

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

ȘCOALA DOCTORALĂ DOMENIUL MEDICINĂ

**IMPLICAȚIILE RIGIDITĂȚII ARTERIALE ȘI DISFUNCȚIEI
ENDOTELIALE ÎN PROGRESIA COMPLICAȚIILOR CRONICE DE
TIP MICROANGIOPAT LA PACIENȚI**

CU DIABET ZAHARAT TIP 2 NOU DEPISTAT

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. SIMONA FICA

Student-doctorand:

CERCETĂTOR ȘTIINȚIFIC

Dr. GEORGESCU OLIVIA

BUCUREȘTI

2018

Cuprins

Abrevieri

Introducere

Stadiul actual al cunoașterii și importanța problemei.....	1
I. Partea generală.....	6
1. Rigiditatea arterială	6
1.1. Importanță, mecanisme fiziopatologice, relevanță clinică.....	6
1.2. Rigiditatea vasculară – cauză sau efect al procesului de ateroscleroză?.....	7
1.3. Metode de determinare.....	9
1.4. Implicațiile rigidității arteriale în apariția și progresia complicațiilor cronice de tip microangiopat în diabetul zaharat de tip 2.....	12
1.4.1. Neuropatia diabetică periferică.....	19
1.4.2. Retinopatia diabetică.....	21
1.4.3. Boala renală diabetică cronică.....	22
1.4.4. Legăturile fiziopatologice între rigiditatea arterială și complicațiile diabetice cronice microvasculare.....	25
2. Disfuncția endotelială.....	29
2.1. Definirea termenilor și mecanisme fiziopatologice.....	29
2.2. Disfuncția erectilă ca marker al disfuncției endoteliale.....	30
3. Cistatina C – un nou marker de interes în complicațiile cronice microangiopate din diabetul zaharat de tip 2.	
3.1. Definiție, structură și importanță.....	32
3.2. Metode de determinare.....	32
3.3. Rolul Cistatinei C	
3.3.1. în urmărirea bolii renale diabetice.....	33
3.3.2. în urmărirea retinopatiei diabetice.....	35
3.3.3. în urmărirea neuropatiei diabetice periferice.....	37
3.4. Legătura între Cistatina C și disfuncția endotelială.....	38

II. Contribuții personale.....	39
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	39
5. Metodologia generală a cercetării.....	40
5.1. Designul studiului.....	40
5.2. Modalitățile de evaluare ale pacienților.....	41
6. Analiza statistică.....	51
7. Rigiditatea arterială și deteriorarea funcției renale la pacienții cu și fără diabet zaharat	
7.1. Introducere.....	53
7.2. Material și metodă.....	53
7.3. Rezultate.....	54
7.4. Discuții.....	58
7.5. Concluzii.....	60
8. Impactul statusului vascular asupra complicațiilor cronice microvasculare la un lot de pacienți adulți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat	
8.1. Introducere	61
8.2. Material și metodă.....	61
8.3. Rezultate.....	62
8.4. Discuții	106
8.5. Concluzii.....	109
9. Numărul și asocierea complicațiilor cronice microangiopate la un lot de pacienți adulți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat	
9.1. Introducere	110
9.2. Material și metodă.....	110
9.3. Rezultate.....	111
9.4. Discuții	122
9.5. Concluzii.....	124

10. Analiza corelației dintre valoarea Cistatinei C și complicațiile cronice microangiopate la pacienți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat

10.1. Introducere	125
10.2. Material și metodă.....	126
10.3. Rezultate.....	126
10.4. Discuții	148
10.5. Concluzii.....	150

11. Complicațiile cronice microvasculare la bărbați cu diabet zaharat și corelațiile acestora cu disfuncția erectilă ca marker de disfuncție endotelială

11.1. Introducere.....	151
11.2. Material și metodă.....	152
11.3. Rezultate.....	153
11.4. Discuții.....	158
11.5. Concluzii.....	160

12. Concluzii generale ale tezei

161

13. Contribuții personale ale tezei.....

166

14. Perspective de cercetare.....

167

Bibliografie.....

169

Anexe

Lista publicații.....

186

Articole in extenso.....

192

Introducere

Stadiul actual al cunoașterii și importanța problemei

Diabetul zaharat de tip 2 reprezintă una dintre cele mai îngrijorătoare probleme de sănătate publică ale momentului, constituind una dintre cele mai mari provocări ale medicinei secolului XXI (Zimmet, 2016).

În România, studiul PREDATORR (Studiul Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, Dislipidemiei, Hiperuricemiei și Bolii Cronice de Rinichi) condus de prof. Dr. Maria Moța a evidențiat o prevalență a diabetului zaharat de 11,6%, ceea ce înseamnă la nivel național că 1,5 milioane de pacienți cu vârste cuprinse între 20 și 79 de ani suferă de această afecțiune (Moța, 2016). Proporția cea mai mare de persoane cu diabet zaharat se află în sudul țării (13,99%), urmată de regiunea București-Ilfov cu o prevalență de 12,79% (Moța, 2016).

Cea mai mare parte a morbidității și mortalității asociate diabetului zaharat este cauzată de complicațiile vasculare cronice. Acestea sunt divizate în complicații micro și macrovasculare. Complicațiile microvasculare includ boala renală cronică diabetică (BRC), retinopatia diabetică (RD) și neuropatia diabetică periferică (NDP).

I. Partea generală

1. Rigiditatea arterială

Ejecția ventriculară generează unda de presiune incidentă. Raportul dintre distanța parcursă de această undă, ce pleacă de la valva cardiacă la artera tibială și timpul de transmitere al pulsului de la valva aortică la artera tibială reprezintă *velocitatea sau viteza undei de puls* (puls wave velocity = PWV), iar PWV a fost folosită pe scară largă ca standard de aur în evaluarea rigidității arteriale (Van Popele, 2001). În urma cercetărilor (Yambe, 2004) privind identificarea unui parametru reproductibil și ușor de utilizat în practică a mai fost propus CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) care măsoară non invaziv rigiditatea aortei, arterei femurale și arterei tibiale. CAVI rezultă din electrocardiograma, fonocardiograma și unda de puls a arterei brahiale, respectiv tibiale, utilizând un algoritm de calcul matematic. Deși relațiile dintre rigiditatea aortică crescută și prezența complicațiilor microvasculare au fost în mare măsură prezentate în multiple analize transversale (Cardoso, 2016), importanța creșterii rigidității aortei pentru debutul și progresia complicațiilor microvasculare a fost mult mai puțin explorată.

2. Disfuncția erectilă ca marker al disfuncției endoteliale

Disfuncția erectilă (DE) este considerată markerul precoce al afectării endoteliului vascular și al afecțiunilor cardio-vasculare în general, a căror existență o poate preceda sau anunța (Trinity, 2003). Relația dintre patologia cardiovasculară și DE este documentată epidemiologic și are un determinism patogenetic comun. Elementul determinant în această problemă îl deține NO (oxidul nitric), care joacă un rol esențial în fiziologia erecției, atât în condiții normale cât și în stările patologice. În acest context etiologic comun funcția erectilă poate reprezenta un barometru al bolii cardiovasculare oculte.

3. Cistatina C – un nou marker de interes în complicațiile cronice microangiopate ale diabetului zaharat de tip 2

Cistatina C este o proteină neglicozilată ce face parte din grupa inhibitorilor de cistein-proteinază și intervine în catabolismul intracelular al proteinelor (Dharnidharka, 2002).

Datorită masei moleculare mici cistatina C este filtrată liber la nivel glomerular și reabsorbită complet în tubii proximali unde este și metabolizată.

Este cunoscut faptul că celulele endoteliale disfuncționale activează acumularea macrofagelor și celulelor musculare, făcându-le să elibereze catepsina activă implicată în degradarea matrixului extracelular. CC se consumă inhibând expresia crescută de catepsină. Astfel, nivelul de CC în secțiunea plăcii de aterom se diminuează. Consecința acestui mecanism o reprezintă creșterea concentrației CC în ser (Gu, 2009). Se poate spune deci, că nivelul seric de CC poate reflecta indirect starea normală sau disfuncțională a endoteliului vascular (Salgado, 2013).

II. Contribuția personală

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale ale tezei

Teza și-a propus să evalueze un lot de pacienți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat pentru care s-a realizat screeningul prezenței complicațiilor cronice de tip microangiopat, s-a evaluat rigiditatea vasculară și disfuncția endotelială.

S-au urmărit ca **obiective principale:**

-impactul statusului vascular și în special a rigidității arteriale asupra prezenței și severității complicațiilor cronice microangiopate (boala renală diabetică, retinopatia diabetică și neuropatia diabetică periferică)

-impactul stilului de viață, statusului antropometric și echilibrului metabolic asupra prezenței și severității complicațiilor cronice microvasculare

-identificarea unei corelații între biomarkerii de risc non tradiționali precum cistatina C serică în apariția și progresia complicațiilor cronice de tip microangiopat

-determinarea unei valori cut-off ale CC ce pot prezice progresia bolii renale cronice, retinopatiei și neuropatiei diabetice

-identificarea unui model de predicție ce implică rigiditatea arterială (exprimată prin viteza undei de puls) și disfuncția endotelială (exprimată prin nivelul seric al Cistatinei C) în apariția precoce a complicațiilor cronice microvasculare la pacienți adulți cu diabet zaharat tip 2.

