

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

**“HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ, PARAMETRII  
GLICEMICI ȘI EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU DIABET  
ZAHARAT DE TIP 2 COMPLICAT”**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. DR. ILIEȘIU ADRIANA MIHAELA**

**Student-doctorand:**

**CHIVU CĂS. PÂRVU IRINA**

**2022**

## Cuprinsul tezei de doctorat

Cuprins .....	4
Lista cu lucrările științifice publicate.....	8
Lista cu abrevieri și simboluri .....	9
Introducere.....	12
I. Partea generală .....	16
1. Hipertensiunea arterială .....	16
1.1. Definiția și epidemiologia hipertensiunii arteriale.....	16
1.2. Tipuri de hipertensiune arterială. Mecanismele hipertensiunii arteriale esențiale .....	18
1.3. Diagnosticul hipertensiunii arteriale – metode de măsurare a tensiunii arteriale, evaluarea inițială a pacientului hipertensiv.....	27
1.4. Afectarea de organe-țintă în hipertensiunea arterială.....	32
1.5. Tratamentul hipertensiunii arteriale.....	34
1.5.1. Momentul inițierii tratamentului antihipertensiv. Ținte de tratament .....	34
1.5.2. Modificarea stilului de viață .....	36
1.5.3. Terapia farmacologică .....	37
1.5.4. Dispozitive pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.....	41
1.5.5. Tratamentul hipertensiunii rezistente.....	41
1.5.6. Urmărirea pacienților hipertensivi .....	42
1.6. Variabilitatea tensiunii arteriale – definiție, metode de evaluare.....	44
1.6.1. Definiția, tipurile și evaluarea variabilității tensiunii arteriale.....	44
1.6.2. Parametri alternativi pentru evaluarea variabilității tensiunii arteriale .....	48
1.6.2.1. Fractali. Dinamica neliniară.....	48
1.6.2.2. Dimensiunea fractală .....	50
1.6.2.3. Serii temporale.....	52
1.6.2.4. Analiza fluctuațiilor detrendate .....	53
1.6.2.5. Lacunaritatea .....	54
1.6.2.6. Aplicații ale analizei fractale în medicină.....	54
1.6.2.7. Lanțurile Markov .....	56
1.6.3. Valoarea predictivă a variabilității tensiunii arteriale și efectele medicației pe variabilitatea tensiunii arteriale .....	57
1.7. Reproducibilitatea profilurilor de tensiune arterială și AASI .....	62
2. Diabetul zaharat .....	65
2.1. Definiția și tipurile de diabet zaharat .....	65
2.2. Parametrii glicemici. Ținte de tratament.....	66
2.3. Complicațiile diabetului zaharat de tip 2 .....	69
2.3.1. Afectarea cardiacă în diabetul zaharat .....	73

2.4. Managementul diabetului zaharat .....	76
3. Interrelația hipertensiune arterială – diabet zaharat .....	79
3.1. Impactul bidirecțional .....	79
3.2. Profilul tensional al pacienților diabetici. Ținte de tratament antihipertensiv la diabetici .....	80
3.3. Variabilitatea tensiunii arteriale la pacienții diabetici .....	81
3.4. Pacienții diabetici hipertensivi și pandemia SARS-Cov-2.....	82
4. Rigiditatea arterială.....	84
II. Contribuții personale .....	87
5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....	87
6. Metodologia generală a cercetării.....	88
7. Studiul 1 – Variabilitatea tensiunii arteriale, parametrii glicemici și evoluția bolnavilor cu diabet zaharat tip 2 complicat .....	90
7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice) .....	90
7.2. Pacienți și metode .....	91
7.3. Rezultate .....	95
7.3.1. Analiza descriptivă a datelor.....	95
7.3.1.1. Date demografice și clinice la includere. Prevalența factorilor de risc și a comorbidităților .....	96
7.3.1.2. Complicațiile diabetului.....	99
7.3.1.3. Parametrii paraclinici la includere: electrocardiografici, ecocardiografici și de laborator.....	101
7.3.1.4. Tratamentul antihipertensiv și al comorbidităților .....	104
7.3.1.5. Tratamentul antidiabetic .....	106
7.3.1.6. Controlul DZ și HTA la vizita de includere.....	106
7.3.2. Evoluția pacienților cu DZ complicat .....	108
7.3.2.1. Vizita de urmărire de la 6 luni .....	108
7.3.2.2. Vizita telefonică de la 16.5 luni .....	109
7.3.2.3. Evoluția parametrilor glicemici și a controlului diabetului zaharat .....	109
7.3.2.4. Evoluția controlului TA .....	110
7.3.2.5. Evoluția funcției renale .....	113
7.3.2.6. Rigiditatea arterială.....	113
7.3.2.7. Schimbări tratament. Cronoterapia .....	114
7.3.2.8. Evenimentele cardiovasculare. Spitalizările .....	115
7.3.2.9. Mortalitatea de orice cauză .....	116
7.3.3. Variabilitatea tensiunii arteriale – control, mortalitate .....	116
7.3.3.1. Valoarea-prag de definire a variabilității crescute a tensiunii arteriale .....	116
7.3.3.2. Variabilitatea tensiunii arteriale pe termen scurt (pe parcursul a 24 ore) .....	117
7.3.3.3. Variabilitatea tensiunii arteriale pe termen mediu (de la o zi la alta).....	121
7.3.4. Variabilitatea glicemică pe termen mediu .....	123
7.3.5. Dimensiunea fractală, parametru alternativ de evaluare a variabilității tensiunii arteriale și glicemice ...	125

7.3.6. Reproductibilitatea profilurilor tensionale și a statusului de variabilitate a tensiunii arteriale .....	130
7.3.6.1. Profilul tensional nocturn în evoluție.....	130
7.3.6.2. Variabilitatea tensiunii arteriale în evoluție .....	130
7.4. Discuții .....	131
7.4.1. Caracteristicile populației și ale subploturilor de studiu .....	131
7.4.2. Controlul TA și al DZ la vizita de includere.....	137
7.4.3. Evoluția pacienților hipertensivi cu DZ complicat .....	139
7.4.4. Variabilitatea tensiunii arteriale și glicemică: tipuri, parametri alternativi .....	141
7.4.5. Reproductibilitatea.....	146
7.4.6. Limitele studiului, direcții de cercetare .....	147
7.5. Concluzii (opțional) .....	148
8. Studiul 2 – Evoluția pacienților diabetici și hipertensivi în practica clinică.....	149
8.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice) .....	149
8.2. Pacienți și metode .....	149
8.3. Rezultate .....	152
8.3.1. Analiza descriptivă a datelor.....	152
8.3.1.1. Date demografice.....	153
8.3.1.2. Prevalența factorilor de risc și a comorbidităților .....	154
8.3.1.3. Parametrii clinici.....	156
8.3.1.4. Parametrii electrocardiografici .....	157
8.3.1.5. Datele de laborator.....	158
8.3.1.6. Ecocardiografia.....	159
8.3.1.7. Tratamentul antihipertensiv și al comorbidităților .....	160
8.3.1.8. Tratamentul antidiabetic .....	163
8.3.1.9. Mortalitatea de orice cauză la 2 ani și la 3 ani .....	164
8.3.1.10. Controlul DZ și HTA.....	168
8.3.2. Complicațiile diabetului zaharat – grupurile de studiu .....	171
8.3.3. Respitalizări. Particularitățile pacienților respitalizați, evoluția tratamentului .....	178
8.4. Discuții .....	182
8.4.1. Caracteristicile populației de studiu.....	182
8.4.2. Controlul hipertensiunii arteriale și al diabetului zaharat .....	189
8.4.3. Complicațiile diabetului zaharat și impactul asupra evoluției pacienților (respitalizări, modificări de tratament, mortalitate de orice cauză).....	191
8.4.4. Limitele studiului și perspective de cercetare viitoare .....	197
8.5. Concluzii (opțional) .....	198
9. Concluzii și contribuții personale .....	199
9.1. Concluzii finale.....	199
9.2. Contribuții personale .....	202

Bibliografie.....	204
Bibliografie partea generală.....	204
Bibliografie contribuții personale.....	230
Anexe.....	241
Anexa 1. Formular de consimțământ informat.....	241
Anexa 2. Tabel automonitorizare.....	245
Anexa 3. Exemplu de estimare a dimensiunii fractale.....	246
Anexa 4. Tabele cu informații suplimentare.....	248
Anexa 5. Articol publicat în Revista Farmacia.....	255
Anexa 6. Articol publicat în Revista Medicina Internă.....	263
Anexa 7. Dovezi lucrări prezentate și participări la conferințe și simpozioane.....	275

## **Introducere**

Între hipertensiunea arterială (HTA) și diabetul zaharat (DZ) există o influență bidirecțională, fiind implicați factori de risc și organe-țintă comune, iar scorurile de risc consideră DZ și HTA factori majori [1,2]. Asocierea HTA - DZ, se întâlnește la peste 70% din diabetici, iar diabeticii hipertensivi au un risc cardiovascular (CV) cu până la 75% mai mare față de cei fără DZ [3]. Prevalența DZ este în creștere și recomandările Asociației Americane de Diabet (ADA) pledează pentru un control plurifactorial, doar 50% din bolnavi atingând țintele [4,5,6]. HTA este suboptimal controlată (40% din bolnavi, 30.8% în România, în SEPHAR III - *Study for the Evaluation of Prevalence of Hypertension and Cardiovascular Risk in Romania III*) în ciuda progreselor [7,8,9].

Am ales studiul unei teme legate de pacienții hipertensivi cu DZ complicat deoarece reprezintă o populație cu risc foarte înalt la care îmbunătățirea modelelor de predicție a evenimentelor adverse este necesară, dincolo de controlul tensiunii și glicemic. Problematika este de actualitate, în contextul pandemiei de obezitate care va crește numărul bolnavilor cu sindrom metabolic. Impactul asupra costurilor de sănătate este proporțional cu numărul de complicații și spitalizări. Tensiunea arterială (TA) prezintă variații spontane în cursul aceleiași zile, între zile diferite, de la o lună la alta, iar semnificația prognostică independentă a variabilității TA (VTA) a început relativ recent să fie explorată, fără un prag pentru riscul crescut [10]. Similar, variabilitatea glicemică (VG) are efecte mai nocive decât hiperglicemia susținută, activând stresul oxidativ [11]. Datele existente lasă în discuție: gradul în care fluctuațiile TA influențează afectarea de organe-țintă și evoluția diabeticilor, tipurile de complicații, parametrii optimi pentru estimarea VTA și a controlului [10,12].

Ipozeza de cercetare derivă din ideea că evoluția hipertensivilor cu DZ de tip 2 complicat este grevată de VTA și de control. Scopul cercetării este de a studia impactul diverselor forme de HTA și al VTA, în relație cu parametrii glicemici, asupra evoluției diabeticii, în funcție de complicații, prin abordări clasice și metode alternative de interpretare a datelor. Parametrii clasici ofera o viziune globală asupra amplitudinii fluctuațiilor. Seriile temporale reprezentate de evoluția în timp a TA sistolice, diastolice, medii și glicemiei au o dinamică neliniară, conducând frecvent la obiecte fractale. Sunt necesare instrumente care să evalueze gradul de complexitate al curbelor, metodele de analiză a dinamicii neliniare de tip geometrie fractală oferind aplicații în sistemele biologice. Aceasta abordare este relativ nouă, iar studiile care au aplicat modele de dinamică neliniară la sisteme biologice nu au evaluat în detaliu hipertensivii diabetici cu complicații [13]. Teza de față utilizează în paralel ambele tipuri de parametri, cei globali (clasici) și cei alternativi (de analiza fractală), oferind informații suplimentare și o abordare comparativă.

