deces. Acest trend crescător pare să fie ușor mai mare în T1DM, comparativ cu T2DMo și T2DMi (figura 8).

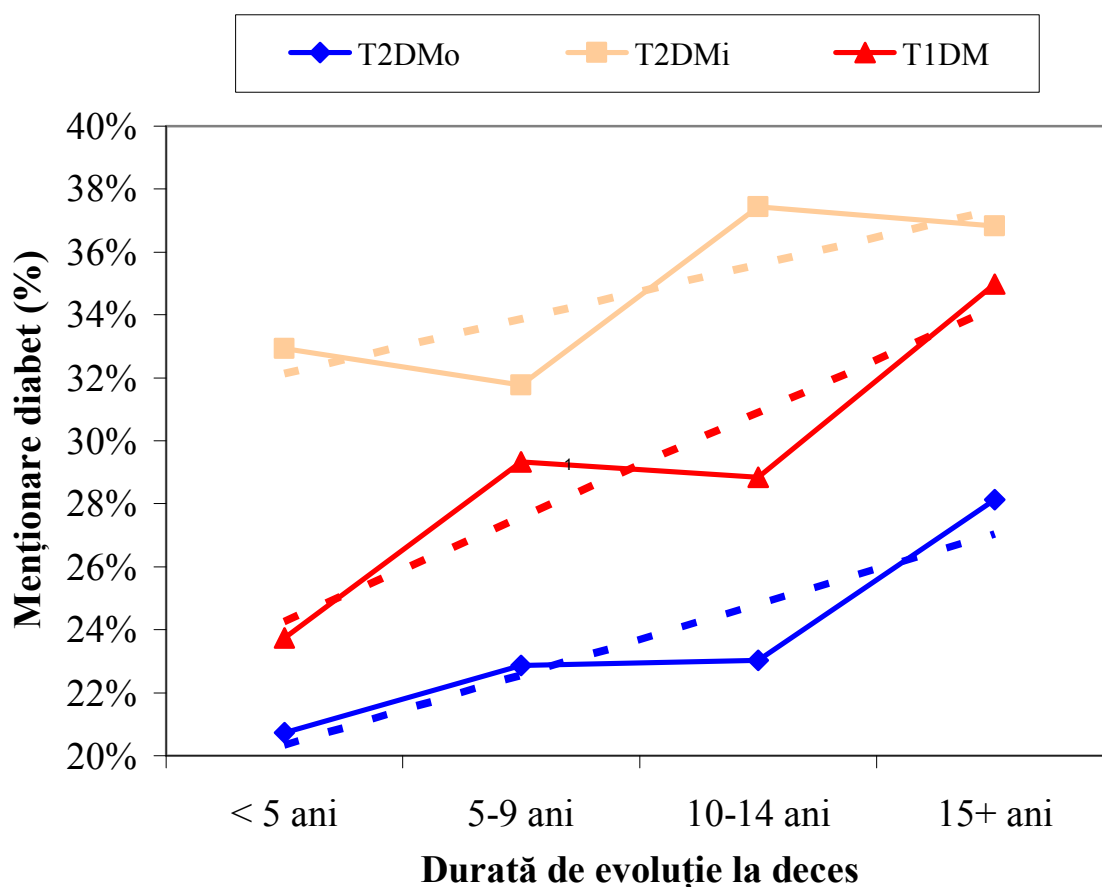


Figura 8. Procentul de menționare a diabetului ca și cauză de deces la subiecții cu DZ, în funcție de durata de evoluție a bolii la deces și tipul de diabet. Linia punctată reprezintă trendul fenomenului.

## 2.10 Reducerea speranței de viață la subiecții cu diabet zaharat

La subiecții cu **T1DM**, cu vârsta la debut  $\geq 40$  ani se observă o reducere a speranței de viață în momentul depistării bolii, care este de 10,8 ani la bărbați și 10,84 ani la femei pentru o vârstă la debut de 40 ani și 4,28 ani la bărbați și 1,95 ani la femei pentru o vârstă la debut de 70 ani.