S-au urmărit ca **obiective secundare:**

-identificarea legăturii dintre gradul disfuncției endoteliale (exprimată prin gradul disfuncției erectile) și severitatea complicațiilor cronice microangiopate la pacienți cu diabet zaharat tip 1 și tip 2.

5. Metodologia generală a cercetării

Modalitățile de evaluare ale pacienților

Pacienții au fost evaluați prin anamneză, examen fizic general și analize de laborator. Prin anamneză s-au obținut date demografice (vârstă, apartenența socială la mediul urban/rural), date legate de stilul de viață (statusul de fumător, consumul de alcool, nivelul de activitate fizică). S-au efectuat măsurători antropometrice (înălțime, greutate, circumferința taliei și cea a șoldului) și s-a calculat indicele de masă corporală (IMC).

Prezența **neuropatiei diabetice** a fost pusă în evidență prin anamneză și examen clinic.

Diagnosticul de **neuropatie diabetică periferică (NDP)** a fost stabilit pentru asocierea dintre acuzele tipice subiective și un rezultat patologic la testările descrise anterior.

Stadializarea neuropatiei diabetice periferice NDP s-a realizat conform Ghidului de diagnostic și tratament ambulator al neuropatiei diabetice periferice elaborat de experții EURODIAB (Boulton, 1998) astfel:

0. Fără NDP, fără simptome și semne clinice.

1. NDP clinic manifestă acută/cronică dureroasă cu senzație de arsură, furnicătură, exacerbata nocturn, cu tulburări de sensibilitate periferică, cu reducerea sau absența reflexelor.

2. NDP nedureroasă cu reducerea sau absența sensibilității dureroase și termice, absența reflexelor, cu pierderea parțială sau totală sensibilității.

3. NDP cu complicații tardive, cu leziuni la nivelul piciorului, deformări neuropate, sau amputație nontraumatică.

Am ales această stadializare deoarece permite diferențierea severității NDP cu ajutorul unor metode simple și ușor de efectuat.

Prezența și stadializarea **retinopatiei diabetice** (Looker, 2012) s-a realizat de către un medic specialist oftalmolog prin examinarea fundului de ochi după dilatarea pupilară.

S-a luat în considerare gradul cel mai sever de afectare oculară între cei doi ochi.

Retinopatia diabetică a fost clasificată astfel:

-fără retinopatie = 0

-retinopatie diabetică neproliferativă

-ușoară sau moderată (microanevrisme, microhemoragii și/sau exudate dure, IRMA ușoare/medii, "beading venos")=1

-severă (hemoragii și microanevrisme extinse în toate cele patru cadrane, IRMA extinse cel puțin într-un cadran, "beading venos" în cel puțin două cadrane)=2

-retinopatie diabetică proliferativă

-precoce sau cu risc înalt (neovase la nivelul discului optic sau oriunde altundeva pe retină, cu/fără hemoragii preretiniene sau vitroase)=3

Clasificarea **bolii renale cronice** s-a realizat conform ghidului KIDGO 2012

-în funcție de rata de filtrare glomerulară:

G1=normală sau crescută pentru $\text{RFG} \geq 90 \text{ ml/minut/1,73m}^2$

G2=ușor scăzută pentru $\text{RFG}=60\text{--}89 \text{ ml/minut/1,73m}^2$

G3a= ușor până la moderat scăzută pentru $\text{RFG}=45\text{--}59 \text{ ml/minut/1,73m}^2$

G3b=moderat până la sever scăzută pentru $\text{RFG}=30\text{--}44 \text{ ml/minut/1,73m}^2$

G4=sever scăzută pentru $\text{RFG}=15\text{--}29 \text{ ml/minut/1,73m}^2$

G5=insuficiență renală pentru RFG sub $15 \text{ ml/minut/1,73m}^2$

și

-în funcție de raportul albumină/creatinină calculat din urina spontană:

A1 normal sau ușor crescut pentru sub 30 mg/g sau sub 3 mg/mmol

A2 moderat crescut pentru $30\text{--}300 \text{ mg/g}$ sau $3\text{--}30 \text{ mg/mmol}$

A3 sever crescut pentru peste 300 mg/g sau 30 mg/mmol

Pacienții au fost considerați a nu avea BRC dacă rata de filtrare glomerulară calculată prin Modified Diet in Renal Disease (MDRD) a fost de peste $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ și valoarea raportului albumină/creatinină (cu 2 determinări la 3 luni interval) din eșantionul de urină spontană a fost normală.

Screeningul vascular a fost realizat cu ajutorul aparatului VASERA VS 1000. Valorile CAVI <8 au fost considerate normale. **Vârsta vasculară.** Vârsta vasculară estimată s-a obținut aplicând indicele CAVI în graficul ce exprimă vârsta actuală a pacientului introdusă conform informațiilor anterioare și luând în considerare deviația standard a indicelui CAVI.

Aparatul afișează valorile TAS și TAD la ambele membre superioare și inferioare, calculând deasemenea **presiunea pulsului (PP)**, ca diferență dintre TAS și TAD. Am luat ca referință valorile obținute pentru membrul dominant al pacientului. **Viteza undei de puls (pulse wave velocity = PWV)** este un coeficient obținut prin împărțirea lungimii vasculare ($L = L_1 + L_2 + L_3$) exprimate în metri (m) la timpul de transmisie al pulsului pe această distanță ($T = t_{ba} + t_b$) exprimat în secunde (s) și este considerat standardul de aur în evaluarea rigidității arteriale. Cu cât valoarea PWV a fost mai mare, cu atât peretele arterial a fost considerat mai rigid. **Indicele de augmentare (AIX)** a fost calculat ca raport între presiunea pulsului la vârful undei de percuție (P1) și presiunea pulsului la vârful undei de flux (P2). Acest indice estimează extensibilitatea vasculară. **Perioada de pre-ejecție (PEP)** a fost calculată ca perioada de timp dintre apariția undei Q pe electrocardiogramă și momentul deschiderii valvei aortice, fiind exprimată în ms. **Timpul de ejecție (ET)** a fost calculat ca perioada de timp de la deschiderea și până la închiderea valvei aortice și a fost exprimat în ms. **PEP/ET** a fost calculat ca raport între cei doi parametri enumerați mai sus.

Analizele de laborator

S-au recoltat probe de sânge dimineața pe nemâncate. Epubetele cu sânge au fost centrifugate iar serul a fost fracționat în mai multe eșantioane, care ulterior au fost păstrate la congelator la minus 80 grade Celsius până la momentul analizării. Analizele de laborator precum hemoleucogramă, glicemie, uree, creatinină, acid uric, transaminaze (TGO, TGP, GGT), colesterol, HDL colesterol, LDL colesterol și trigliceride au fost efectuate pe kit-uri speciale de biochimie. Hemoglobina glicozilată a fost determinată prin tehnica HPLC. Nivelul de cistatină C (CC) a fost măsurat în laboratorul Diamedix Diagnostica. S-a utilizat metoda imunoturbidimetrică folosindu-se un analizor automat Beckman Coulter AU-series.

6. Analiza statistică

Pe baza fișelor pacienților au fost întocmite bazele de date, care au fost introduse în computer cu programul Microsoft Office EXCEL sub Windows XP, iar apoi au fost transferate și prelucrate statistic cu ajutorul programului Statistical Package for Social Science Software (SPSS versiunea 20.0).

7. Rigiditatea arterială și deteriorarea funcției renale

la pacienții cu și fără diabet zaharat

(Studiul pilot)

7.1. Introducere

Studiul nostru pilot și-a propus să evalueze corelațiile dintre valoarea CAVI și afectarea funcției renale (exprimate prin MDRD = Modified Diet in Renal Disease) la pacienții cu diabet zaharat comparativ cu persoanele fără diabet.

7.2. Material și metodă

213 de pacienți au fost incluși în studiu, criteriile de excludere fiind: vârsta peste 85 ani, fibrilația atrială cronică, disfuncția ventriculară stângă (fracția de ejeție sub 50%), bolile valvulare severe, disecția de aortă și anevrismul aortic.