Cercetarea include 2 studii cu design complementar. Primul este prospectiv observațional, de tip cohortă, la hipertensivi cu DZ tip 2 complicat, cu o urmărire timp de 16.5 luni în ambulator. Studiul 2 este retrospectiv și urmărește evoluția unei cohorte de 156 pacienți diabetici și hipertensivi internați, din punct de vedere al respitalizărilor CV, modificărilor de tratament pe parcursul a 2 ani, inclusiv mortalitatea de orice cauză la 2 și la 3 ani.

## I Partea generală

### 1. Hipertensiunea arterială

**Capitolul 1** este dedicat definiției, fiziopatologiei, formelor și profilurilor de HTA și reproductibilității acestora, precum și țintelor și opțiunilor de tratament, împreună cu VTA și parametrii clasici și alternativi de estimare a acesteia.

Definiția HTA este în funcție de modul de evaluare: tensiunea arterială (TA) la cabinet, MATA (monitorizarea ambulatorie automată a TA/24h) și automăsurată, în Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC) [1]. La diabetici, relația între TA și mortalitate are forma literei "J", cu mortalitate crescută la valorile extreme [14]. Diagnosticul trebuie să cuprindă și riscul adițional prin afectarea de organe-țintă mediată de HTA [1]. Automăsurarea TA pare un bun predictor al evenimentelor CV, iar MATA oferă multe înregistrări, cu o mai bună acuratețe [1,15]. S-a demonstrat incidența mai crescută a evenimentelor CV la profilul non-dipper, iar

extreme dipper-ii ar avea risc mai crescut de accident vascular cerebral [16]. Există și HTA de halat alb (izolată de cabinet), mascată (izolată ambulatorie), iar ultima se asociază cu risc de nefropatie la diabetici [17]. MATA oferă indici de variabilitate (deviația standard (SD), coeficientul de variație (CoV)), de rigiditate arterială (AASI - *ambulatory arterial stiffness index*), rezervați cercetării [1]. VTA se referă la variații pe termen lung, mediu și scurt, asociate independent cu complicațiile și evenimentele CV, în special la diabetici [10]. Evaluarea VTA se face prin mai mulți parametri (SD, CoV - definit ca  $SD/media\ TA * 100$ , variabilitatea medie, variația zi-noapte și noapte-zi etc). Indicii optimi sunt în studiu, cele mai multe studii folosesc CoV al TA sistolice/24h; un prag de 10% este considerat acceptabil, alte studii au ales percentila 50 [10,18]. CoV oferă informații despre amplitudinea fluctuațiilor de TA, nu și despre structura intrinsecă a dinamicii [10,13]. Măsurătorile MATA sunt o serie temporală, iar conceptul de fractal este aplicabil proceselor generatoare de fluctuații neregulate în timp; se poate calcula DF pentru curbele de la MATA [13,19]. Geometria fractală este încă departe de medicina clinică, dar deschide posibilitatea de a explica oscilațiile CV fiziologice și patologice.

Statusul de dipping, în special non-dipper, este greu reproductibil, calitatea somnului fiind esențială și MATA ar trebui repetată [20]. Un trial recent pe hipertensivi tineri netratați a comparat AASI la 2 MATA, iar reproductibilitatea optimă a fost pentru AASI/24h [21].

## 2. Diabetul zaharat

**Capitolul 2** tratează definiția, diagnosticul, parametrii glicemici folosiți pentru evaluarea controlului și tratamentul DZ tip 2, precum și particularitățile COVID-19 la diabetici.

DZ reprezintă un set de tulburări metabolice care au în comun hiperglicemia, cu risc crescut CV și de complicații [22]. Principalele metode de evaluare a controlului glicemic pe lângă glicemia *à jeun* sunt hemoglobina glicozilată (HbA1c), automonitorizarea și monitorizarea continuă a glicemiei (CGM) [22]. Un parametru suplimentar ar fi VG, trialul ADVANCE sugerând că fluctuațiile glicemice par un predictor mai bun de complicații și risc CV [23]. Complicațiile DZ, uneori prezente la diagnostic, sunt rezultatul hiperglicemiei cronice [22]. DZ și HTA s-au găsit printre comorbidități la pacienții cu evoluție severă a infecției SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*) în proporție de peste 20%, [24]. O analiză pre-pandemie și în timpul pandemiei a demonstrat o creștere ușoară a TA automăsurate în pandemie [25].

### **3. Interrelația hipertensiune arterială – diabet zaharat**

Cauzalitatea bidirecțională între DZ și HTA este detaliată în **capitolul 3** și a fost recent testată într-un studiu pe 318 664 pacienți cu istoric de boală CV și DZ tip 2, prin randomizare mendeliană pe polimorfisme nucleotidice, demonstrând că DZ tip 2 ar putea cauza HTA, invers fiind probabil non-cauzal [26]. HTA și DZ se complică reciproc, cardiopatia și nefropatia pot coexista, fără criterii pentru a estima proporția în care participă HTA și DZ. HTA mascată și statusul de non-dipper sunt un numitor comun la diabetici, putând dezvolta și hipertensiune arterială, iar controlul intensiv a fost abordat în multe trialuri [1].

### **4. Rigiditatea arterială**

Rigiditatea arterială, subiectul **capitolului 4**, predictor recunoscut pentru morbi-mortalitatea CV, apare înaintea afectării aterosclerotice. Poate fi estimată și prin indicele recent introdus, AASI, calculat automat la MATA, mai accesibil față de alte metode [27].

## **II. Contribuții personale**

### **5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Obiectivul principal al tezei de doctorat a fost studiul pacienților hipertensivi și diabetici, din punct de vedere al evoluției (complicații, spitalizări, controlul TA și al DZ, mortalitate de orice cauză) prin prisma parametrilor de TA, inclusiv VTA prin parametri standard și alternativi, și a parametrilor glicemici, pentru un management individualizat și mai eficient.

### **6. Metodologia generală a cercetării**

Teza de doctorat cuprinde 2 proiecte de cercetare, unul prospectiv și unul retrospectiv. Studiul prospectiv se referă la pacienți hipertensivi ambulatori cu DZ tip 2 complicat, iar cel retrospectiv a analizat hipertensivi diabetici internați, indiferent de prezența complicațiilor DZ, pentru a compara impactul complicațiilor asupra evoluției, în completarea primei părți, cele 2 populații de fiind disjuncte.

**Protecția subiecților umani.** Ambele studii s-au derulat în concordanță cu Declarația de la Helsinki și au fost aprobate de Comisia de Etică.

**Considerații statistice:** variabilele cantitative sunt prezentate ca medie $\pm$ SD; comparațiile s-au făcut cu ANOVA și teste non-parametrice (Kruskal-Wallis). Variabilele categoriale sunt raportate ca procente, iar comparația s-a făcut cu testele chi-pătrat sau Fisher Exact. Ipoteza



nulă a fost respinsă atunci când valoarea p (p-value) <0.05. Analiza multivariată a fost folosită pentru evaluarea relațiilor dintre end-point-uri și variabilele covariate. Programele statistice utilizate au inclus Microsoft Excel (2013), Epi Info 7.2.2.2, MedCalc Version 19.5.2.

## **7. Studiul 1 – Variabilitatea tensiunii arteriale, parametrii glicemici și evoluția bolnavilor cu DZ tip 2 complicat**

### **7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)**

Scopul acestui studiu observațional prospectiv de cohortă este de a analiza impactul diverselor forme de HTA și al VTA, în relație cu parametrii glicemici, asupra evoluției pacienților cu DZ tip 2 complicat.

Obiectivele studiului 1 sunt: 1)stabilirea formelor de HTA la bolnavii cu DZ tip 2 complicat, rolul metodelor de evaluare a TA: la cabinet, MATA sau domiciliu, inclusiv VTA pe termen scurt, mediu și lung; 2)evaluarea impactului HTA asupra evoluției (complicații; calitatea vieții, spitalizări, mortalitate de orice cauză); cuantificarea episoadelor hipoglicemice; impactul tratamentului antidiabetic și antihipertensiv asupra evoluției; 3)studierea asocierii dintre VTA pe termen scurt și lung și VG; 4)evaluarea asocierii dintre VG și complicații; 5)investigarea unor metode alternative de estimare a VTA și VG.

### **7.2. Pacienți și metode**

Pacienții hipertensivi cu DZ tip 2 complicat care s-au prezentat la cabinetul de medicină internă din Ambulatorul Spitalului Clinic “Prof. Dr. Th. Burghel”, consecutivi, care îndeplineau criteriile (în esență, HTA și DZ tip 2 complicat, în ritm sinusal, exclusiv boli decompensate recent sau sarcină). S-au efectuat 3 vizite de studiu și s-au colectat:

- Date vizita de includere (după semnarea consimțământului informat, Anexa A): demografice, complicații, comorbidități, parametri clinici, EKG, ecocardiografie, MATA/24 ore, indicele glezna-brat (IGB), investigații de laborator, medicație;
- Date vizita de 6 luni: status supraviețuire, spitalizări/comorbidități noi, internări în compartimentul de terapie intensive (TICAR), schimbări de tratament, parametri clinici, IGB, EKG, MATA/24h, investigații laborator, date tabel automonitorizare;
- Date vizita telefonică la un an (în medie la 16.5 luni; în contextul pandemiei COVID-19): status vital, spitalizări, modificări ale schemei de tratament, TA și G automăsurate.

### 7.3. Rezultate

#### 7.3.1. Analiza descriptivă a datelor

Figura 7.1 detaliază procesul de selecție; cei 51 de pacienți analizați au fost împărțiți în 2 subloturi conform VTA, față de mediana de 11% a CoV al TA sistolice/24h: S1 (25 bolnavi, 49.1%, VTA scăzută, CoV < 11%) și S2 (26 bolnavi, 50.9%, VTA crescută, CoV ≥ 11%). Figurile 7.2 și 7.4 oferă distribuția vârstei și comorbidităților, iar tabelul 7.1 redă caracteristicile la includere, parametrii clinici (TA medie=144.5/81.8 mmHg) și factorii de risc fiind similari între subloturi.

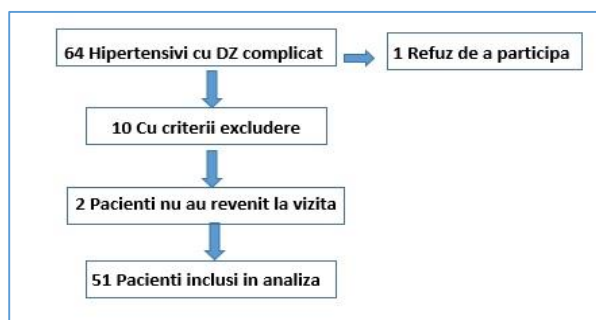


Figura 7.1. Selecția pacienților.

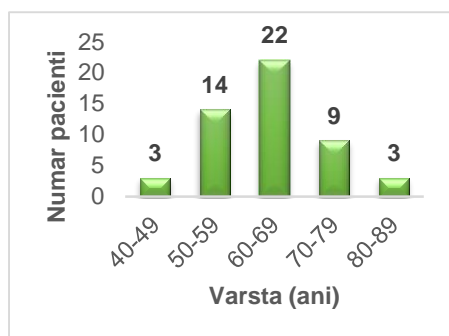


Figura 7.2. Vârsta pacienților.