Înaintarea în vârstă se asociază cu o reducere a diferenței în privința speranței de viață a subiecților cu T1DM față de lotul martor. Aparent paradoxal, la femeile cu T1DM din grupele de vârstă începând cu 80 ani se observă valori mai mari ale speranței de viață comparativ cu lotul martor, după ce la grupa 75-79 ani se obținuse o relativă egalitate între cele două loturi. Este posibil ca diagnosticul tipului de diabet să nu fie foarte precis în toate cazurile, unii subiecții având de fapt T2DM insulino-tratat de la început.

În condițiile unui diabet care se manifestă “mai blând” și care nu are timpul necesar pentru a evolua spre complicații este posibil ca adevăratul “ucigaș” al acestor pacienți să fie boala cardiovasculară determinată în mai mare măsură de vârsta foarte înaintată. Datorită adresabilității crescute la medic a pacienților cu diabet din aceste grupe de vârstă este posibil ca diferențele în atenția îngrijirii bolii cardiovasculare să explice diferențele înregistrate în privința speranței de viață.

Mergând mai departe, faptul că îmbunătățirea speranței de viață la subiecții vârstnici (80+ ani) cu T1DM comparativ cu lotul martor se constată doar la femei sugerează că acestea au o adresabilitate la medic și o complianță la tratament mai mari comparativ cu bărbații.

La subiecții cu **T2DMo**, cu vârsta la debut  $\geq 40$  ani se observă o reducere a speranței de viață în momentul depistării bolii de 1,47 ani la bărbați și 4,18 ani la femei. Această reducere a speranței de viață ar putea fi mult mai mare dacă se ține seamă de faptul că debutul real al bolii este cu mulți ani în urma diagnosticării (în acest caz 40 ani). Dacă T2DMo apare la o vârstă mai înaintată, se observă o reducere a diferenței în speranța de viață comparativ cu lotul martor. Această diferență se șterge pentru un debut al T2DMo la 60 ani la bărbați și 70 ani la femei.

Fenomenul de creștere relativă a speranței de viață comparativ cu lotul martor apare la bărbați la grupa 75-79 ani, în timp ce la femei doar într-o mai mică măsură, la grupa 85+ ani. O explicație similară cu cea pentru femeile vârstnice ( $\geq 80$  ani) din T1DM se poate emite și în acest caz, cu o posibilă îngrijire mai adecvată a pacienților cu diabet în privința bolii cardiovasculare și realizarea astfel a unei scăderi semnificative a riscului global de deces. Este nevoie de o analiză suplimentară a acestei situații printr-un studiu dedicat, care să elucideze această problemă.

La subiecții cu **T2DMi**, cu vârsta la debut  $\geq 40$  ani se observă o reducere a speranței de viață în momentul depistării bolii de 3,61 ani la bărbați și 5,01 ani la femei. Din punct de vedere al speranței de viață, pacienții cu T2DMi se plasează undeva între T1DM și T2DMo, anularea diferenței față de lotul martor ( $< 1$  an diferență) înregistrându-se pentru un debut la

70 ani la bărbați, dar nu și la femei. Fenomenul de creștere relativă a speranței de viață comparativ cu lotul martor apare la bărbați la grupa 75-79 ani, în timp ce la femei doar într-o mai mică măsură, la grupa 85+ ani.

### 2.11 Analiza prin regresie Cox a principalilor factori de risc ai mortalității

În lotul cu **decedați din perioada 1943-2000** cu **DZ insulinotratat primar** a fost investigată importanța următorilor factori de risc asupra mortalității:

1. sexul masculin (mod categorial – masculin față de feminin);
2. vârsta la debut (variabilă continuă – influența creșterii cu un an);
3. IMC (variabilă continuă – influența creșterii cu 1 Kg/m<sup>2</sup>);
4. media glicemiilor bazale (variabilă continuă – influența creșterii cu 1 mg/dl).