7.3. Rezultate

Din 213 subiecți incluși în studiu, 133 de pacienți au fost cu diabet zaharat tip 2 (DZ2) și 80 de subiecți au format lotul martor, fără diabet. Vârsta subiecților analizați a fost cuprinsă între 25-85 de ani, cu o medie de $59,34 \pm 11,94$ ani. Cele două grupuri au fost similare în ceea ce privește vârsta și circumferința taliei, de asemenea, valoarea medie a colesterolului total și trigliceridelor au fost similare. Pacienții cunoscuți cu DZ2 au avut o durată medie de evoluție a afecțiunii de $8,6 \pm 2,3$ ani, iar HbA1c medie a fost de $9,17 \pm 1,93\%$, sugerând un control metabolic nesatisfăcător. Prevalența rigidității vasculare la nivelul întregului grup de studiu a fost de 52,04%. În general, 78 (58,64%) de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și 18 subiecți (22,5%) din lotul martor au avut valori patologice CAVI > 8 , diferența fiind semnificativă ($p=0,02$). Cum era de așteptat, media CAVI a fost mai mare la subiecții cu diabet zaharat tip 2, comparativ cu grupul martor ($8,75 \pm 2,32$ vs. $6,65 \pm 1,70$, $p = 0,04$). Cu toate acestea, nu am găsit o corelație semnificativă statistic între CAVI și HbA1c la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Prevalența BRC a fost de 58,64% la pacienții cu diabet zaharat și 37,5% la subiecții de control. La pacienții cu diabet zaharat, cea mai mare valoare a CAVI de 9,14 s-a înregistrat în stadiul 3 de BRC. În acest grup nu am găsit diferențe semnificative între valoarea medie a CAVI la subiecții aflați în stadiul 1 de BRC și a celor aflați în stadiul 4 de BRC (7,78 vs. 8,95, $p = 0,18$). În grupul martor însă, diferența dintre valoarea medie CAVI la

subiecții din stadiul 1 de BRC și cei din stadiul 4 de BRC a fost semnificativă statistic (5,76 vs. 9,20, $p = 0,004$). La divizarea întregului lot de pacienți în 4 subgrupe în funcție de prezența diabetului zaharat și BRC, am obținut următoarele valori medii CAVI: fără diabet zaharat, fără BRC = 1,04, fără diabet zaharat cu BRC = 7,24, cu diabet zaharat fără BRC = 6,8 și cu diabet zaharat cu BRC = 10,04. Diferența dintre primul și ultimul grup a fost semnificativă statistic ($p = 0,003$), deasemenea și cea dintre primul și cel de-al doilea grup ($p = 0,02$).

7.5. Concluzii

Prevalența rigidității vasculare patologice, valoarea medie CAVI și prevalența bolii renale cronice (BRC) au fost mai mari la pacienții cu DZ 2 decât în grupul martor. BRC este cea care face diferența semnificativă în ceea ce privește accentuarea rigidității arteriale prin creșterea mediei valorii CAVI.

8. Impactul statusului vascular asupra complicațiilor cronice microvasculare la un lot de pacienți adulți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat

8.1. Introducere

Scopul studiului de față a fost acela de a determina prevalența complicațiilor cronice microangiopate la momentul diagnosticului și de a identifica implicațiile statusului vascular în apariția acestor complicații. O atenție deosebită am acordat analizei rigidității arteriale și eventualelor corelații cu prezența și cu severitatea complicațiilor cronice microvasculare la momentul depistării diabetului zaharat tip 2.

8.2. Material și metodă

Studiul cross-secțional a inclus 303 pacienți care s-au adresat consecutiv Departamentului de Endocrinologie, Diabet și Boli de Nutriție a Spitalului Universitar de Urgență Elias și au fost depistați cu diabet zaharat tip 2.

8.3. Rezultate

Lotul de pacienți a fost format din subiecți adulți cu vârste cuprinse între 21 ani și 80 de ani, cu o medie de 60 ± 11 ani și o valoare mediană de 60 ani. Pacienții au fost împărțiți în subloturi în funcție de prezența complicațiilor microangiopate precum retinopatia diabetică, boala renală cronică diabetică și neuropatia diabetică periferică.

În ceea ce privește prezența **retinopatiei diabetice** (RD) 235 pacienți (77%) nu au avut retinopatie = NON-RD=RD 0, iar 68 de subiecți (23%) au fost încadrați în diferite grade de retinopatie astfel: 49 (16% din total) neproliferativă incipientă /medie = RD-NPI=RD1, 11 pacienți (4% din total) neproliferativă avansată = RD-NPA=RD2 și 8 pacienți (3% din total) proliferativă = RD-P=RD3. S-a observat că pacienții care prezentau retinopatie diabetică la momentul diagnosticării diabetului au fost mai vârstnici, cu alte cuvinte diabetul a fost diagnosticat la o vârstă mai avansată (63 ± 10 ani vs. 59 ± 11 ani, $p=0,009$). Proporția celor care consumă alcool este semnificativ mai mare în rândul celor care nu au RD (43% vs. 23%, $p=0,005$). Acest aspect poate fi interpretat în contextul în care, s-a observat că un consum moderat de alcool poate fi benefic pentru prevenția afecțiunilor vasculare. În ceea ce privește contractilitatea cardiacă s-a observat că pacienții cu retinopatie diabetică comparativ cu cei fără, au prezentat un timp de ejeție (ET) semnificativ mai lung ($304,04 \pm 30,74$ vs. $293,4 \pm 32,41$ ms, $p=0,017$), sugerând o disfuncție sistolică mai accentuată, fără a se înregistra diferențe semnificative în privința perioadei de preejeție (PEP). Valorile PWV sunt semnificativ mai crescute în subgrupul RD ($8,48 \pm 1,48$ vs. $7,94 \pm 1,60$ m/s, $p=0,015$), acești pacienți având o rigiditate arterială mai mare. Se știe că PP reprezintă un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare. În lotul studiat, PP s-a dovedit a fi semnificativ mai mare în subgrupul cu afectare retiniană ($60,88 \pm 18,26$ vs. $55,63 \pm 13,26$, $p=0,030$), pe baza scăderii TAD. Valorile vârstei vasculare sunt semnificativ mai crescute în subgrupul RD, acești pacienți având așadar o rigiditate arterială mai mare ($68,68 \pm 12,07$ vs. $60,55 \pm 17,03$ ani, $p<0,001$). Am determinat faptul că gradul RD prezintă o asociere semnificativă statistic cu valorile PWV ($p=0,003$), iar coeficientul pentru PWV este 0,452. PWV se corelează pozitiv cu înaintarea în vârstă. Gradul de RD, înțelegând prin aceasta severitatea RD este de asemenea accentuată de vârsta mai avansată și de statusul de fumător. Prin metoda corelațiilor parțiale, obținem o corelație de 0,131 între PWV și RD, semnificativă statistic ($p=0,048$).

În ceea ce privește **boala renală cronică (BRC)** din totalul celor 303 pacienți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat, 244 (80%) au avut o rată de filtrare glomerulară (RFG) apreciată prin MDRD mai mare sau egală cu $60 \text{ ml/min } 1,73\text{m}^2$ și 59 de subiecți (20%) au prezentat o

rată de filtrare mai redusă, respectiv sub 60ml/min $1,73m^2$. Pentru cei 59 pacienți cu RFG < 60 ml/min $1,73m^2$ a fost înregistrat raportul albumină / creatinină (RAC) și s-a observat că 27 pacienți (46%) au putut fi încadrați ca normoalbuminurici (RAC sub 30mg/g), 25 (42%) au fost microalbuminurici (RAC 30-300mg/g) și 7 (12%) au fost macroalbuminurici (RAC peste 300mg/g). S-a observat că pacienții care prezentau afectare renală la momentul diagnosticării diabetului, comparativ cu cei care prezintă funcție renală normală au fost mai vârstnici (68 vs. 58 ani, $p < 0,001$). Valorile PP sunt semnificativ crescute în grupul RFG < 60 ml/min $1,73m^2$, predominant pe baza creșterii TAS. Astfel, PP poate fi considerat un factor de risc pentru declinul funcției renale. Pacienții cu afectare renală la momentul diagnosticului prezintă deasemenea o rigiditate arterială mai mare, exprimată prin valori medii ale PWV și ale vârstei vasculare semnificativ mai mari ($8,5 \pm 1,41$ vs. $7,96 \pm 1,62$, $p=0,012$).

Corelația PWV cu stadiul G (regresie ordinală) a fost analizată pentru predicția avansării stadiului G în funcție de valorile PWV. Categoria de referință pentru analiză a fost stadiul G1, iar funcția pentru regresie Logit. Coeficientul Nagelkerke R^2 indică faptul că 25% din variația (trecerea) de la un stadiu G inferior la un stadiu G superior este explicată de valoarea PWV. Creșterea cu o abatere standard a valorii variabilei PWV produce o scădere cu -0,185 abateri standard a valorii variabilei RFG. Aproximarea care rezultă în urma aplicării estimării liniare (regresie liniară) este una semnificativă statistic ($p=0,001$).

Dintre cei 303 pacienți ai lotului analizat, la 160 pacienți (reprezentând 53% din total) a fost confirmată prezența **neuropatiei diabetice periferice (NDP)**. Dintre cei 160 pacienți la care este prezentă neuropatia diabetică, 123 (77%) prezintă neuropatie în stadiul 1 (gradul I), 33 pacienți (21%) se află în stadiul 2 (gradul II) de neuropatie și 4 pacienți (2%) se află în stadiul 3 (gradul III) de neuropatie diabetică. Valorile vârstei vasculare sunt semnificativ mai crescute în subgrupul NDP comparativ cu subgrupul fără NDP ($64,3 \pm 14,6$ vs. $60,31 \pm 17,96$, $p=0,039$). Media valorilor PWV în funcție de prezența și stadializarea NDP

	NON-NDP (n=143)	NDP stadiul 1 (n=123)	NDP stadiul 2 (n=33)	NDP stadiul 3 (n=4)	p
Medie $\pm$ SD	$7,96 \pm 1,62^*$	$7,99 \pm 1,53$	$8,54 \pm 1,41$	$9,83 \pm 1,15^*$	$0,004^*$

Se observă că valoarea medie a PWV crește progresiv cu stadiul ND, diferența dintre media PWV a pacienților fără ND comparativ cu media PWV a subiecților cu ND stadiul 3, fiind semnificativă statistic ($p=0,004$). Afectarea neuropată este influențată de statusul de

fumător. Pentru a determina corelația dintre PWV și ND, independent de vârstă, fumat, IMC, talie, HbA1c, LDL, trigliceride, glicemie prin metoda corelațiilor parțiale, obținem o valoare de 0,112 între PWV și ND, dar nesemnificativă statistic ($p=0,091$).