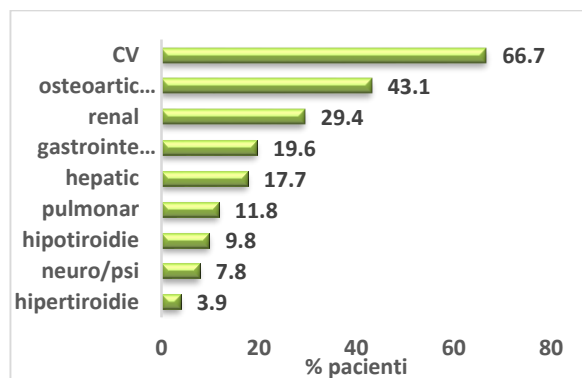


Figura 7.4. Comorbiditățile (similar S1 - S2).

Tabelul 7.1. Caracteristicile pacienților la includere (selecții).

Parametru	Valoare populație (n=51)	Valoare S1 (n=25)	Valoare S2 (n=26)	p-value
Sex masculin	22 (43.1%)	12 (48%)	10 (38.5%)	0.49
Vârsta (ani)	63.5 ± 9.3	62.8 ± 9.6	64.2 ± 9.2	0.58
Notă calitatea vieții	81.4 ± 8.5	80.4 ± 9.2	82.6 ± 3.4	0.88
Vechimea DZ (ani)	8.74 ± 6.62	8.02 ± 5.77	9.44 ± 7.4	0.44

Figura 7.5 prezintă complicațiile DZ la vizita inițială, similar între subloturi (valorile p respective: 0.97, 0.68, 0.72, 0.24, 0.91, 0.95), în medie 1.7 complicații per pacient, fără diferență

între subloturi ( $p=0.49$ ) sau funcție de sex ( $p=0.55$ ). Neuropatia diabetică s-a asociat independent cu creatininemia ( $p=0.048$ ), iar nefropatia – cu TA sistolică nocturnă ( $p=0.04$ ).

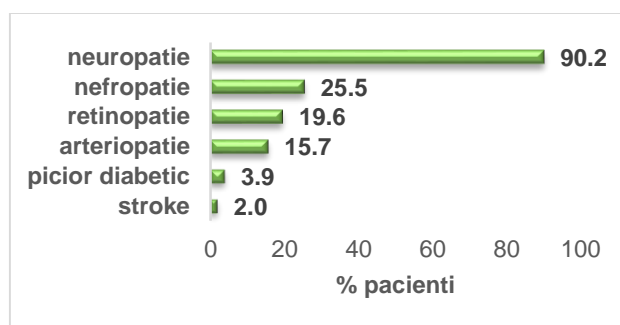


Figura 7.5. Prevalența complicațiilor DZ în populația de studiu, la includere.

Patologia **EKG** a fost dominată de modificările ST-T (unde T negative, subdenivelare ST). La **ecocardiografia transtoracică**, FEVS medie a fost  $59.1 \pm 4.9$  % (51% - 65%), păstrată la toți bolnavii; 34 (66.7%) au prezentat HVS ( $p=0.04$  între S1 și S2); 10 (19.6%) au avut valvulopatii; 7 (13.7%) - tulburări de cinetică. 20 (39.2%) au avut funcție diastolică normală, iar restul, relaxare întârziată. **Parametrii de laborator**: diferențe semnificative între subloturi s-au înregistrat pentru HbA1c ( $p=0.03$ ), LDL fiind în țintă la 36 (70%).

Figura 7.7 prezintă clasele de **tratament antihipertensiv** la includere (în medie  $2.9 \pm 1$  clase), iar figura 7.8 ilustrează medicația afecțiunilor asociate. Antihipertensivele au fost preponderent administrate dimineața ( $2.1 \pm 0.9$  clase), similar în subloturi ( $p=0.64$ ). CDF au fost folosite la 17 (33.3%) pacienți, IECA + diuretic sau BRA + BCC.

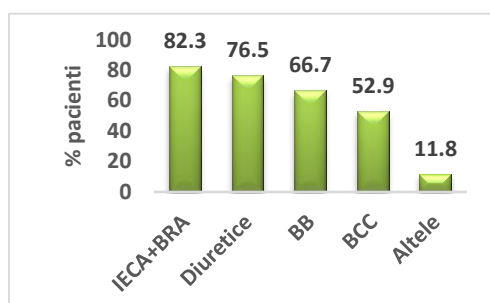


Figura 7.7. Tratamentul antihipertensiv.

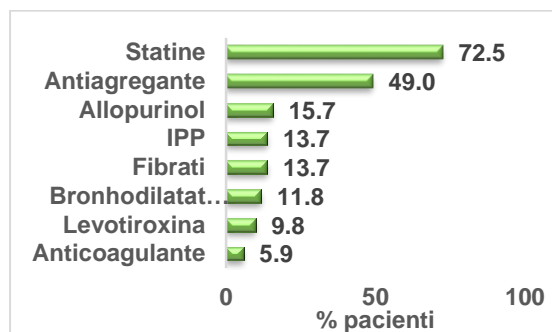


Figura 7.8. Medicația comorbidităților.

Opțiunile terapeutice **antidiabetice** au fost dieta (100%), antidiabeticele orale (82.4%) și insulinoterapia (19.6%, doar insulina lentă), majoritar combinații (în medie  $1.9 \pm 0.5$  opțiuni).

**Controlul DZ** a fost definit conform ADA, cumulativ prin atingerea țintei de glicemie și de HbA1c. La includere, 27 pacienți (52.94%) au atins ambele ținte, 30 (58.8%) având glicemia controlată și 39 (76.5%) fiind cu HbA1c în parametri. **Controlul TA** s-a atins la 11 pacienți (21.6%), cu TA la cabinet și media TA la MATA/24h în intervalele stabilite. TA la cabinet a fost în limite la 15 pacienți (29.4%), iar media TA la MATA/24h - la 27 (52.9%). 17 (33.3%) pacienți au avut HTA de halat alb, iar 4 (7.84%) au avut HTA mascată. Figura 7.11 prezintă situația controlului DZ și TA la vizita de includere.

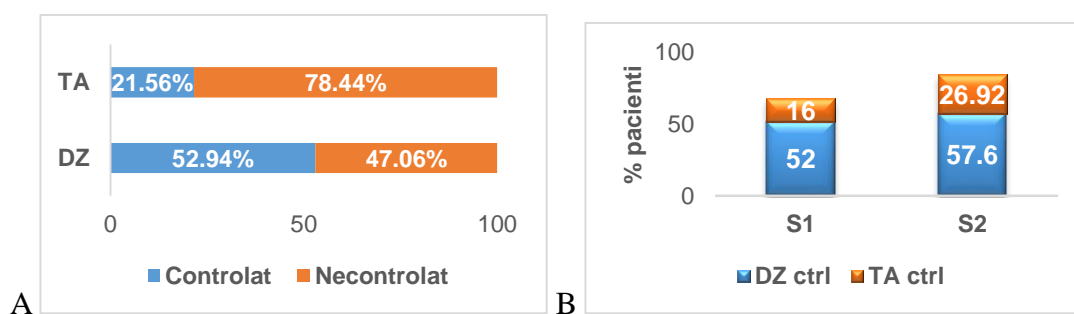


Figura 7.11. Controlul DZ și TA în populația studiată (A) și pe subloturi (B) la vizita inițială (p=0.36 pentru DZ și p=0.34 pentru TA).

Controlul TA s-a asociat multivariat cu disfuncția renală (p=0.03) și cu DF a TA sistolice nocturne (p=0.03), având o probabilitate mai mică de control. DZ controlat s-a asociat cu factorii independenți din figura 7.12: TA sistolică la cabinet crescută (p=0.047, OR=0.47), colesterolul total crescut (p=0.02, OR=0.93), microalbuminuria (p=0.049, OR=0.007).

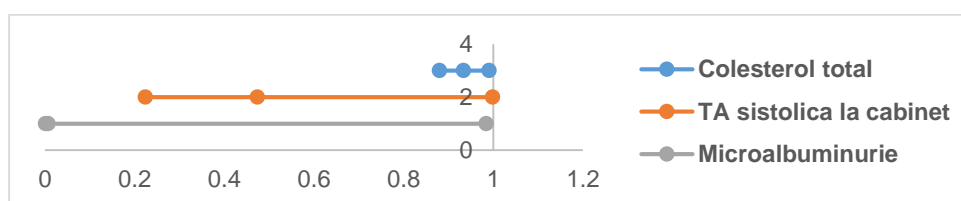


Figura 7.12. Predictorii ai controlului slab al DZ (factori de protecție pentru DZ controlat).

## 7.3.2. Evoluția pacienților cu DZ complicat

### 7.3.2.1. Vizita de urmărire de la 6 luni

Având în vedere pandemia SARS-CoV2 și riscul înalt al pacienților, vizita s-a efectuat după  $6.6 \pm 1.4$  luni, în medie. 9 pacienți (17.6%) au suferit spitalizări, parametrii clinici și paraclinici au fost similari, HbA1c fiind singura semnificativ mai mare în S1 față de S2 ( $7.1 \pm 0.8$  versus

6.3 ± 0.8, respectiv, cu p=0.002). S-au înregistrat îmbunătățiri, după modificările de tratament, pentru TA de cabinet (p=0.0001) și dipping-ul nocturn (p=0.048).

### 7.3.2.2. Vizita telefonică de la 16.5 luni

La vizita de la 16.5 luni (întârzieri în context COVID-19), pacienții au comunicat măsurătorile din dimineața respectivă: G medie 132.2 mg/dL, TA medie 129.3/80.1 mmHg, fără diferență S1-S2 (p=0.84 și p=0.77, respectiv).

### 7.3.2.3. Evoluția parametrilor glicemici și a controlului diabetului zaharat

Controlul DZ la 6 luni a fost atins la 26 de pacienți (50.9%), similar cu includerea, fără diferență S1 - S2 (p=0.18), iar 9 (17.6%) au avut schimbări de tratament. Glicemia a fost controlată la 24 (47%), iar HbA1c la 37 bolnavi (72.5%). Unicul parametru care a influențat controlul DZ la 6 luni a fost diferența de glicemie între vizite (p=0.042, multivariat). La vizita telefonică, 25 (52.1%) aveau glicemia în țintă (în medie, 132.2 mg/dL, similar între subloturi, p=0.84), DZ controlat fiind asociat cu DZ controlat anterior (p=0.048).

### 7.3.2.4. Evoluția controlului TA

Controlul TA la vizita de 6 luni a fost fără diferență S1 - S2 (p=0.92), după optimizarea tratamentului atingându-se țintele TA suplimentar la 24 de pacienți (47%). Parametrii cu diferență funcție de controlul TA sunt legați de TA sistolică și diastolică la MATA și TA sistolică medie/7 zile și nu includ schimbările de tratament (p=0.28) sau TA controlată inițial (p=0.42). La vizita telefonică, 70.8% aveau TA controlată (TA medie=129.3/80.1 mmHg, similar S1-S2, p=0.77). Curba Receiver Operating Characteristics (ROC) din figura 7.15 arată valoarea predictivă bună (aria de sub curbă, AUC=0.795) a TA sistolice/7 zile pentru TA controlată peste 6 luni. CoV pacienților cu TA controlată și necontrolată la 6 luni au fost comparabile (p=0.67).