Regresia de tip Cox la subiecții cu **DZ insulinotratat primar**, ajustată pentru anul decesului a reținut un model în care participă 2 din cei 4 factori analizați (*Omnibus tests of model coefficients*:  $p < 0,01$ ). Contribuția independentă la definirea intensității mortalității a factorului de risc sex masculin și a IMC a fost evaluată ca ne semnificativă.

Pentru fiecare creștere de un an a vârstei la debut se obține o creștere a riscului de deces de 4,4% (CI95% 3,4-5,5%,  $p < 0,01$ ).

Pentru fiecare creștere a mediei glicemiilor bazale de 1 mg/dl se obține o creștere a riscului de deces de 0,3% (CI95% 0,1-0,6%,  $p < 0,01$ ).

În lotul cu **decedați din perioada 1943-2000** cu **DZ tip 2** a fost investigată importanța următorilor factori de risc asupra mortalității:

1. sexul masculin (mod categorial – masculin față de feminin);
2. vârsta la debut (variabilă continuă – influența creșterii cu un an);
3. IMC (variabilă continuă – influența creșterii cu 1 Kg/m<sup>2</sup>);
4. media glicemiilor bazale (variabilă continuă – influența creșterii cu 1 mg/dl).
5. insulinotratat (mod categorial – prezența insulinei în tratament față de absența ei).

Regresia de tip Cox la subiecții cu **DZ tip 2**, ajustată pentru anul decesului a reținut un model în care participă toți factorii analizați (*Omnibus tests of model coefficients*:  $p < 0,01$ ).

Sexul masculin a fost asociat cu o creștere cu 10,2% (CI95% 1,6-19,4%,  $p = 0,019$ ) a mortalității, comparativ cu sexul feminin.

Pentru fiecare creștere de un an a vârstei la debut se obține o creștere a riscului de deces de 4,9% (CI95% 4,4-5,4%,  $p < 0,01$ ).

Pentru fiecare creștere a IMC cu 1 Kg/m<sup>2</sup> se obține o creștere a riscului de deces cu 2,9% (CI95% 2-3,8%,  $p < 0,01$ ).

Pentru fiecare creștere a mediei glicemiilor bazale de 1 mg/dl se obține o creștere a riscului de deces cu 0,1% (CI95% 0-0,2%,  $p < 0,01$ ).

Prezența insulinei în schema de tratament se asociază cu o reducere a riscului de deces cu 35,6% (CI95% 49,1-18,6%,  $p < 0,01$ )

La subiecții din **lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004** a fost investigată importanța următorilor factori de risc asupra mortalității:

1. sex; mod categorial – masculin față de feminin;
2. tip de diabet; mod categorial – T1DM față de T2DMi și T2DMo față de T2DMi;
3. vârsta la debut; variabilă continuă – influența creșterii cu 1 an;
4. ani de evoluție cu diabet la includerea în studiu; mod categorial 1-9 ani față de <1 an și 10+ ani față de <1 an;

Prezența sexului masculin aduce o creștere cu 39,1% (CI95% 29,8 - 49,2%,  $p<0,01$ ) a mortalității comparativ cu sexul feminin.

Pentru fiecare creștere de un an a vârstei la debut se obține o creștere a riscului de deces cu 6,2% (CI95% 5,8 – 6,6%,  $p<0,01$ ).

Comparativ cu durata de evoluție la includere de <1 an (folosită ca etalon), durata de evoluție de 1-9 ani la includere aduce un risc suplimentar de deces de 17,8% (CI95% 6,9 - 29,8%,  $p<0,01$ ), iar durata de evoluție de 10+ ani se asociază cu o creștere cu 199,6% a mortalității (CI95% 169,5 - 233%,  $p<0,01$ ).