8.5. Concluzii

Prevalența complicațiilor cronice microvasculare la pacienți adulți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat este mare. Statusul vascular și mai ales rigiditatea arterială joacă un rol important în prezența și severitatea complicațiilor microvasculare la momentul diagnosticului.

9. Numărul și asocierea complicațiilor cronice microangiopate la un lot de pacienți adulți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat

9.1. Introducere

Scopul studiului de față a fost determinarea numărului și asocierilor complicațiilor cronice microangiopate la un lot de pacienți adulți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat. S-a analizat impactul statusului vascular asupra asocierii acestor complicații. S-a încercat deasemenea determinarea unor posibile asocieri cu parametrii antropometrici, metabolici și identificarea unor aspecte care diferențiază acești pacienți din punctul de vedere al numărului complicațiilor microvasculare.

9.2. Material și metodă

Studiul cross-sectiional a inclus 303 pacienți care s-au adresat consecutiv Departamentului de Endocrinologie, Diabet și Boli de Nutriție a Spitalului Universitar de Urgență Elias și au fost depistați cu diabet zaharat tip 2.

9.3. Rezultate

Cei 303 pacienți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat au fost împărțiți în 4 subgrupuri de analiză în funcție de absența/prezența complicațiilor cronice microangiopate (retinopatia diabetică =RD, boala renală diabetică = BRC, neuropatia diabetică periferică= NDP) precum și în funcție de numărul acestora. Astfel, 48 pacienți (15,84%) nu au nicio complicație microangiopată=**0 CM**, 118 pacienți (38,94%) au o singură complicație = **1CM** (8 au RD, 38 ND și 72 de subiecți au BRD), 102 pacienți (33,66%) au două complicații = **2CM** (10 au RD și ND, 15 au RD și BRD și 77 de subiecți au ND și BRD), în timp ce 35 pacienți (11,56%) prezintă toate cele 3 complicații =**3CM**.

Vârsta diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (F-test, $p < 0,001$). Comparând cele 4 subgrupuri în perechi (t-test cu corecția Bonferroni) se constată o diferență semnificativă statistic ($p = 0,001$) între vârsta pacienților fără complicații microangiopate (53 ± 9 ani) și vârsta pacienților cu 1,2 sau 3 complicații (media vârstelor peste 60 de ani). O altă diferență semnificativă statistic ($p = 0,030$) apare între vârsta pacienților cu o complicație microangiopată (60 ± 11 ani) și vârsta celor cu 3 complicații (65 ± 8 ani). Putem afirma că vârsta este un factor de risc pentru apariția complicațiilor microangiopate și pentru prezența lor într-un număr mai mare. Cu alte cuvinte, pacienții adulți depistați cu diabet zaharat tip 2 la vârste peste 60 de ani au șanse mai mari de a prezenta deja complicații cronice microangiopate încă de la diagnosticul bolii. În cazul consumului de alcool există o diferență semnificativă statistic între subgrupurile de analiză ($p = 0,029$). Comparând cele 4 subgrupuri în perechi (Fisher's Exact Test) se constată o diferență semnificativă statistic ($p = 0,025$) între grupul pacienților cu 3 complicații microangiopate și restul grupurilor, în sensul că proporția celor care nu consumă alcool este semnificativ mai ridicată în grupul celor cu 3 complicații.

Valorile PP diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (F-test, $p < 0,001$). Comparând cele 4 subgrupuri în perechi (t-test cu corecția Bonferroni) se constată o diferență semnificativă statistic între grupul pacienților fără complicații microangiopate și grupul pacienților cu 2 sau 3 complicații ($p < 0,001$ și respectiv $p = 0,002$). Putem afirma că o valoare crescută a PP este un factor de risc pentru apariția complicațiilor microangiopate (și pentru prezența lor într-un număr mai mare). Valorile PWV diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (F-test, $p = 0,003$). Comparând cele 4 subgrupuri în perechi (t-test cu corecția Bonferroni) se constată o diferență semnificativă statistic între grupul format din pacienții fără complicații sau cu o singură complicație microangiopată și grupul format din pacienții cu 2 sau 3 complicații ($p = 0,006$). Putem afirma că o valoare mai ridicată a PWV este un factor de risc pentru apariția complicațiilor microangiopate și pentru prezența lor într-un număr mai mare. Valorile TAS diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (F-test, $p = 0,003$). Comparând cele 4 subgrupuri în perechi (t-test cu corecția Bonferroni) se constată o diferență semnificativă statistic ($p = 0,002$) între grupul pacienților fără complicații microangiopate și toate celelalte grupuri, care nu diferențiază semnificativ între ele. Putem afirma că o valoare mai mare a TAS este un factor de risc pentru apariția complicațiilor microangiopate.

Vârsta vasculară diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (F-test, $p < 0,001$). Comparând cele 4 subgrupuri în perechi (t-test cu corecția Bonferroni) se constată o diferență semnificativă statistic între grupul format din pacienții fără complicații sau cu o

singură complicație microangiopată și grupul format din pacienții cu 2 sau 3 complicații ($p=0,002$). Putem afirma că vârsta vasculară estimată în funcție de rigiditatea arterială este un factor de risc pentru apariția și creșterea numărului de complicații cronice microangiopate.

Valorile ureei diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (Kruskal-Wallis test, $p<0,001$). Comparând cele 4 subgrupuri în perechi (Mann-Whitney test) se constată o diferență semnificativă statistic ($p=0,032$) între grupul pacienților fără complicații microangiopate și toate celelalte grupuri, care nu diferențiază semnificativ între ele. Putem afirma că o valoare mai ridicată a ureei poate fi considerată un factor de risc pentru apariția complicațiilor microangiopate. Valorile creatininei diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (Kruskal-Wallis test, $p<0,001$). Comparând cele 4 subgrupuri în perechi (Mann-Whitney test) se constată o diferență semnificativă statistic ($p=0,012$) între grupul pacienților fără complicații microangiopate și toate celelalte grupuri, care nu diferențiază semnificativ între ele. Putem afirma că o valoare mai ridicată a creatininei este un factor de risc pentru apariția complicațiilor microangiopate. Valorile colesterolului diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (F-test, $p=0,010$). Surprinzător, comparând cele 4 subgrupuri în perechi (t-test cu corecția Bonferroni) se constată o diferență semnificativă statistic ($p=0,026$) între grupul format din pacienții fără complicații sau cu o singură complicație microangiopată (cu valori medii ale colesterolului $207,26 \pm 46,88$ și respectiv $209,84 \pm 60,48$) și grupul pacienților cu 3 complicații (cu valori medii ale colesterolului $174,14 \pm 38,21$). O valoare medie mai mică a colesterolului total se asociază în lotul nostru de pacienți cu prezența unui număr mai mare de complicații cronice microangiopate. Valorile RFG diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (F-test, $p<0,001$). Comparând cele 4 subgrupuri în perechi (t-test cu corecția Bonferroni) se constată o diferență semnificativă statistic ($p<0,001$) între pacienții fără complicații microangiopate (cu valori medii ale RFG de $105,17 \pm 10,48$) și toate celelalte grupe de pacienți cu complicații microangiopate (cu valori medii ale RFG de $80,78 \pm 22,44$, $70,77 \pm 19,11$ și respectiv de $63,23 \pm 16,61$).

Se constată deasemenea o diferență semnificativă statistic ($p=0,001$) între pacienții cu o singură complicație microangiopată (cu valori medii ale RFG de $80,78 \pm 22,44$) și grupele de pacienți cu 2 și 3 complicații microangiopate (cu valori medii ale RFG de $70,77 \pm 19,11$ și respectiv $63,23 \pm 16,61$). Nu sunt diferențe semnificative statistic între valorile RFG ale grupurilor cu 2 și 3 complicații. În concluzie, o afectare a funcției renale exprimată prin creșterea ureei și creatininei, respectiv prin scăderea RFG se asociază în lotul nostru de pacienți cu prezența și cu creșterea numărului de complicații cronice microangiopate.