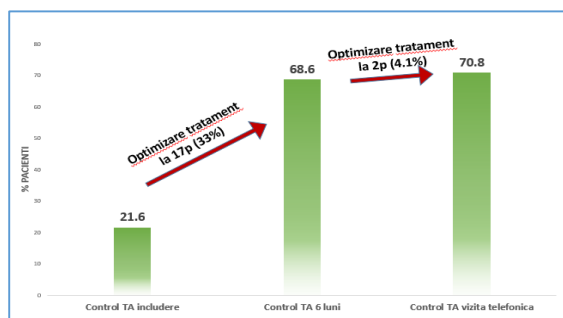


Figura 7.13. Evoluția controlului TA.

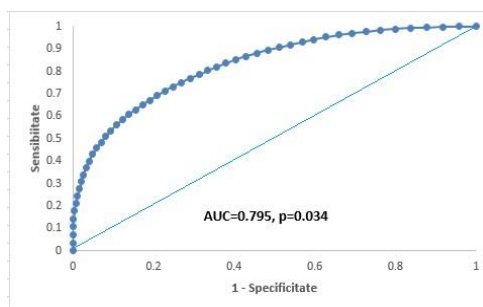


Figura 7.15. Curba ROC pentru TA sistolice pe 7 zile și controlul TA la 6 luni.

### 7.3.2.5. Evoluția funcției renale

Deși creatininemia medie a rămas constantă (1.08 versus 1.1 mg/dL,  $p=0.28$ ), o deteriorare a funcției renale s-a înregistrat la 14 (27.5%); astfel, 15 (29.4%) au avut eRFG sub 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Agravarea funcției renale s-a asociat independent cu HbA1c de control ( $p=0.02$ ).

### 7.3.2.6. Rigiditatea arterială

Între AASI la includere și la 6 luni a fost o diferență semnificativă ( $p=0.02$ ), în contextul schimbărilor de terapie (33%). AASI s-a asociat cu procentul de dipping nocturn la includere și la 6 luni ( $p=0.03$  și  $p=0.04$ , respectiv). Între AASI la 6 luni și IGB a existat o anticorelație ( $p=0.004$ ,  $r^2=0.15$ ), ilustrată în figura 7.16.

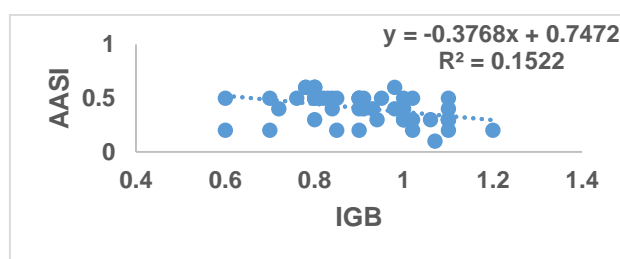


Figura 7.16. Corelația AASI – IGB la vizita de 6 luni ( $p=0.0046$ ).

### 7.3.2.7. Schimbări tratament. Cronoterapia

Aderența declarativă a fost optimă, tratamentul antidiabetic a rămas neschimbat la majoritatea. Tratamentul antihipertensiv a suferit modificări la 17 (33.3%) bolnavi, TA sistolică medie/24h și încărcătura sistolică diurnă fiind mai joase la cei cu tratament optimizat (121.3 mmHg vs 127.9 mmHg,  $p=0.01$ , respectiv 21.2% vs 31.9%,  $p=0.05$ ). La vizita telefonică, 2 bolnavi (4.1%) au aplicat modificările, fără asociere cu controlul ( $p=0.33$ ). La vizita de urmărire, 18 (35.2%) primeau CDF. Numărul mediu de clase de antihipertensive a fost  $2.9 \pm 0.9$ , preponderent dimineața ( $2 \pm 0.9$  clase), similar între subloturi ( $p=0.48$ ).

### 7.3.2.8. Evenimentele cardiovasculare. Spitalizările

La evaluarea telefonică finală, 27 (52.9%) bolnavi avuseseră între 1 și 5 spitalizări, în medie 1.8. Din aceste spitalizări, 15 au fost pentru evenimente CV (0.55/pacient spitalizat,  $p=0.41$ ). Creatininemia a fost mai mare la spitalizați (1.3 vs 0.9 mg/dL,  $p=0.01$ ).

### 7.3.2.9. Mortalitatea de orice cauză

La 1 an de la includere, 2 pacienți au decedat (3.9%), iar după vizita finală, numărul pacienților decedați era de 3 (5.9%), toți femeii și cu vârsta medie la deces de 78.7 ani.

### 7.3.3. Variabilitatea tensiunii arteriale – control, mortalitate

Au fost explorate VTA pe termen scurt și mediu și pragurile de VTA. Variațiile TA și G pe termen lung au fost detaliate în subcapitolul 7.3.2.

#### 7.3.3.1. Valoarea-prag de definire a variabilității crescute a tensiunii arteriale

76.5% (39 pacienți) au fost peste pragul arbitrar de 10%, iar față de media aritmetică de 11.7%, 21 (41.2%) au avut VTA crescută. Analiza multivariată a demonstrat asocieri ale ambelor praguri alternative pentru VTA cu CoV TA sistolică diurnă la includere ( $p=0.03$  pentru pragul de 10% și  $0.02$  pentru cel de 11.7%) și diferența acestuia între vizite ( $p=0.01$  pentru 10% și  $0.001$  pentru 11.7%). Nu au existat asocieri semnificative ale pragurilor cu parametrii de la automonitorizarea de 7 zile sau cu controlul TA sau al DZ.

#### 7.3.3.2. Variabilitatea tensiunii arteriale pe termen scurt (pe parcursul a 24 ore)

VTA pe 24h a fost evaluată prin MATA, TA medie/24 h a fost inițial mmHg, iar la 6 luni – mmHg. Diferență între subloturi s-a consemnat pentru CoV TA sistolice și diastolice pe 24h, diurne și nocturne, la includere (valori  $p<0.0001$ ).

Diferența zi-noapte între parametrii MATA a fost semnificativă la includere și la vizita de 6 luni pentru TA sistolică ( $p=0.02$  și  $0.0002$ ), diastolică ( $p=0.006$  și  $0$ ) și CoV ( $p=0$  la ambele vizite). Evoluția comparativă a MATA între includere și 6 luni a prezentat diferențe pentru TA sistolică/24h (la includere 129.9mmHg, la 6 luni 123.5mmHg,  $p=0.02$ ).

Status-ul de dipping nocturn pe baza scăderii TA sistolice a avut distribuția pe subloturi din figura 7.18. Variația zi-noapte a TA diastolice a avut o distribuție diferită, cu coincidența profilurilor la doar 23 pacienți (45.1%). Figura 7.19 ofera o imagine a acestei distribuții, cu predominanța profilului non-dipper în ambele cazuri, cu ponderi diferite (60% conform TA sistolice și 37% conform TA diastolice). Coincidența de încadrare ca profil între includere și vizita de 6 luni a fost 41.2% (figura 7.20).

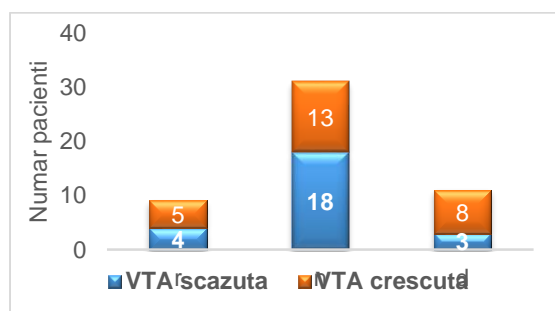


Figura 7.18. Profiluri TA sistolică.

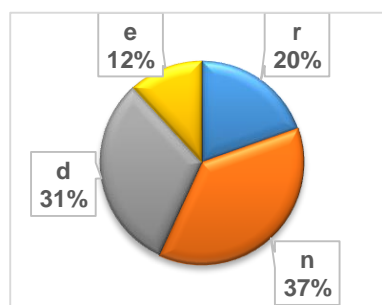


Figura 7.19. Profiluri TA diastolică.

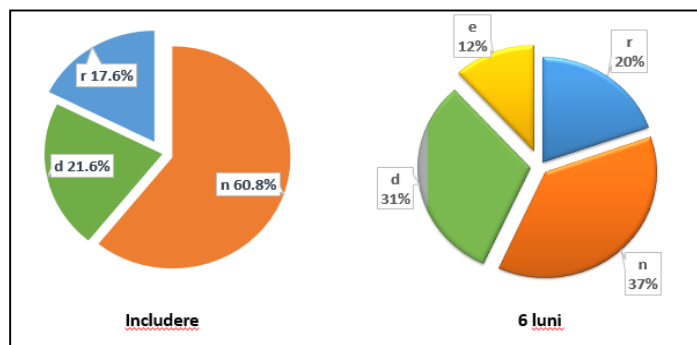


Figura 7.20. Evoluția profilului de dipping nocturn al TA sistolice între vizite.

### 7.3.3.3. Variabilitatea tensiunii arteriale pe termen mediu (de la o zi la alta)

TA medie de la automonitorizarea la domiciliu pe 7 zile a fost 131.8/73.7, iar valoarea mediană a CoV pentru TA sistolică pe 7 zile a fost de 5.2%. Categoriile de VTA pe termen mediu și scurt în raport cu medianele corespunzătoare au coincis la 27 pacienți (52.9%).

TA în cele 7 zile care au urmat vizitei inițiale a fost semnificativ mai mică decât cea din cabinet la includere (144.5/81.8mmHg,  $p=0.00005$  și  $r=0.4$ , pentru TA sistolică) (figura 7.21).

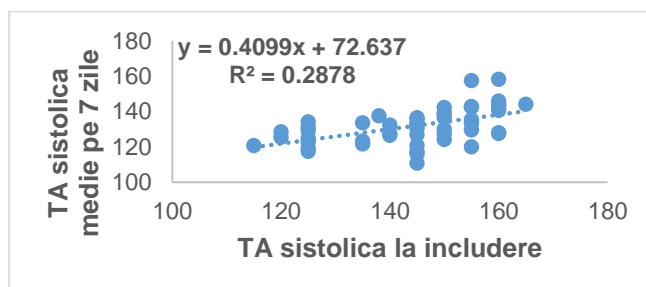


Figura 7.21. Corelația dintre TA sistolică la includere și TA sistolică medie / 7 zile.

Dintre parametrii la includere, TA medie sistolică / 7 zile s-a asociat cu: TA controlată ( $p=0.008$ ), DZ controlat ( $p=0.003$ ), glicemia ( $p=0.007$ ), TA sistolică/24h ( $p=0.002$ ). VTA crescută pe termen mediu s-a asociat semnificativ la includere cu TA sistolică/24h ( $p=0.002$ ), încărcătura sistolică diurnă ( $p=0.03$ ) și DF a TA sistolice diurne ( $p=0.01$ ).

### 7.3.4. Variabilitatea glicemică pe termen mediu

VG de la o zi la alta a fost evaluată cu ajutorul tabelului de automonitorizare timp de 7 zile (Anexa 2), prin calcularea parametrilor globali și a DF (subcapitolul 7.3.5). Glicemia medie a fost 130.7mg/dL; mediana CoV a fost de 5.9%. Față de glicemia medie la includere (140.1 mg/dL), din sânge venos, glicemia medie din sânge capilar / 7 zile a fost semnificativ mai scăzută (corelație figura 7.22), ca și față de glicemia medie la vizita de 6 luni (138.1mg/dL).