Comparativ cu subiecții cu T2DMi, mortalitatea subiecților cu T1DM a fost cu 54,9% (CI95% 37,1 - 74,9%,  $p<0,01$ ) mai mare, iar mortalitatea subiecților cu T2DMo cu 22,7% (CI95% 15,8 - 28,9%,  $p<0,01$ ) mai mică.

### 3. CONCLUZII GENERALE

#### **Din analiza datelor epidemiologice pe plan mondial reținem:**

1. **Prevalența diabetului zaharat a crescut** în ultimii 40 de ani de 4 ori. Se estimează că în prezent aproximativ 5,1% din populația lumii suferă de diabet (194 milioane cazuri), iar această cifră va crește la 6,3% (333 milioane cazuri) până în 2025. Cea mai mare parte a creșterii prevalenței diabetului zaharat este atribuibilă creșterii prevalenței obezității, urmată de îmbătrânirea populației, sedentarism, dietă inadecvată, urbanizare și industrializare.
2. **Mortalitatea reprezintă un indicator foarte important**, dacă nu singurul în măsură să arate impactul social al unei boli și în același timp eficiența tratamentului acestei boli. Pacienții cu diabet zaharat au un risc crescut al mortalității totale, apreciat la 3,8 comparativ cu populația generală [1].
3. **Mortalitatea pacienților cu diabet, fără infarct miocardic este similară cu cea a pacienților fără diabet**, dar cu infarct miocardic, iar asocierea dintre diabet și infarct miocardic duce la dublarea sau chiar triplarea acestei rate a mortalității [5]. Așadar, nu există pacient cu diabet fără risc cardiovascular, deoarece însuși diabetul este un important factor de risc cardiovascular.

#### **Din analiza datelor rezultate din această lucrare reținem:**

1. În ultimele șase decade **vârsta medie la debut** a scăzut în DZ insulinoțratat/T1DM, nu s-a modificat în DZ tip 2 insulinonecesitant (totuși cu o posibilă scădere în ultimii ani, ce rămâne de investigat) și a crescut în DZ tip 2 noninsulinonecesitant/T2DM tratat cu antidiabetice orale.
2. În ultimele șase decade **durata medie de evoluție a bolii la deces** a crescut la toate categoriile de subiecți cu DZ analizați. Trebuie însă menționat aici că mai ales în primii ani de înregistrare a pacienților cu diabet, aceștia aveau deja câțiva ani de evoluție a bolii, care nu s-au consemnat întotdeauna, astfel încât creșterea este posibil să fie supraestimată.
3. În ultimele șase decade **vârsta medie la deces** a crescut la toate categoriile de subiecți cu DZ analizați.
4. În cele aproximativ șase decade analizate, procentul bolilor cardiovasculare ca și cauză de deces a crescut semnificativ, asociat cu o scădere semnificativă a ponderii bolilor infecțioase. **Principala cauză de deces** la subiecții din lotul urmărit prospectiv în perioada 2001-2004 a fost reprezentată de bolile sistemului circulator, cu un procent de 52,93% în T1DM, 62,51% în T2DM tratat doar cu ADO și 54,9% în T2DM insulinonecesitant.