În ceea ce privește RD și BRC femeile sunt mai expuse riscului de a dezvolta aceste complicații, fără a exista o diferență semnificativă statistic între cele două sexe (Chi-pătrat, $p=0,784$ și respectiv $p=0,084$). În cazul NDP bărbații sunt expuși unui risc mai mare de a prezenta această complicație, semnificativ statistic doar la un nivel de încredere de 90%, $p=0,109$. Așadar, femeile sunt expuse unui risc mai mare pentru a dezvolta complicații cronice de tip retinopat și nefropat, în timp ce bărbații sunt mai expuși riscului de a prezenta complicații de tip neuropat. Pentru a analiza prevalența complicațiilor microangiopate în funcție de vârsta pacientului, totalul de 303 pacienți a fost împărțit în 3 grupe de vârstă: 20-40 ani (15 pacienți), 41-59 ani (125 pacienți) și peste 60 ani (163 pacienți). În ceea ce privește RD, există diferențe semnificative statistic în funcție de vârsta pacientului (Chi-pătrat, $p=0,016$). Cu ajutorul testului de proporții a fost identificată diferența semnificativă între grupele de vârstă 41-59 ani și 60+ ani, în sensul că riscul de apariție a RD este semnificativ mai crescut în rândul grupei 60+ ani față de grupa 41-59 ani. În cazul prezenței NDP, diferențele semnificative statistic în funcție de vârsta pacientului apar pentru un nivel de încredere de 90% (Chi-pătrat, $p=0,087$). Folosind testul de proporții a fost identificată diferența semnificativă între grupele de vârstă 20-40 ani și 41-59 ani, în sensul că riscul de apariție a ND este semnificativ mai crescut în rândul grupei 41-59 ani față de grupa 20-40 ani. În ceea ce privește BRC există diferențe semnificative statistic în funcție de vârsta pacientului (Chi-pătrat, $p<0,001$). Cu ajutorul testului de proporții a fost identificată diferența semnificativă între grupele de vârstă 41-59 ani și 60+ ani, în sensul că riscul afectării renale este semnificativ mai crescut în rândul grupei 60+ ani față de grupa 41-59 ani. În concluzie, rezultatele studiului nostru relevă faptul că cu cât diabetul zaharat de tip 2 este depistat la o vârstă mai înaintată, cu atât riscul de a prezenta o asociere de complicații cronice microangiopate încă de la diagnosticul bolii este mai mare.

9.5. Concluzii

84 % dintre pacienții cu diabet zaharat tip 2 au la momentul diagnosticului cel puțin o complicație cronică microangiopată, sugerând o dată în plus faptul că debutul bolii precede diagnosticul clinic. Ambele sexe pot fi afectate, preponderent însă complicațiile sunt prezente la persoanele vârstnice cu valori crescute ale TAS. Rigiditatea arterială accentuată manifestată prin creșterea progresivă a valorilor medii a PWV este implicată în asocierea numărului complicațiilor cronice microvasculare.

10. Analiza corelației dintre valoarea Cistatinei C și complicațiile cronice microangiopate la pacienți cu diabet zaharat tip 2

10.1. Introducere

Studiul 10a.

Având în vedere că disfuncția endotelială este responsabilă atât de apariția cât și progresia complicațiilor cronice microangiopate în diabetul zaharat (retinopatia diabetică, boala renală diabetică, neuropatia diabetică periferică) scopul studiului transversal a fost de a analiza posibilele corelații dintre valoarea CC și **severitatea** complicațiilor microvasculare la un lot de pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2 la momentul diagnosticului.

Studiul 10b.

Am cercetat deasemenea într-un studiu prospectiv dacă există o corelație între valoarea CC la momentul inițial al depistării diabetului și **progresia** acestor complicații după 3 ani de urmărire. Am încercat identificarea unor valori cut-off ale CC care pot prezice progresia complicațiilor de tip retinopat, nefropat și neuropat.

10.2. Material și metodă

Nivelul de CC a fost măsurat prin metoda imunoturbidimetrică folosindu-se un analizor automat Beckman Coulter AU-series. A fost o determinare cantitativă a CC din ser uman congelat la -80 Grade Celsius, limita minimă de detecție fiind de 0,03 mg /l.

10.3. Rezultate

Pentru 202 din cei 303 pacienți incluși în studiu a fost înregistrată valoarea cistatinei C (CC). Nivelul seric de CC a variat între 0,05 și 1,48 mg/l, cu o medie de $0,54 \pm 0,51$ mg/l și o valoare mediană de 0,57 mg/l.

Studiul 10a.

10a.3.Rezultate

Analiza comparativă a valorilor cistatinei C în funcție de tipul și severitatea complicațiilor cronice microangiopate la momentul depistării diabetului zaharat de tip 2

Corelația cistatinei C cu retinopatia diabetică (RD)

Valorile mediane ale cistatinei C în funcție de gradul RD

	NON-RD (N=154)	RD=1 (N=34)	RD=2+ RD=3 (N=7+7=14)	p
<i>Cistatina C</i>	0,05 (0,05 – 1,44)	0,87 (0,05 – 1,48)	0,47 (0,05 – 1,28)	0,003

Comparând cele 3 subgrupuri în perechi (Mann-Whitney test) se constată o diferență semnificativă statistic ($p < 0,001$) între grupul pacienților fără RD și grupul celor cu RD neproliferativă incipientă (RD1). Celelalte subgrupuri de analiză nu diferențiază semnificativ statistic între ele. Acest rezultat sugerează faptul că valoarea CC poate fi un instrument util în a diferenția stadiile incipiente ale RD.

Corelația cistatinei C cu neuropatia diabetică periferică (NDP)

Valorile mediane ale cistatinei C în funcție de gradul NDP

	NON-NDP (N=82)	NDP=1 (N=88)	NDP2 + 3 (N=32)	p
<i>Cistatina C</i>	0,05 (0,05 – 1,44)	0,67 (0,05 – 1,48)	0,815 (0,05 – 1,48)	0,043

Valorile cistatinei C diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (Kruskal-Wallis test, $p = 0,043$). Astfel, se observă în lotul de pacienți studiați că pe măsură ce severitatea NDP avansează, valorile medianei CC cresc progresiv.

Studiul 10b

Analiza corelației dintre valoarea CC la momentul diagnosticului diabetului zaharat de tip 2 și progresia complicațiilor cronice microangiopate după 3 ani de urmărire

10b.3. Rezultate

Reevaluare la 3 ani

Din lotul inițial de pacienți cu 303 subiecți, pe parcursul celor 3 ani de urmărire au decedat 13 pacienți. 10 pacienți au decedat din cauze cardiovasculare (infarct miocardic acut masiv, accident vascular ischemic sau hemoragic) și 3 pacienți au avut drept cauze de deces tumorile maligne.

Așadar, după 3 ani de la includerea în studiu au rămas disponibili în vederea reevaluării 290 de pacienți. La momentul includerii în studiu, pentru 202 pacienți a fost înregistrată valoarea cistatinei C. După 3 ani de urmărire, au fost reevaluați 183 (91%) dintre cei 202 pacienți. S-a analizat **predictibilitatea avansării gradului complicațiilor cronice microangiopate în funcție de valorile cistatinei C la momentul diagnosticului diabetului zaharat de tip 2.**

Corelația cistatinei C cu retinopatia diabetică (RD)

Valorile mediane ale cistatinei C în funcție de progresia gradului RD

	RD nu a progresat (N=146)	RD a progresat (N=37)	p
Cistatina C (mg/l)	0,05 (0,05 – 1,44)	1,04 (0,05 – 1,48)	<0,001

Se poate observa că valorile cistatinei C diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (Mann-Whitney test, $p < 0.001$), nivelurile CC fiind semnificativ mai mari la pacienții pentru care gradul RD a progresat, înțelegând prin aceasta trecerea de la stadiul fără RD la RD ne/proliferativă sau trecerea de la RD neproliferativă la RD proliferativă.

În lotul studiat există o corelație pozitivă semnificativă între CC și statusul de fumător, valorile TAS, glicemia și hemoglobina glicozilată. În ceea ce privește progresia RD, se remarcă o corelație pozitivă cu parametrii echilibrului glicemic. Pentru a determina corelația dintre CC și progresia RD, independent fumat, IMC, TAS, TAD, glicemie, HbA1c, LDL și colesterol am folosit metoda corelațiilor parțiale. Obținem astfel o corelație de 0,458 între CC și progresia RD, semnificativă statistic ($p < 0,001$). Prin eliminarea efectului variabilelor listate mai sus din corelația CC cu progresia RD, aceste două variabile de interes prezintă o asociere semnificativă, ceea ce înseamnă că există o legătură directă între valorile CC și progresia RD.

Pentru a determina valoarea cut-off a CC predictibilă pentru progresia RD am schițat curba ROC și am determinat valoarea cistatinei C cu cel mai bun echilibru dintre sensibilitate și specificitate este cea de **0,79 mg/l** pentru care sensibilitatea este de 0,78 și specificitatea este de 0,767, semnificativă statistic ($p = 0,023$). Rezultatele noastre sugerează că un pacient adult cu diabet zaharat de tip 2, având o valoare baseline a CC egală sau mai mare decât 0,79 mg/l se află la risc pentru apariția sau progresia afectării retiniene diabetice.