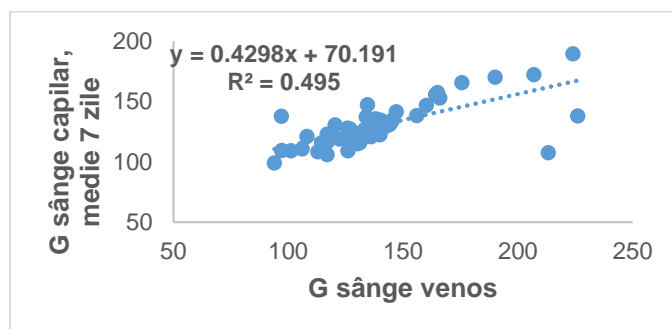


Figura 7.22. Corelația dintre glicemia din sânge venos la includere și glicemia din sânge capilar medie pe 7 zile ( $p=0.00001$ ).

### 7.3.5. Dimensiunea fractală, parametru alternativ de evaluare a variabilității tensiunii arteriale și glicemice

S-au estimat DF pentru parametrii MATA, pentru seriile de măsurători diurne și nocturne, separat, în contextul intervalelor de sampling diferite (tabelul 7.15).

Tabelul 7.15. Dimensiunile fractale medii ale parametrilor MATA, la includere.

DF=dimensiune fractală, TAS=TA sistolică, TAD=TA diastolică, TAM=TA medie,

FC=frecvență cardiacă, PP=presiunea pulsului, S=sublot.

Parametru MATA	Valoare medie DF în populația de studiu	Valoare medie DF în S1	Valoare medie DF în S2	p-value
TAS diurnă	$1.2358 \pm 0.03$	$1.2343 \pm 0.03$	$1.2372 \pm 0.03$	0.76
TAS nocturnă	$1.1203 \pm 0.02$	$1.124 \pm 0.01$	$1.116 \pm 0.02$	0.24
TAD diurnă	$1.2426 \pm 0.03$	$1.24 \pm 0.03$	$1.244 \pm 0.04$	0.62
TAD nocturnă	$1.1136 \pm 0.02$	$1.11 \pm 0.02$	$1.117 \pm 0.02$	0.24
TAM diurnă	$1.254 \pm 0.04$	$1.25 \pm 0.04$	$1.2571 \pm 0.04$	0.6
TAM nocturnă	$1.1161 \pm 0.02$	$1.1126 \pm 0.02$	$1.1198 \pm 0.02$	0.24
FC diurnă	$1.226 \pm 0.04$	$1.2255 \pm 0.03$	$1.2265 \pm 0.04$	0.92
FC nocturnă	$1.1233 \pm 0.02$	$1.1268 \pm 0.02$	$1.1194 \pm 0.03$	0.29
PP diurnă	$1.2966 \pm 0.05$	$1.2977 \pm 0.03$	$1.2956 \pm 0.06$	0.47
PP nocturnă	$1.1235 \pm 0.02$	$1.1259 \pm 0.02$	$1.1209 \pm 0.02$	0.41

DF a TA sistolice diurne s-a asociat semnificativ cu TA sistolică la cabinet ( $p=0.03$ ), cu TA sistolică și diastolică în ortostatism ( $p=0.02$  în ambele cazuri), cu TA sistolică pe 24h, diurnă și nocturnă la MATA ( $p=0.01$ ,  $0.02$  și  $0.049$ , respectiv), cu încărcătura sistolică diurnă la MATA ( $p=0.02$ ) și cu TA controlată per global și la cabinet ( $p=0.02$ ,  $0.047$  respectiv). Au existat corelații cu DF ale tuturor celorlalti parametri, cu excepția DF a TA sistolice nocturne și a DF frecvenței cardiace nocturne. DF a TA medii diurne a prezentat o singură corelație

semnificativă, cu RFG estimată MDRD ( $p=0.002$ ,  $r=0.38$ ). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative ale DF între subgrupurile definite pe baza pragurilor diferite de VTA (10%, 11% sau 11.7%). DF este un predictor acceptabil pentru controlul TA (figura 7.23).

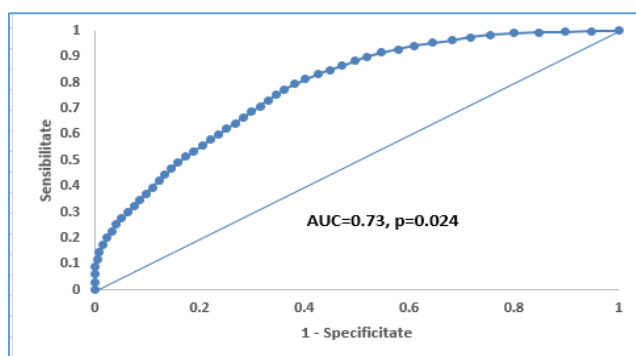


Figura 7.23. Curba ROC și AUC de 0.73 pentru DF a TA sistolice pe 24h în repartizarea pe categorii control al TA, la includere.

**Scăderea nocturnă a DF.** DF au fost semnificativ (valoarea  $p$  aproape de 0 în toate cazurile) mai scăzute pe timpul nopții. Diferența zi-noapte medie pentru fiecare parametru a fost: 9.34% pentru TA sistolică, 10.38% pentru TA diastolică, 11% pentru TAM, 8.37% pentru frecvența cardiacă și 13.35% pentru presiunea pulsului. Multiple asocieri semnificative s-au documentat pentru TA controlată și clase de medicație antihipertensivă. Dipping-ul nocturn al TA sistolice și al TA diastolice s-au asociat cu scăderea nocturnă doar a DF aferentă TA diastolice ( $p=0.03$  și  $p=0.003$ , respectiv) și pentru TAM ( $p=0.007$  și  $p=0.003$ , respectiv).

**DF în evoluție.** La vizita de urmărire, DF s-a menținut crescută semnificativ în timpul zilei, față de noapte, cu valori  $p$  aproape nule în cazul tuturor celor 5 parametri. Nu au fost diferențe semnificative ale DF medii la 6 luni față de DF la includere pentru niciun parametru. DF a TA sistolice diurne la 6 luni s-a asociat semnificativ cu ameliorarea calității vieții ( $p=0.03$ ) și cu TA controlată la cabinet la 6 luni ( $p=0.049$ ). Nu au fost asocieri cu end-point-urile pe termen lung sau modificările tratamentului.

**DF la automonitorizarea pe 7 zile.** Valorile medii pentru DF la 7 zile au fost fără diferențe între subploturi, semnificativă mai joasă decât cele corespunzătoare diurne la MATA (media DF a TA sistolice/24h 1.2306 versus 1.1397 la 7 zile, iar media TA diastolice/24h 1.2419 versus 1.1313 la 7 zile,  $p$ -value aproape 0 în ambele cazuri). Nu a existat corelație între DF TA sistolice pe 7 zile și la MATA ( $p=0.61$ ).

### **7.3.6. Reproductibilitatea profilurilor tensionale și a statusului de VTA**

Reproductibilitatea profilurilor tensionale nocturne și a statusului de VTA pe 24 de ore în general a fost evaluată prin comparație directă a datelor de la vizitele de includere și de 6 luni. Statusul de VTA pe termen scurt și cel pe termen mediu, raportate la mediana CoV respective, s-au suprapus în proporție de 52.9%. Coeficientul Pearson de corelație între CoV al TA sistolice pe 24h la cele două vizite cu MATA a fost de 0.01 ( $p=0.43$ ). Schimbările de tratament antihipertensiv nu au fost asociate cu reproductibilitatea profilului de dipping ( $p=0.79$ ) sau a VTA conform niciunui prag (11%, 10% sau 11.7% -  $p=0.16$ , 0.51 și 0.11, respectiv).

#### **7.3.6.1. Profilul tensiional nocturn în evoluție**

Reproductibilitatea la vizita de 6 luni a profilului de dipping nocturn a fost de 41.2% (21 pacienți și-au menținut profilul inițial), fără diferență S1 - S2 ( $p=0.25$ ). Cel mai reproductibil profil a fost non-dipper; reproductibilitatea profilului de dipping nocturn s-a asociat cu reproductibilitatea VTA prin pragul de mediană ( $p=0.009$ ), cu glicemia la 6 luni ( $p=0.046$ , media glicemiei la cei cu status identic fiind de 148.7 mg/dL vs 130 mg/dL).

#### **7.3.6.2. Variabilitatea tensiunii arteriale în evoluție**

Reproductibilitatea la vizita de 6 luni a statusului de VTA în raport cu mediana CoV TA sistolice/24h a fost 49% (25 bolnavi cu status identic). Reproductibilitatea funcție de pragul de 10% a fost 52.9% (27 bolnavi), iar funcție de CoV mediu a fost 45.1%; nu au existat diferențe între subloturi ( $p=0.48$  și  $p=0.33$ , respectiv). Singura asociere a fost între reproductibilitatea VTA prin pragul medianei și reproductibilitatea statusului de dipping ( $p=0.009$ ), unde 15 pacienți (60% din cei cu status VTA identic) și-au păstrat statusul de dipping.

## **7.4. Discuții**

Datele din acest studiu prospectiv oferă o imagine a evoluției bolnavilor cu DZ tip 2 complicat în termeni de VTA și relativ la parametrii glicemici. Sunt explorate și alternative de evaluare a VTA și VG, precum și reproductibilitatea profilurilor tensionale la acești pacienți.

### **7.4.1. Caracteristicile populației și ale subloturilor de studiu**

Populația de studiu include pacienți în regim ambulator, fără decompensări, cu DZ tip 2 și cel puțin o complicație, cu VTA mai pronunțată față de cei fără complicații, pentru a evalua evoluția unui grup omogen cu risc înalt, din punct de vedere al VTA și al parametrilor glicemici [28]. Parametrii demografici, factorii de risc și comorbiditățile au fost în trend literatură și nu au prezentat diferențe între subloturi, însă cu pondere mai mare a factorilor de risc CV, fiind o populație selecționată (centru de cardiologie) și cu sindrom metabolic [29,30]. Vârsta medie de

63.5 ± 9.3 ani este similară cu cea din trialurile mari cu hipertensivi diabetici, ADVANCE (66 ani) și ACCORD (62.2 ani) [23,31]. Ambele subloturi au avut o predominanță feminină, spre deosebire de alte analize, în România femeile fiind 52.3% în mediul urban [23,31,32]. Prevalența bolilor non-CV este comparabilă cu cea din registrele europene, dar în România prevenția rămâne suboptimală, explicând numărul de comorbidități prin lipsa unui diagnostic precoce [33,34]. Vechimea DZ a fost în medie de 9 ani, coerent cu condiția de includere - DZ complicat, complicațiile necesită în medie 6 ani să se dezvolte [35]. Datele clinice la includere arată valori TA medii crescute (144.5/81.8 mmHg), apropiate de ADVANCE (145/81 mmHg,) însă aderența suboptimală ar putea explica diferența față de media de 136.6/78.3 mmHg din ALLHAT (bolnavi aderenți) [23,36].

Dintre complicațiile DZ, neuropatia a fost prezentă la 90% din pacienți, iar nefropatia la 25%, deși retinopatia diabetică este cea mai comună complicație microvasculară – explicabil prin rata scăzută a controalelor oftalmologice la diabeticii din România [37,38]. Nefropatia diabetică a prezentat asociere independentă cu TA sistolică medie nocturnă la MATA, mai mare la cei cu nefropatie, confirmând legătura între afectarea renală și HTA (nefropatia poate fi mixtă). Afectarea cardiacă a fost documentată la boli CV în studiul de față, fiind excluși pacienții cu decompensări recente, explicând prevalența sub cea din ADVANCE și A1chieve (27 – 30%) [23,39].