5. La subiecții cu vârsta de cel puțin 40 ani, urmăriți în perioada 2001-2004, **rata brută a mortalității** a fost de 34,33‰ în T2DM tratat doar cu ADO, de 39,36‰ în T2DM insulinonecesitant și de 49,81‰ în T1DM. La acești subiecți, **riscul relativ de deces** comparativ cu lotul martor, ajustat pentru vârstă este în T1DM de 2,34, în T2DM tratat doar cu ADO de 1,14, iar în T2DM insulinonecesitant de 1,52, subliniind încă o dată excesul de mortalitate prezent la subiecții cu diabet comparativ cu populația generală.
6. La subiecții urmăriți în perioada 2001-2004, **procentul de menționare a diabetului ca și cauză primară sau secundară de deces** a fost de 23,33% în T2DM tratat doar cu ADO, de 35,03% în T2DM insulinonecesitant și de 30,98% în T1DM.
7. La subiecții cu vârsta de cel puțin 40 ani urmăriți în perioada 2001-2004, se observă o **reducere a speranței de viață în momentul depistării bolii**, care este în T1DM de 10,8 ani la bărbați și 10,84 ani la femei, în T2DM tratat doar cu ADO de 1,47 ani la bărbați și 4,18 ani la femei, iar în T2DM insulinonecesitant de 3,61 ani la bărbați și 5,01 ani la femei.
8. La subiecții urmăriți în perioada 2001-2004, **analiza prin regresie Cox** a demonstrat importanța sexului masculin (comparativ cu sexul feminin), vârstei la debut mai mari, duratei de evoluție mai mari și a tipului de diabet (T2DMo < T2DMi < T1DM) ca factori de risc ai mortalității la pacienții cu diabet zaharat.
9. Pe baza datelor rezultate din această lucrare, **ne putem aștepta ca în următorii 5-10 ani**, la subiecții cu diabet zaharat **vârsta medie la debut să scadă** (în special datorită modificărilor factorilor de mediu ce favorizează procesul diabetogenetic și diagnosticării mai precoce a bolii), **durata de evoluție să crească** (prin creșterea calității îngrijirii bolii și apariția de noi modalități terapeutice), ceea ce va duce în final la o **creștere suplimentară a vârstei la deces**, ce va tinde să o egalizeze pe cea din populația generală, păstrând însă o diferență de 3-5 ani (o excepție ar putea să o constituie diabetul zaharat apărut la vârstnic, care s-ar putea asocia în viitor cu o speranță de viață cel puțin similară cu cea din populația generală). Odată cu îmbătrânirea generală a populației cu diabet, ne putem aștepta ca procentul bolilor cardiovasculare ca și cauză de deces să crească, alături de neoplazii și insuficiența renală cronică.
10. **Studiul mortalității va fi continuat** prin largirea bazei de date din lotul retrospectiv (prin căutarea activă a informațiilor referitoare la subiecții pierduți din observație) și prin continuarea urmăririi prospective a lotului luat în evidență în 2001.

#### 4. BIBLIOGRAFIE

1. Bo Berger, Gunnar S, Goran S. Incidence, prevalence and mortality of diabetes in a large population. *Diabetes Care* 22: 773-777, 1999.
2. Cousins L. Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes* 40 (Suppl. 2): 39-43, 1991.
3. DeFronzo RA, Prato SD. Insulin resistance and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 10: 243-5, 1996.
4. Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev* 19: 477-90, 1998.
5. Haffner SM, Lehto, Rönnemaa, Pyörälä, Laakso. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. Pages: 229-34. Volume(Issue): 339 (4), 1998.
6. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 26: 2999-3005, 2003.
7. Ionescu-Tîrgoviște C. *Tratat de Diabet Paulescu*. Ed. Academiei, București, 2004.
8. Köhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implication for diagnosis and management. *Diabetes* 40 (Suppl. 2): 18-24, 1991.
9. Köhl C. Etiology and Pathogenesis of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* (Suppl. 2), 1997.
10. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Krolewski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of maturity onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch. Intern. Med.*, 151: 1141-1147, 1991.
11. McEwen LN et al. Diabetes reporting as a cause of death. *Diabetes Care* 29:247-253, 2006.
12. Muggeo M, Zoppini G, Brun E, Bonora E, Verlato G. Mortality and its Predictors in Type 2 Diabetes. *Diabetes in Old Age*, Second edition, edited by A.J. Sinclair and P. Finckelstein, John Wiley & Sons Ltd. 2001.
13. WHO. *The world health report 2003*. Geneva, WHO 2003.
14. Wroblewski M, Gottsater A, Lindgarde F, Fernlund P, Sundkvist G. Gender, autoantibodies and obesity in newly diagnosed diabetic patients aged 40-75 years. *Diabetes Care* 21: 250-5, 1998.