Corelația cistatinei C cu neuropatia diabetică periferică (NDP)

Valorile mediane ale cistatinei C în funcție de progresia gradului NDP

	NDP nu a progresat (N=120)	NDP a progresat (N=63)	p
<i>Cistatina C</i> <i>(mg/l)</i>	0,05 (0,05 – 1,42)	0,98 (0,05 – 1,48)	<0,001

Se observă din tabelul de mai sus că nivelul CC diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (Mann-Whitney test, $p < 0,001$), valorile fiind semnificativ mai mari la pacienții pentru care stadiul ND a progresat, înțelegând prin aceasta trecerea către un stadiu mai avansat de afectare neuropată periferică. Progresia stadiului NDP s-a corelat pozitiv cu hemoglobina glicozilată (la limita semnificației statistice) și negativ cu LDL colesterolul. Pentru a determina corelația dintre CC și progresia NDP, independent de fumat, IMC, TAS, TAD, glicemie, HbA1c, LDL și colesterol am folosit metoda corelațiilor parțiale. Obținem astfel o corelație de 0,587 între CC și progresia NDP, semnificativă statistic ($p < 0,001$). Prin eliminarea efectului variabilelor listate mai sus din corelația cistatinei C cu progresia NDP, aceste două variabile de interes prezintă o asociere semnificativă, ceea ce înseamnă că există o legătură directă între valorile cistatinei C și progresia NDP.

Pentru a determina valoarea cut-off a CC ce poate prezice progresia NDP am schițat curba ROC și am determinat valoarea de prag (cut-off) a CC cu cel mai bun echilibru dintre sensibilitate și specificitate este cea de **0,59 mg/l** pentru care sensibilitatea este de 0,864 și specificitatea este de 0,714, semnificativă statistic ($p=0,014$). Rezultatele noastre sugerează că un pacient adult cu diabet zaharat de tip 2, având o valoare baseline a CC egală sau mai mare decât 0,59 mg/l se află la risc pentru apariția sau progresia afectării neuropate diabetice periferice.

Corelația cistatinei C cu boala renală cronică (BRC)

Valorile mediane ale cistatinei C în funcție de progresia BRC

	BRC nu a progresat (N=135)	BRC a progresat (N=48)	p
<i>Cistatina C</i> <i>(mg/l)</i>	0,05 (0,05 – 1,48)	1,04 (0,05 – 1,44)	<0,001

Se observă că nivelurile serice ale CC diferențiază semnificativ între subgrupurile de analiză (Mann-Whitney test, $p<0,001$), valorile fiind semnificativ mai mari la pacienții pentru care BRC a progresat. Pentru analiza corelației dintre 2 variabile, independent de un set de alte variabile, s-au testat mai întâi corelațiile directe dintre variabile. Deoarece variabila CC este de tip continuu și progresia gradului BRC este variabilă nominală (categorială), am folosit coeficientul de corelație Spearman. Coeficientul de corelație dintre CC și progresia BRC este 0,547, semnificativ statistic ($p<0,001$). Progresia BRC se corelează pozitiv semnificativ statistic cu statusul de fumător și cu hemoglobina glicozilată. Pentru a determina corelația dintre CC și progresia BRC independent de fumat, IMC, TAS, TAD, glicemie, HbA1c, LDL și colesterol am folosit metoda corelațiilor parțiale. Obținem astfel o corelație de 0,528 între CC și progresia BRC. Corelația este semnificativă statistic ($p<0,001$). Prin eliminarea efectului variabilelor listate mai sus din corelația CC cu progresia BRC, aceste două variabile de interes prezintă o asociere semnificativă statistic, ceea ce înseamnă că există o legătură directă între valorile CC și progresia BRC.

Pentru a determina valoarea cut-off a CC predictibilă pentru progresia BRC am determinat valoarea de prag (cut-off) a CC cu cel mai bun echilibru dintre sensibilitate și specificitate este cea de **0,58 mg/l**, pentru care sensibilitatea este de 0,903 și specificitatea este de 0,706 este semnificativă statistic ($p=0,034$). Rezultatele noastre sugerează că un pacient adult cu

diabet zaharat de tip 2, având o valoare baseline a CC egală sau mai mare decât 0,58 mg/l se află la risc pentru apariția sau progresia afectării renale diabetice.

Analizând media valorilor CC la momentul diagnosticului diabetului zaharat tip 2 s-a observat că pacienții care au devenit macroalbuminurici după 3 ani de urmărire au avut un nivel mediu al CC la baseline semnificativ mai mare decât a celor care s-au menținut normoalbuminurici (1,07 vs. 0,70 mg/l, $p=0,03$). În lotul studiat s-a observat că persoanele care au avut o evoluție a echilibrului glicemic semnificativ mai bună după 3 ani de la diagnosticul diabetului zaharat, reușind să atingă ținta de HbA1c de sub 7% au avut la momentul inițial al diagnosticului o valoare medie a RAC semnificativ mai mică.

Deasemenea, s-a observat că persoanele care au avut o evoluție a echilibrului glicemic semnificativ mai bună după 3 ani de la diagnosticul diabetului zaharat de tip 2, au avut inițial o valoare medie a CC semnificativ mai mică decât cei care nu au reușit să atingă ținta de hemoglobină glicozilată de sub 7%. În ceea ce privește statusul vascular, în ciuda faptului că la momentul inițial al diagnosticului diabetului zaharat nu s-a observat o corelație semnificativă după cum am arătat, între PWV și echilibrul glicemic, după 3 ani de urmărire, între valoarea PWV la baseline (PWV0) și valoarea HbA1c la 3 ani s-a constatat o corelație pozitivă și semnificativă statistic, după cum se poate observa în graficul următor (figura 10.19). Cu alte cuvinte, rigiditatea arterială estimată prin PWV la momentul diagnosticului diabetului zaharat de tip 2 poate fi considerată un factor de prognostic în ceea ce privește atingerea țintelor glicemice după 3 ani de evoluție ai bolii.

10.5.Concluzii

Nivelul seric de CC la momentul diagnosticului se asociază cu severitatea RD și ND la pacienți adulți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat.

Rezultatele studiului nostru prospectiv au arătat că între nivelul seric al CC există o corelație pozitivă și semnificativă statistic cu progresia complicațiilor cronice de tip microangiopat, independent de factorii de risc cunoscuți. Valorile serice ale CC situate între 0,58 și 0,79 mg/l pot fi predictibile pentru progresia complicațiilor de tip retinopat, nefropat și neuropat, la pacienți adulți urmăriți pe o perioadă de 3 ani de la momentul diagnosticului diabetului zaharat de tip 2.

Se poate stabili astfel un model de predicție care include determinarea CC la pacienții diabetici, în vederea includerii lor într-un program de monitorizare atentă cu scopul prevenirii apariției și progresiei complicațiilor cronice microangiopate.

11. Complicațiile cronice microvasculare la bărbați cu diabet zaharat și corelațiile acestora cu disfuncția erectilă ca marker de disfuncție endotelială

11.1. Introducere

DE evaluată ca marker al disfuncției endoteliale poate fi prezentă la pacienții cu diabet zaharat nu numai indusă de deficitul de androgeni, ci de asemenea, ca o consecință a complicațiilor cronice. Pornind de la această premiză, scopul studiului nostru transversal a fost de a evalua prezența complicațiilor microvasculare cronice într-un grup de pacienți de sex masculin cu DZ și de a identifica asocierea acestora cu DE și cu statusul hormonal sexual.

11.2. Material și metodă

Pacienții cu un nivel al testosteronului liber mai mic decât 70 pg/ml au fost considerați hipogonadici. DE a fost diagnosticată pe baza unui scor mai mic de 22 de puncte obținute în urma completării unui chestionar cu 5 întrebări validat și standardizat Indexul Internațional al Funcției Erectile (IIEF) (Rosen, 1999). Măsurătorile hormonale au fost efectuate utilizându-se metoda immunochemiluminescenței pe dispozitivul Immulite 2000. S-a utilizat normograma Vermeulen (Vermeulen, 1999, Kaplan, 2006) pentru a estima valoarea testosteronului liber, cunoscându-se valoarea testosteronului total și cea a SHBG. Valorile considerate normale au fost următoarele: testosteron = 181-772 ng/dl, SHBG = 32-122 nmol/l, DHEA 80-560 μg/dl, testosteron liber = 58-72 pg/ml.

11.3. Rezultate

Dintre cei 292 de subiecți incluși în studiu, 44 au fost diagnosticați cu diabet zaharat tip 1 (DZ1) și 248 cu diabet zaharat tip 2 (DZ2). Vârsta pacienților examinați a fost cuprinsă între 20-75 ani, media de vârstă fiind $52,06 \pm 3,7$ ani.

Analizând datele din tabelul de mai sus se observă că subiecții cu DZ1 au fost semnificativ mai tineri decât cei cu DZ2 și au avut o circumferință a taliei mai mică. Acești pacienți au avut de asemenea o glicemie a jeun mai mare, deși valorile HbA1c au fost similare între cele două grupuri. Evaluând factorii de risc cardiovasculari, cum era de așteptat, pacienții cu DZ2 au prezentat o valoare medie mai mare a trigliceridemieii, precum și o prevalență mai mare a HTA, diferențele fiind semnificative statistic între cele două loturi.