Pacienții cu aritmii recente au fost excluși pentru a crește acuratețea MATA. HVS a fost prezentă ecocardiografic la 2/3 din pacienți, în contextul cardiopatiei hipertensive la pacienți cu TA slab controlată și mai prevalentă la VTA crescută, probabil tot o consecință a lipsei controlului reflectată de VTA. FEVS a fost normală la toți pacienții, iar disfuncția diastolică a fost confirmată la 60%, diabeticii hipertensivi având o prevalență cunoscută a disfuncției diastolice cu FEVS păstrată [40]. Datele de laborator la includere au arătat ca 70% din pacienți erau în ținta de LDL-colesterol, concordant cu 72% cu statine. Parametrii glicemici, în special HbA1c medie de 6.8%, au fost concordanți cu literatura și în tinte ADA; în majoritatea trialurilor mari HbA1c s-a situat în jur de 7% [4,23,30,31]. Pacienții cu VTA crescută și risc CV mai mare ar putea fi mai complianți prin conștientizarea acestui risc, valorile medii ale glicemiei fiind mai reduse. Microalbuminuria a fost prezentă la 37.2%, mai frecvent decât în asistența medicală primară (23.3%), dar pacienții de față sunt cu control mai slab [41.]. Acidul

uric, marker de stress oxidative, a fost în medie de 6.1 mg/dL, peste 5.4 mg/dL din SEPHAR III [42,43].

Recomandările de tratament antihipertensiv au fost respectate, fiecare pacient primind aproximativ 3 clase de medicație, preponderent dimineața (2 clase) și seara (1 clasă), fără diferență în funcție de VTA (criteriu nementionat în ghid), similar cu datele SEPHAR [1,7]. IECA/BRA (82%), diureticele (77%) și BB (66%) au fost cele mai utilizate clase de medicație, posibil și prin prisma comorbidităților CV, în concordanță cu alte studii [1,44]. Folosirea CDF la o treime de pacienți este un indicator al complianței la recomandările de nivel European [1]. Terapia comorbidităților a inclus antitrombotice, la peste jumătate, iar protecția gastrică era în schemă la 13%, pentru a preveni complicațiile hemoragice. Tratamentul antidiabetic a implicat în 3/4 din cazuri o combinație de 2 opțiuni (dietă plus ADO sau plus insulinoterapie), 16% aveau toate cele 3 opțiuni. Insulina lentă a făcut parte din terapie la aproape 20% din lot, pacienții fiind cronici.

#### **7.4.2. Controlul TA și al DZ la vizita de includere**

Definirea controlului DZ în studiul de față s-a bazat pe îndeplinirea simultană a tuturor țintelor ADA (glicemie, HbA1c), iar la TA s-au luat în considerare TA în cabinet și la domiciliu (MATA). S-au testat asocieri și cu țintele parțiale de control. În cazul DZ, s-a constatat o diferență între glicemia controlată (la 59% din bolnavi) și HbA1c în țintă (la 76%), care s-ar explica prin valori *à jeun* mai crescute, fără vârfuri postprandiale care să influențeze major media pe termen mai lung. Proporția de DZ controlat (53%) a fost similară celei din trialurile mari, 50% în NHANES și 44.5% din pacienții necomplianți din ALLHAT [6,36]. Glicemia medie la includere a fost 140.1 mg/dL, iar HbA1c – 6.8%, în zona țintelor recomandate, fără diferență între subploturi [4]. HTA a fost controlată la 21.6% din pacienți la includere (concordant cu media de 144.5/81.8 mmHg), mult sub alte studii, fiind majoritar bolnavi trimiși de medicul de familie pentru TA necontrolată. În SEPHAR III, controlul TA era atins la 30.8% în populația generală, iar meta-analiza a TA automăsurate din 4 studii recente (2590 pacienți) a demonstrat un control de 33.4% [7,8]. Totuși, gradul de control al TA a fost mai bun când s-a luat în considerare doar TA din cabinet (30%) și peste valorile din literatură la MATA (53%), o treime fiind cu HTA de halat alb, un element care subliniază valoarea MATA în monitorizare.

DZ controlat a prezentat asocieri univariate cu TA controlată, o posibilă legătură fiind complianța. În analiza multivariată, valoarea TA sistolice, colesterolul total și

microalbuminuria au fost asociate cu un control mai slab al DZ, confirmând ca toate componentele sindromului metabolic ar trebui controlate și că un control slab predispune la complicații. Controlul DZ la includere (glicemie și HbA1c), s-a asociat cu glicemia medie pe 7 zile. TA mai slab controlată la includere s-a asociat cu disfuncția renală, dar și cu DF a TA sistolice nocturne, sugerând un posibil parametru de control. O asociere cu indicii globali de VTA nu s-a documentat, parametrii de complexitate aducând informații suplimentare.

### **7.4.3. Evoluția pacienților hipertensivi cu DZ complicat**

O parte din vizitele de control au fost efectuate la distanță față de data stabilită în contextul restricțiilor Covid-19, fiind vorba de pacienți cu risc crescut și de lipsa unui vaccin la acel moment. TA s-a ameliorat net, asociat cu optimizarea controlului sub modificările de tratament. Deși nota de calitate a vieții a crescut la 40%, variațiile au fost prea mici ca să genereze o diferență semnificativă. Datele de laborator au fost similare la 6 luni între subloturi și fără diferențe față de includere, cu excepția hematuriei microscopice (mai frecventă), posibil factor de risc independent pentru progresia la boală de rinichi de stadiu terminal [45]. HbA1c a fost similară la cele 2 vizite, dar la 6 luni valoarea acesteia în S2 a fost semnificativ mai joasă; mecanismul corelației cu VTA nu este elucidat, dar fluctuațiile de control glicemic ar putea induce dezechilibre de homeostazie, stress oxidativ și activare simpatică [46].

**Parametrii glicemici și controlul DZ.** Pacienții controlați la includere și cei la 6 luni au avut proporții asemănătoare, însă scăderea glicemiei între vizite a favorizat controlul, în analiza multivariată. Glicemia medie/7 zile (sânge capilar) a prezis un control mai bun, sugerând ca automonitorizarea ar putea fi un instrument de menținere în parametrii-țintă. Recomandările ADA subliniază importanța coroborării HbA1c cu automonitorizarea și CGM [4]. Glicemia declarativă medie de la vizita telefonică a fost similară cu cea medie pe 7 zile, iar proporția de control pe baza acestei valori a fost în ușoară creștere. Nu a fost determinată HbA1c, în contextul pandemic pacienții evitând deplasarea la punctele de recoltare.

**Controlul TA** a fost optimizat după ajustarea tratamentului, deși schimbările de tratament nu au generat diferențe semnificative de control, aderența suboptimală (declarativ, 33%) fiind factorul principal care îl afectează [6]. Controlul TA este legat de TA sistolice și diastolice pe 24h, pe 7 zile, la rândul lor corelate cu TA sistolică din cabinet, arătând ca evaluarea diabeticului hipertensiv și a controlului ar trebui să țină cont de valorile din cabinet, dar și de la MATA și automăsurate, în plus față de recomandări, VTA fiind legată de apariția

complicațiilor [1,47]. Se pune problema frecvenței monitorizării diabeticii hipertensivi, atât la domiciliu, cât și MATA periodice, în plus față de vizitele la cabinet. Evaluarea controlului TA la vizita telefonică s-a făcut exclusiv pe baza TA comunicate, cu o ușoară ameliorare a proporției. Totuși, sub 5% din pacienți au aplicat schimbările de tratament recomandate la 6 luni, motivația declarativă fiind teama de decompensare când în România s-au restricționat internările non-urgente (COVID-19).

#### **7.4.4. Variabilitatea tensiunii arteriale și glicemica: tipuri, parametri alternativi**

O valoare-prag pentru a defini VTA crescută prin CoV nu a fost încă stabilită, 10% pare a oferi o bună discriminare și este ușor de folosit, în unele trialuri s-a utilizat valoarea medie a CoV, 11% sau percentila 50 [48,49,50]. În studiul de față, mediana CoV de 11% a fost aleasă pentru a defini cele 2 subgrupuri de VTA, pragurile alternative nefiind neglijate. Fiind vorba de un studiu prospectiv de mică amploare și cu puține outcome-uri, pragurile analizate nu au fost predictori pentru evenimentele CV sau deces. Controlul TA sau DZ nu au fost legate semnificativ de VTA crescută definită prin toate pragurile, sugerând ca, deși CoV este legat de macroalbuminurie la diabetici și VTA are impact pe evoluție, cut-off-ul pentru parametrii globali de VTA este încă un subiect de cercetare [49].

**VTA pe termen scurt** a implicat folosirea unui dispozitiv dedicat pentru MATA, standard, cu măsurători la 15 minute ziua și la 30 de minute noaptea. Și în cazul CoV al TA diastolice pe 24h și diurne au fost diferențe semnificative între subploturi, deci și TA diastolică ar putea fi folosită în definirea complexă a VTA [10]. La ambele vizite au fost scăderi semnificative în timpul nopții ale TA sistolice/diastolice și ale CoV. Dipping-ul nocturn atât al TA sistolice, cât și diastolice, deși inițial similar între subploturi, la 6 luni a fost semnificativ redus în S2 și în scădere semnificativă între vizite, conectând VTA crescută cu un risc CV crescut, pentru care dipping-ul nocturn redus este predictor [28]. TA sistolică medie/24h a scăzut la 6 luni, după ajustările de tratament, în asociere independentă cu optimizarea controlului TA. Corelații semnificative s-au demonstrat între diferențele presionale și dipping-ul nocturn între vizite, sugerând că o analiză complexă a evoluției ar fi superioară simplei evaluări a TA la cabinet de la vizită la alta.

Profilurile de dipping au fost evaluate calculând scăderea nocturnă a TA sistolice versus diastolice, iar proporțiile categoriilor au fost diferite, mai favorabile în calculul de TA diastolică, deși predominanța non-dipperilor s-a confirmat în ambele [28]. Este posibilă

pierderea de informație bazând calculul exclusiv pe TA sistolică. Optimizarea tratamentului antihipertensiv a condus la creșterea controlului și a proporției de dipperi.

**VTA pe termen mediu.** Pacienții au completat tabelul în zilele consecutive următoare vizitei de includere, TA a fost măsurată cu același aparat verificat la cabinet, astfel încât s-a asigurat standardizarea datelor colectate. Deși au fost relativ puține valori înregistrate comparativ cu MATA, s-au putut calcula SD și CoV: CoV a fost mai mic la 7 zile ca rezultat al numărului mai mic de valori, deși CoV la MATA a fost similar între vizite. Media TA a fost mult redusă la evaluări mai îndelungate la domiciliu față de cea din cabinet, confirmând literatura, dar și proporția de 33% de pacienți cu HTA de halat alb din lot, iar cele 2 valori au fost relativ bine corelate [1]. Media TA sistolice a fost similară celei obținute diurn la MATA de includere (aproximativ 131.8 mmHg) și mult peste cea de la MATA de la 6 luni (123.5 mmHg), având în vedere apropierea de prima vizită. TA sistolică medie pe 7 zile s-a asociat cu TA controlată la ambele vizite, dar și cu parametrii de control al DZ la includere, sugerând complianța la tratament ca o verigă comună. La includere, VTA crescută pe 7 zile s-a asociat cu încărcătura sistolică la MATA și cu complexitatea semnalului diurn de TA sistolică/24h, VTA pe termen mediu și scurt evoluând paralel, însă asocierile nu s-au mai păstrat la 6 luni, mai îndepărtată temporal. În lipsa accesibilității MATA, automonitorizarea la domiciliu ar putea fi superioară măsurătorii la cabinet. Posibila valoare suplimentară a VTA ca parametru de control este sugerată și de ghiduri, fără a se preciza exact ce VTA și ce parametri [1].

**VG** a prezentat o mediană a CoV de 5.9%, în trend cu valorile de la CoV al TA sistolice și diastolice pe termen mediu. Episoade de hipoglicemie documentate pe parcursul celor 7 zile nu au existat, în ciuda simptomelor. Nu au fost diferențe între subploturi ca parametri glicemici pe 7 zile (glicemie, SD și CoV), iar glicemia capilară *à jeun* la domiciliu a fost mult sub cea din sânge venos, la ambele vizite, fiind corelate. Controlul DZ a fost clar asociat cu glicemia medie pe 7 zile, dar nu și SD și CoV, deci nu s-a confirmat VG ca parametru de control.

**Analiza fractala a datelor.** În încercarea de a găsi parametri noi pentru evaluarea VTA, cu informație suplimentară față de cei globali, s-a estimat DF pentru toate seriile temporale înregistrate la MATA și la automonitorizarea de 7 zile, evaluându-se gradul de complexitate al curbelor rezultante. Algoritmii de estimare a DF permit folosirea seriilor temporale limitate de tipul celor de la MATA și automonitorizarea pe 7 zile [13]. Intervalele de măsurare diferită ziua (la 15 minute) față de noaptea (la 30 de minute) la MATA au obligat la un calcul



diferențiat. În viitor, acest proces ar putea fi automatizat sau softul MATA ar putea include analiză fractală. Această metodă nu a fost încă aplicată sistematic hipertensivilor diabetici, după cunoștința noastră, cu excepția analizei fluxului sangvin cutanat în HTA și a retinopatiei diabetice, și ar putea contribui la o mai bună înțelegere a dinamicii CV, dar și la o evaluare mai complexă prin metode rapide.

DF nu s-a asociat cu valorile VTA prin CoV (toate pragurile) pentru niciunul dintre parametrii de la MATA, sugerând că analiza fractală este complementară parametrilor globali. Valorile DF au fost mult reduse față de cele obținute la normotensivi în studii mai vechi, sugerând că o complexitate redusă ar putea fi asociată cu un sistem cu risc de boală sau deja afectat [51]. DF se asociază cu controlul TA diurne, probabil prin existența unor mecanisme CV de autoreglare diurnă a TA pe care parametrii globali de VTA nu le pot surprinde. DF a scăzut semnificativ pe timpul nopții pentru toți parametrii, la ambele vizite, mai substanțial la cei cu TA controlată. La vizita de 6 luni, DF parametrilor studiați au avut proprietăți similare cu cele de la prima vizită, neinfluențate de schimbările de tratament, și s-a menținut o asociere parțială cu controlul TA. DF la 7 zile a fost semnificativ mai joasă, fără diferențe între subloturi, dar aceste serii temporale au inclus mai puține măsurători. În ce privește controlul DZ, nu s-au obținut asocieri cu DF la 7 zile, însă numărul mic de determinări ar fi putut distorsiona aspectul curbei, această analiză putând beneficia de CGM.

AASI a scăzut ușor dar semnificativ între vizite, deși intervalul a fost scurt, corelația AASI cu scăderea nocturnă a TA confirmând date care sugerează că dipping-ul nocturn ar putea fi un estimator mai bun al rigidității arteriale decât AASI, mai ales la vârstnici [52]. Corelația negativă așteptată cu IGB a fost aproape la fel de puternică precum în alte studii, cu un coeficient  $r=-0.37$ , rigiditatea fiind asociată cu markerii de ateroscleroză și la diabetici [53]. AASI este oferit automat de softurile MATA și ar putea fi folosit în lipsa accesibilității unui dispozitiv dedicat pentru IGB.

#### **7.4.5. Reproductibilitatea**

Reproductibilitatea VTA pe termen scurt și mediu nu este clară, doar VTA pe termen lung fiind studiată [54]. Din cauza modificării terapiei, starea sistemului nefiind aceeași, nu s-a folosit un coeficient de corelație test-retest, ci o comparație a coincidenței categoriilor de VTA. Reproductibilitatea între VTA inițială și cea pe 7 zile este suboptimală, de 53% în zile consecutive, deși recomandările curente încurajează automăsurarea TA [1]. Cea mai bună

reproductibilitate a fost pentru pragul VTA de 10% (52.9%), pragul cel mai larg. Statusul de non-dipper a fost cel mai reproductibil în studiul de față, însă coincidența a fost puțin peste 40%. Registrul spaniol de MATA a arătat că la analiza comparativă a două MATA pe 24h, consecutive, 25% din pacienți trecuseră de la dipper la non-dipper, dar și invers, statusul de dipping fiind greu reproductibil [55]. O soluție ar fi automonitorizarea TA pe perioade mai îndelungate, reproductibilitatea la automonitorizarea TA pe 7 zile fiind aparent superioară celei de la MATA [56].

#### **7.4.6. Limitele studiului, direcții de cercetare**

Dimensiunea relativ redusă a lotului de studiu a reprezentat o limită, contextul pandemic COVID 19 nu a permis urmărirea mai multor pacienți cu risc foarte înalt, perioada scurtă de follow-up nu permite evaluarea obiectivă a evenimentelor CV, a unor noi complicații. Estimarea DF printr-un algoritm optimizat ar putea aduce informații noi despre acest parametru alternativ de VTA. Pentru implementarea VTA ca parametru de control rămân în studiu: frecvența optimă a MATA, folosirea TA diastolice și valoarea-prag. Caracterul observațional limitează studierea tratamentului un studiu randomizat fiind un deziderat.

## **8. Studiul 2 – Evoluția pacienților diabetici și hipertensivi în practica clinică**

### **8.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)**

Studiu observațional retrospectiv de cohortă al cărui scop este analiza evoluției pacienților hipertensivi și diabetici în practica de zi cu zi, în relație cu complicațiile DZ și influența terapiei antihipertensive.

Obiectivele studiului 2: 1)stabilirea prevalenței DZ, complicat și necomplicat, la pacienții hipertensivi; 2)evaluarea asocierii complicațiilor DZ cu evoluția (controlul DZ și TA, modificări ale tratamentului, respitalizări, mortalitate de orice cauză la 2 ani și la 3 ani); 3)studierea asocierii dintre complicațiile DZ, parametrii clinici și paraclinici, comorbidități; 4)impactul tratamentului antidiabetic și antihipertensiv asupra evoluției; 5)identificarea unor posibili predictorii.

### **8.2. Pacienți și metode**

Lotul a inclus 156 de pacienți consecutivi, internați la Spitalul Clinic “Prof. Dr Th. Burghel” în martie – august 2017, cu HTA și DZ tip 2 indiferent de complicații în diagnosticele de externare (exclus DZ tip 1, reinternările), urmăriți retrospectiv 2 ani

(respitalizări, schimbări de tratament, control DZ și HTA și mortalitate de orice cauză). S-au colectat date demografice, clinice și paraclinice, iar parametrii de TA și glicemici au fost notați și la următoarea și ultima reinternare. La 3 ani s-a făcut o verificare a statusului vital pe platforma Casei Naționale de Asigurari de Sănătate.

### 8.3. Rezultate

#### 8.3.1. Analiza descriptivă a datelor

În intervalul studiat au fost 1249 de internări în Cardiologie, din care 774 (61.2%) hipertensivi, 254 (20.3%) diabetici, cu 157 hipertensivi diabetici individuali (12.6%) (figura 8.1). Cei 156 pacienți incluși au fost împărțiți în 2 grupuri, în funcție de prezența complicațiilor DZ, G1 (DZ necomplicat, 62 pacienți) și G2 (DZ complicat, 94 pacienți) (figura 8.2).

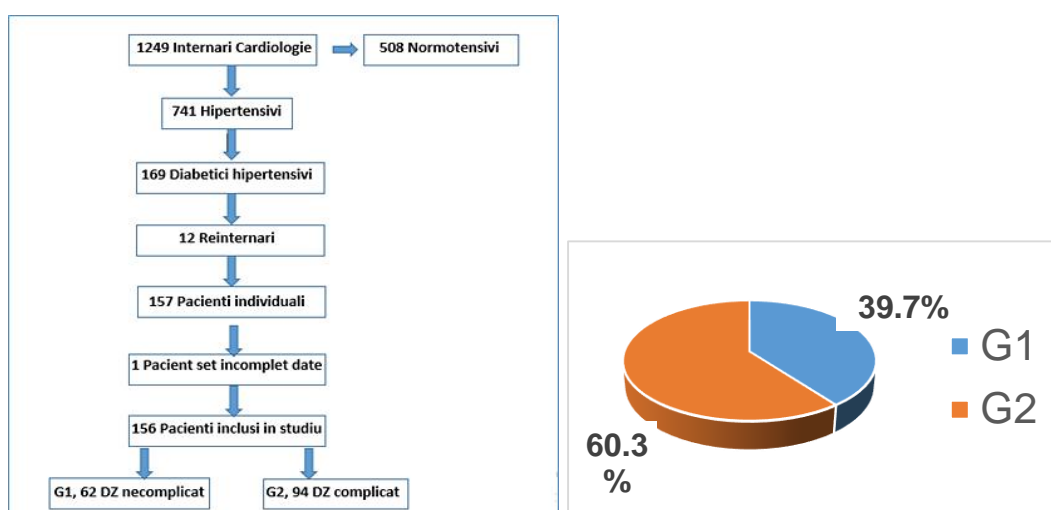


Figura 8.1. Selecția pacienților. Cele 12 reinternări au fost în intervalul studiat.

Figura 8.2. Grupurile de studiu: G1 cu DZ necomplicat și G2 cu DZ complicat.

##### 8.3.1.1. Date demografice

Vârsta medie în lot a fost  $66.7 \pm 9.8$  ani, 59 (37.8%) pacienți fiind în grupa 60-69 ani, și 46.2% au fost bărbați, cu distribuție similară în cele 2 grupuri ( $p=0.26$ ).

##### 8.3.1.2. Prevalența factorilor de risc și a comorbidităților

92 (58.9%) au fost obezi la inițial, fără diferență semnificativă între grupuri ( $p=0.68$ ). 40 (25.6%) de pacienți au fost documentați ca fumători, similar G1 - G2 ( $p=0.39$ ). 110 pacienți (70.5%) aveau hipercolesterolemie în tratament cu statină, cu LDL-colesterol în afara țintei la 29%. Vechimea DZ a fost documentată la 43 (27.6%), fiind în medie de  $3.2 \pm 2.1$  ani.

Comorbiditățile. În medie, bolnavii au avut  $3.6 \pm 1.8$  categorii de boli/pacient. Bolile asociate au fost grupate pe categorii, în afara HTA și DZ, și toți pacienții au avut patologie CV din minim o subcategorie (figura 8.6 și 8.7).

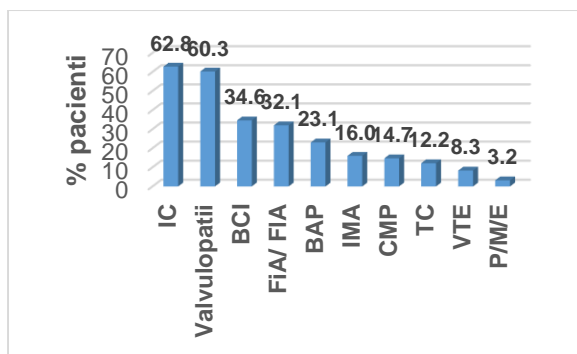


Figura 8.6. Boli CV în lotul de studiu.