Prevalența DE în întregul grup de studiu a fost 84,24%, mai mare la DZ2 decât la DZ1 (87,5% vs. 65,9%, $p=0,02$). Incidența DE a crescut odată cu înaintarea în vârstă, de la 33,34%

la grupa de vârstă 20-40 de ani până la 87,7% la cei peste 60 de ani. Prevalența hipogonadismului în rândul pacienților cu DE a fost de 31,37% la subiecții cu DZ1 și de 26,73% la cei cu DZ2. Dintre pacienți hipogonadici cu DZ2 93,9% au avut DE, în timp ce doar 66,6% dintre pacienții cu DZ1 au prezentat DE ($p = 0,04$).

Am analizat prevalența complicațiilor cronice microvasculare (CM) în lotul studiat și am constatat că 61% dintre pacienții cu DZ1 nu prezentau CM și deasemenea cea mai frecventă complicație a fost NDP (23%). În rândul persoanelor cu DZ2, 25% nu au prezentat nicio CM și, deasemenea cea mai frecventă complicație înregistrată a fost tot NDP (42%).

Am evaluat asocierea dintre severitatea DE (exprimată prin scorul IIEF) și prezența / gradul retinopatiei diabetice (RD). În lotul pacienților cu DZ1 valoarea medie a scorului IIEF fost semnificativ mai mare la cei fără RD, comparativ cu cei având RD proliferativă (21,5 vs. 10,5 puncte, $p = 0,003$). Nu am putut găsi însă o diferență semnificativă între scorul IIEF și gradul de RD la pacienți cu DZ2. În grupul nostru de studiu, am depistat 150 de pacienți aflați în diferite stadii ale BRC. Prevalența DE în rândul acestor subiecți a fost de 42% (63 pacienți). Nu am putut observa o corelație între scorul IIEF și BRC la subiecții cu DZ1. În rândul pacienților cu DZ2, scorul mediu IIEF fost semnificativ mai mare la cei aflați în stadiul 1 comparativ cu cei aflați în stadiul 3 de BRC (20,4 vs. 12,73 puncte, $p = 0,03$). NDP a fost mai frecventă în rândul pacienților cu DZ2 decât la subiecții cu DZ1 (32,26% vs. 13,64%). După stratificarea pacienților în funcție de gradul NDP, la pacienții cu DZ2 valoarea medie a scorului IIEF a fost mai mare la cei fără NDP comparativ cu cei aflați în stadiul 3 de NDP (20,7 vs. 10,5 puncte, $p = 0,04$).

11.5. Concluzii

DE este frecventă la pacienții cu DZ și incidența sa crește odată cu înaintarea în vârstă. În studiul nostru, DE s-a asociat cu prezența complicațiilor cronice ale diabetului și severitatea acestora s-a corelat cu severitatea complicațiilor microvasculare.

12. Concluziile generale și contribuțiile personale ale tezei

1. Prevalența rigidității vasculare patologice și valoarea medie CAVI au fost mai mici în grupul martor comparativ cu grupul pacienților cu DZ 2.
2. 84% dintre pacienții adulți cu DZ tip 2 au cel puțin o complicație cronică microangiopată la momentul diagnosticului.
3. Prevalența complicațiilor microvasculare la nivelul lotului de studiu a fost de 23% RD, 19% BRC și 53% NDP.
4. Pacienții diagnosticați cu DZ tip 2 la vârste de peste 60 ani au risc mai mare de a asocia complicații cronice microangiopate.
5. Rigiditatea arterială estimată prin PWV se asociază cu apariția și severitatea complicațiilor diabetice cronice microangiopate.
6. Valoarea serică a CC determinată la momentul diagnosticului clinic al DZ tip 2 se corelează cu severitatea complicațiilor cronice microvasculare, dovedindu-se un marker sensibil în diferențierea stadiilor incipiente ale RD și NDP.
7. Am identificat valori cut-off ale CC care pot prezice progresia acestor complicații după 3 ani de evoluție ai DZ tip 2.
8. Gradul DE s-a asociat cu prezența, dar și cu severitatea complicațiilor cronice microvasculare ale DZ.

Aceste rezultate identifică printr-o metodă paraclinică non-invazivă, ușor de efectuat (screening vascular PWV) și prin dozarea serică a unui marker biologic (CC) un model de predicție pentru pacientul adult cu DZ tip 2 nou depistat, în ceea ce privește apariția și progresia complicațiilor cronice microangiopate într-un interval de timp relativ scurt (3 ani).

13. Bibliografie selectivă

Boulton AMG, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the Diagnosis and Outpatient Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetic Medicine*; 15: 508-514, 1998.

Cardoso CR, Salles GF. Aortic stiffness: Is it time to be included into clinical diabetes management? *J. Diabetes Complicat*;30:1207–1208, 2016.

Contal, C, O’Quigley J. An application of changepoint methods in studying the effect of age on survival in breast cancer, *Computational Statistics and Data Analysis*; 30: 253 – 270, 1999.

Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 40 (2): 221–226, 2002.

Gu FF, Lu SZ, Chen YD et. al. Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an in vivo study using intravascular ultrasound. *Chin Med J (Engl)*;122 :2820-2826, 2009.

Kaplan SA, Meehan AG, Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? *J Urol* 176: 1524-1528, 2006.

Looker HC, Nyangoma SO, Cromie D et al. Scottish Diabetic Retinopathy Screening Collaborative; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland. *Diabetologia* 55 (9): 2335-2342, 2012
Moța M et al. Prevalence of Diabetes Mellitus and Prediabetes in Adult Romanian Population - PREDATORR Study. *J Diabetes*; 8: 336-344, 2016.

National Kidney Foundation. K / DOQI clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Intern Suppl* 3: 1-150, 2012.

Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 11: 319-326, 1999.

Salgado JV, Souza FLS, Salgado BJ. How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease: Imbalance, counterbalance, or consequence? *Journal of Cardiology*; 62: 331-335, 2013.

Trinity J, Bivalacqua Mustafa F, Usta Hunter C et al. Endothelial Dysfunction in Erectile Dysfunction: Role of Endothelium in Erectile Physiology and Disease. *Journal of Andrology*, 24 (S6): S17-S37, 2003.

Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Stroke*; 32: 4, 2001.

Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3666-3672, 1999.

Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmac* 58: S95, 2004.

Zimmet PZ, Alberti KG et al. Epidemiology of diabetes status of a pandemic and issues around metabolic surgery. *Diabetes Care* ;39(6): 878-883, 2016.

Anexe

Anexa 1

Listă publicații

Autor /co-autor în capitole din cărți publicate:

1. Istoria neuropatiei diabetice în România - C.Ionescu-Tîrgoviște, Proiect susținut de Societatea de Neuropatie Diabetică și Sănătatea Press Group, București, **2013**; coautor al capitolului: Neuropatia diabetică vegetativă-pg.246-247 ISBN 978-973-0-15565-5

2. Endocrinologie clinică, Nutriție și Boli metabolice – caiete de curs - S. Fica, ediția I, Editura Medicală, București, **2006**, autor al capitolelor:

Noțiuni generale privind alimentația sănătoasă

Dieta în diferite etape ale vieții

Dieta în bolile specifice

ISBN (10)973-39-0599-2 și ISBN (13)978-973-39-0599-8)

3. Tratat de diabet Paulescu - sub coordonarea prof. dr. C.Ionescu-Tîrgoviște, Editura Academiei Române, București, **2004**; coautor al capitolelor:

Investigarea tulburărilor metabolice –pg.755-789

Neuropatia diabetică somatică-pg.1049-1063

Neuropatia diabetică vegetativă-pg.1063-1079

Modificările osteo-articulare în diabetul zaharat-pg.1097-1105

ISBN 973-27-1097-7

ARTICOLE INDEXATE ISI :

Autor principal

1. Association between cystatin C level as an early marker of renal impairment and severity of diabetic retinopathy in new diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus without chronic renal disease – O. Georgescu, S.D. Ioacără, T. Letchin, A.L. Taină, S. Buliga, S. Fica – *International Conference on Interdisciplinary Management of diabetes mellitus and its complications. INTERDIAB Proceeding* (Editura Niculescu cod CNCSIS 212 B+) ISSN 2393-3488, ISI Web of Science, 3:199-204, 2017.

2. Sexual dysfunction in patients with new onset type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease - O. Georgescu, C. Nica, C. Pavel, S. Fica. *International Conference on Interdisciplinary Management of diabetes mellitus and its complications. Interdisciplinary approaches in diabetic chronic kidney disease. INTERDIAB Proceeding* (Editura Niculescu cod CNCSIS 212 B+) ISSN 2393- 3488, ISI Web of Science, 1: 208-214, 2015.

Coautor

1. Milk and Insulin Growth Factor 1 (IGF1) – Implications in Acne and General Health. V. G. Clătici, O. Georgescu, A.M.V. Drăgănița, A. L.Tatu, S. Fica. *Romanian Biotechnological Letters* ISSN 1224-5984, ISI Web of Science impact factor 0,363, influence score 0,071. Vol 20 (1): 10013-10022, 2015.

2. Patients treated with insulin and sulphonylurea are at increased mortality risk as compared with those treated with insulin plus metformin. Ioacără SD, Guja C, Georgescu O, Martin S, Sîrbu A, Purcaru M, Fica S – *Acta Endocrinologica*; XIII (3): 329-333, 2017.

ARTICOLE INDEXATE BDI/CNCSIS B+:

Autor principal

- 1. The progression of diabetic microvascular complications and increased vascular stiffness – O.Georgescu, V.G. Clătici, C.Nica, S.Fica. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases* ISSN 2068-8245; 21 (4): 357-361, 2015.**
- 2. Arterial stiffness and impaired renal function in patients with and without diabetes mellitus – O. Georgescu, C. Nica, S. Crăciun, C. Toader (Ion), S. D. Ioacără, S. Fica. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition & Metabolic Diseases* ISSN 2068-8245; 21 (2): 89-95, 2014.**
- 3. Androgen deficiency, erectile dysfunction and chronic microvascular complications in male diabetic patients – O. Georgescu, A. D. Reghină, S. D. Ioacără, C. Nica, S. Fica. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition & Metabolic Diseases* ISSN 2068-8245; 20 (4), 401-407, 2013.**

Coautor

- 1. Progrese în evoluția sarcinilor la pacientele cu diabet zaharat tip 1 – R. Vlădăreanu, S. Fica, O. Georgescu, A. Filipescu, D. Mihăilescu. *Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie* ISSN 1220-5532; 2: 15-18, 2010.**
- 2. Malignant insulinoma with hepatic and pulmonary metastases associated with primary hyperparathyroidism. Case report and review of the literature - A. Albu, A. Zîrnea, O. Georgescu, D. Terzea, D. Jinga, S. Fica. *Journal of Medicine and Life* ISSN 1844-122x; 1 (2), 210-216, 2008.**

Bursă doctorală obținută în perioada 30.05.2014 – 30.09.2015 conform contractului de studii universitare doctorat cu bursă finanțată din Fondul Social European de către Organismul Intermediar pentru Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane, în cadrul proiectului

"Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc (Doc-Postdoc)" nr. 15758 din 30.05.2014.

Nr. de identificare al contractului POSDRU/159/1.5/S/137390.

Beneficiar: Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București.

Studii din tema tezei prezentate ca poster sau ca prezentări orale și publicate în volumele unor manifestări științifice

-naționale

- 1. Vascular status in adults with diabetic peripheral neuropathy - O. Georgescu, O. Enache, D. Trancă, S.D.Ioacă, S. Fica** – Prezentare poster la cel de-al 6-lea Congres al UMF Carol Davila – București, 7-9.06.2018.
- 2. Progresia bolii renale la adulți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat și corelația cu valoarea cistatinei C la momentul diagnosticului - O. Georgescu, O. Enache, D. Trancă, S.D.Ioacă, S. Fica** – Prezentare poster la cel de-al 44 lea Congres al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice – Poiana Brașov, 23-26.05.2018, *Acta Diabetologica Română*; 44: 150-151, 2018. (Premiul 3 la prezentare poster)
- 3. The degree of diabetic retinopathy and Cystatin C level in new onset type 2 diabetes mellitus without chronic renal disease – O. Georgescu, S.D.Ioacă, T. Letchin, A-L. Taină, S. Buliga, S. Fica** – Prezentare poster la Congresul UMF Carol Davila – București, 29-31.05.2017, *Maedica-A Journal of Clinical Medicine*; ISSN 2501-6903, 12(15): 75, 2017.
- 4. Association between cystatin C level as an early marker of renal impairment and severity of diabetic retinopathy in new diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus without chronic renal disease – O. Georgescu, S.D. Ioacă, T. Letchin, A.L Taină, S. Buliga, S. Fica** – *INTERDIAB Proceeding* (Editura Niculescu cod CNCSIS 212 B+) ISSN 2393-3488. Prezentare orală la International Conference on Interdisciplinary Management of diabetes mellitus and its complications (INTERDIAB) București, 2017.
- 5. Corelații între retinopatia diabetică și numărul hematiilor la pacienți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat – O. Georgescu, C. Pavel, D. Cristuinea, A. Stănescu, A. L. Taină, S. Fica** - *Acta Diabetologica Română* vol.41 (2015) ISSN 2068-8245. Prezentare poster la al 41 lea Congres al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Sibiu 20-23.05.2015
- 6. Sexual dysfunction in patients with new onset type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease – O. Georgescu, C. Nica, C. Pavel, S. Fica** — *Interdisciplinary Approaches in Diabetic Chronic Kidney Disease* vol.1, march 2015, Editura Niculescu ISSN-L 2393-

3488. Prezentare orală la International Conference on Interdisciplinary Management of diabetes mellitus and its complications (INTERDIAB) București, 26-28.03.2015

7. Viteza undei de puls și statusul funcției renale la un lot de pacienți cu diabet zaharat tip 2 nou depistat – O.Georgescu, L.Banu, C. Pavel, A.Stănescu, S. Fica. Prezentare poster la al 12-lea Congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Cluj-Napoca 5-7.11.2014

8. Vârsta vasculară la un lot de pacienți vârstnici cu diabet zaharat tip 2 și boală renală cronică- O.Georgescu, T.Letchin, L.Banu, S.Crăciun, C.Nica, I.Ghimpu, S.Fica. *Acta Diabetologica Romana*, vol. 40, 2014, ISSN 1584-6571. Prezentare poster la al 40-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice – Sibiu, 21-24.05.2014

9. Boala renală cronică și rigiditatea vasculară la un lot de pacienți de vârstă medie cu diabet zaharat tip 2 – O. Georgescu, C. Ion, L. Banu, I. Ghimpu, C. Pavel, S. Fica. *Acta Diabetologica Română* vol.39, 2013, ISSN 1584-6571. Prezentare poster la al-39-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutritie si Boli Metabolice, Sibiu, 22 – 25.05.2013

10. Stilul de viață și deficitul de androgeni la pacienții de vârstă medie cu diabet zaharat tip 2– O.Georgescu, S.Crăciun, C.Nica, A. Stănescu, Simona Fica — Prezentare poster la al 10-lea Congres Național al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice – Cluj – Napoca 7-9.11.2012

11. Rigiditatea vasculară și parametrii cardiometabolici la pacienții obezi cu diabet zaharat tip 2 – O. Georgescu, C. Ion, L. Antonie, .L. Stejereanu, S. Fica. *The international journal of the Romanian Society of Endocrinology*, vol. VIII, supl.1, sept.2012 *Abstract book*, ISSN 1841-0987(print), ISSN 1843-066X(online). Prezentare poster la al-20-lea Congres național de endocrinologie cu participare internațională, *Sinaia* 27-29.09.2012

12. Indicele de augmentare și parametrii metabolici la pacienții cu diabet zaharat – O. Georgescu, C. Ion, A. D. Reghină, A. Stănescu, S. Fica. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*, vol.19/no.2/suppl.1 ISSN 2068-8245. Prezentare poster la al-38-lea Congres național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Sibiu 23-26.05.2012

13. Asocierea dintre CAVI cu factorii de risc cardiovasculari și complicațiile macroangiopate în diabetul zaharat – A.Reghină, O. Georgescu, I.Sava, D.Cristuinea, S.Fica – *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*, vol.18/nr.2 (suppl.1), ISSN 1583-8609. Prezentare poster la al 37-lea Congres al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice – Sibiu, 25-28.05.2011

14. Implicarea sindromului metabolic în modificarea unor parametrii vasculari –O. Georgescu, D.Ioniță, M.Ursache, S.Fica — *Revista Română de Endocrinologie și Metabolism* vol.9, nr.2, oct.2010, ISSN 1582-8115. Prezentare poster la al 18-lea Congres al Societății Române de Endocrinologie – Iași, 7-9.10.2010

15. VASERA- screening cardiovascular și parametrii controlului metabolic – D.Ioniță, M. Ursache, O.Georgescu, D.Ștefănescu, S.Fica — *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*, vol.17/nr.2 (suppl.1), 2010, ISSN 1583-8609. Prezentare poster la al 36-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice – Sibiu, 26-29.05.2010

- internaționale

1. Arterial stiffness and chronic kidney disease in middle –aged patients with type 2 diabetes mellitus – O. Georgescu, S. Crăciun, C. Nica, L. Banu, C. Toader (Ion), S.Fica – *Atherosclerosis Abstracts* 235 (2014) e241 EAS-0871. Poster presentation to the 82-nd European Atherosclerosis Society Congress Madrid, 31.05-3.06.2014

2. The vascular stiffnes in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus - O. Georgescu, C. Nica, C.V. Ion, S. Fica. Poster presentation to the 4th World congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertensions (CODHy), Barcelona, 8-11.11. 2012

3. Erectile dysfunction, androgen deficiency and chronic complication in male diabetic patients - O. Georgescu, M. Ursache, C.G. Barbu, S. Fica. *Diabetologia* vol.53, suppl.1, 2010 ISSN 0012-186X. Poster presentation to the 46th EASD Annual Meeting, Stockholm, 20 – 24.09.2010