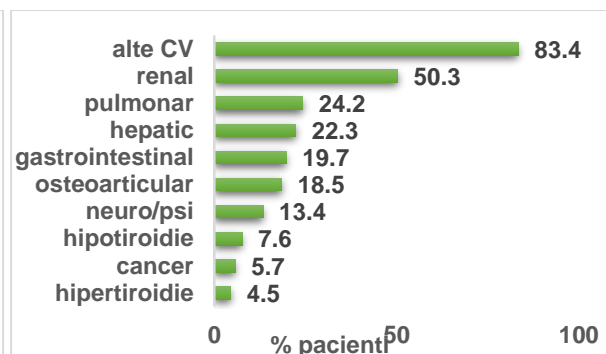


Figura 8.7. Comorbiditățile în lot.

În cei 2 ani de urmărire, în TICAR au fost internați 43 de pacienți (27.4%), cu o medie de 0.5 internări TICAR per pacient, iar numărul maxim de internări TICAR la un bolnav a fost 7.

### 8.3.1.3. Parametrii clinici

Durata medie de spitalizare pentru lotul studiat a fost  $5.6 \pm 4.2$  zile. TA medie la internare a fost 146.8/84.1 mmHg. Frecvența cardiacă medie a fost  $80.5 \pm 20.1$ /min, iar saturația în O<sub>2</sub> a fost de  $95.3 \pm 2.7$  %.

### 8.3.1.4. Parametrii electrocardiografici

Aproximativ 50.6% au avut ritm sinusal pe EKG la internare, inclusiv tahicardie sinusală, 32 % având fibrilație sau flutter atrial, cu frecvența ventriculară medie în lot  $80.1 \pm 20.9$ /min. Modificările EKG au fost dominate de unde T negative (27.6%) și subdenivelare ST (21.8%).

### 8.3.1.5. Datele de laborator

Investigațiile de laborator efectuate la prima internare au avut valorile medii în limite normale, în general. 59 de pacienți (37.8%) au avut eRFG  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, cu eRFG medie  $67.4 \pm 21.3$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Modificările urinare la prima internare au fost dominate de leucociturie (60.5%), hematurie (51.8%) și proteinurie (48.2%), 14.9% din bolnavi având urocultura pozitivă. Distribuția HbA<sub>1c</sub> pe intervale relevante pentru grade diferite de control (țintele de 6.5%, 7% și 8%) conform recomandărilor în vigoare se regăsește în figura 8.11.

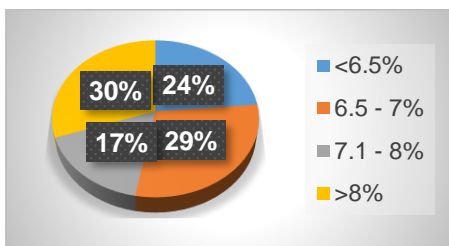


Figura 8.11. Hemoglobina glicozilată (HbA1c) în populația studiată.

### 8.3.1.6. Ecocardiografia

Ecocardiografia a fost efectuată la 125 (80.1%) pacienți, cu parametri standard, însă date despre funcția diastolică au fost precizate doar la 119 (76.3%) (figura 8.13).

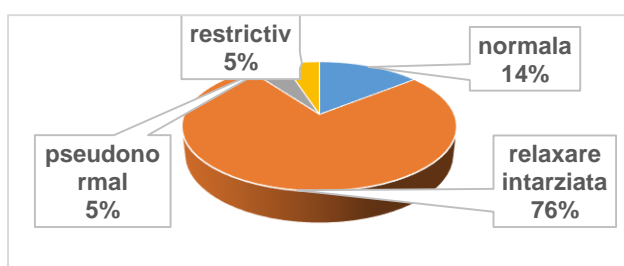


Figura 8.13. Funcția diastolică în lot.

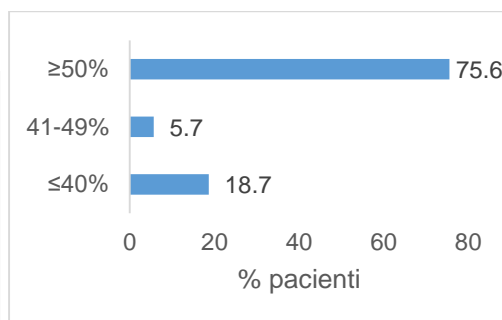


Figura 8.14. FEVS în lot.

FEVS a fost în medie de  $51.9 \pm 9.6\%$  în populația globală de studiu (figura 8.14), alte modificări fiind valvulopatiile (60.3%), HVS (50%), iar 56.7% din cei cu tulburări de cinetică (25% din lot) au avut hipokinezie.

### 8.3.1.7. Tratamentul antihipertensiv și al comorbidităților

Medicația antihipertensivă a fost conform recomandărilor ( $3.4 \pm 1.2$  clase). Figura 8.16 prezintă clasele la prima internare, iar figura 8.17 ilustrează principalele medicamente pentru afecțiunile asociate.

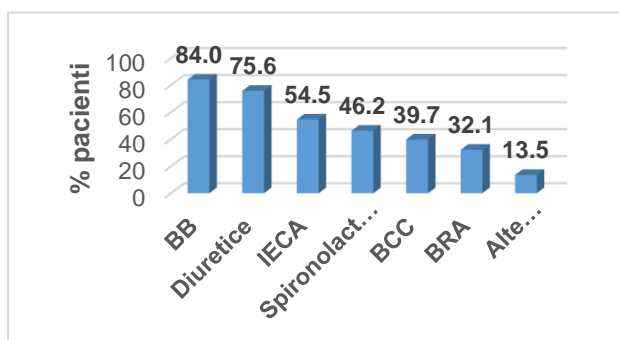


Figura 8.16. Tratamentul antihipertensiv.

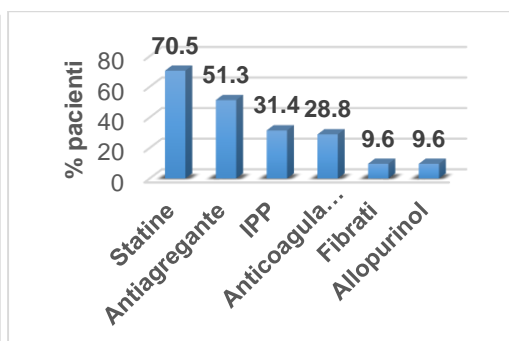


Figura 8.17. Medicația comorbidităților.

Numărul de clase de medicație antihipertensivă a prezentat o diferență semnificativă a mediilor în analiza covariată, suplimentar față de valorile tensionale la internare ( $p < 0.0001$ ): mai multe clase la cei cu boli renale ( $p = 0.002$ ), HVS ( $p = 0.0008$ ) și TA necontrolată ( $p = 0.0007$ ). Numărul de antihipertensive prescrise la prima internare a fost semnificativ legat de valorile TA sistolice și diastolice la ultima internare ( $p = 0.02$  și  $0.05$ , respectiv), pentru respitalizați, precum și de CDF la ultima reinternare ( $p = 0.02$ ). Cronoterapia antihipertensivă a fost un aspect important, în medie pacienții primind 2 clase de antihipertensive dimineața, 0.2 la pranz și 1.6 seara, la cei 151 de pacienți (96.8%) care le-au avut precizate. 15 (9.6%) din bolnavi erau tratați cu CDF la prima internare, fără diferență semnificativă între G1 și G2 ( $p = 0.61$ ). CDF de 2 medicamente au fost prezente inițial la 12 pacienți, iar cele triple – la doar 3.

### 8.3.1.8. Tratamentul antidiabetic

Opțiunile terapeutice antidiabetice în lotul studiat au inclus dietă, antidiabetice orale și insulinoterapie, conform figurii 8.20, pacienții având în majoritate combinații, astfel încât media numărului de opțiuni terapeutice a fost 1.66 (figura 8.21).

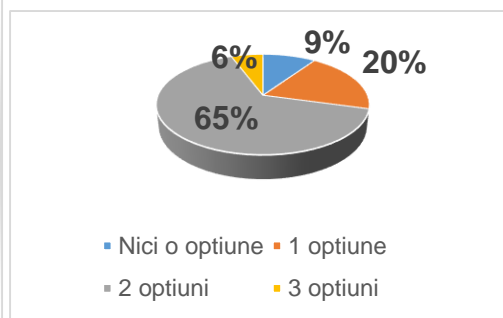
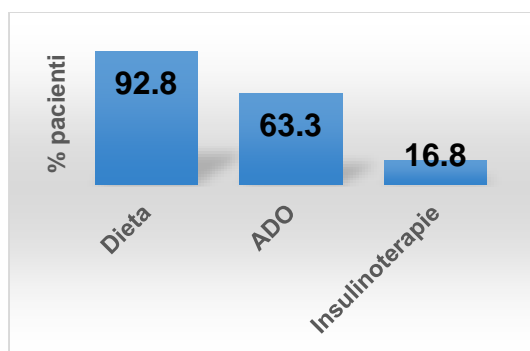


Figura 8.20. Tratamentul antidiabetic.

Figura 8.21. Numărul de opțiuni de tratament al DZ.

Utilizarea antidiabeticelor orale a fost asociată cu glicozuria ( $p = 0.02$ ), iar insulinoterapia – cu glicemia controlată ( $p = 0.02$ ), insuficiența cardiacă ( $p = 0.007$ ), HbA1c ( $p = 0.02$ ).

### 8.3.1.9. Mortalitatea de orice cauză la 2 ani și la 3 ani

Proporția pacienților decedați la finalul a 2 ani de urmărire a fost de 12.2%, iar după 3 ani a atins 16% din populația inițială. Figura 8.22 prezintă mortalitatea în lotul de studiu la 2 ani (19 decese) și la 3 ani (25 decese), cu diferență înalt semnificativă între G1 și G2 ( $p = 0.006$  la 2 ani și  $p = 0.001$  la 3 ani). În dinamică, supraviețuirea la 2 și la 3 ani de la spitalizarea inițială ilustrează adâncirea diferențelor semnificative induse de prezența complicațiilor DZ, ca în figura 8.23.

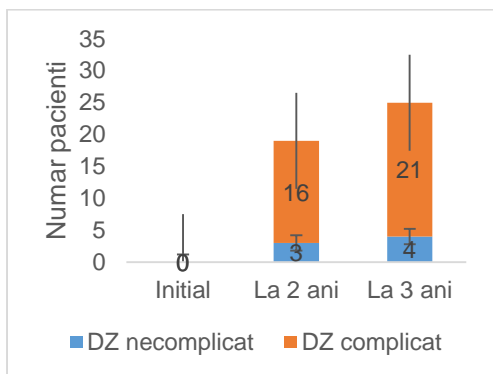


Figura 8.22. Decesele la 2 și 3 ani.

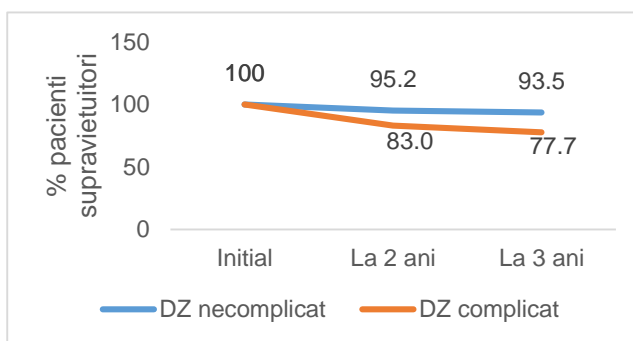
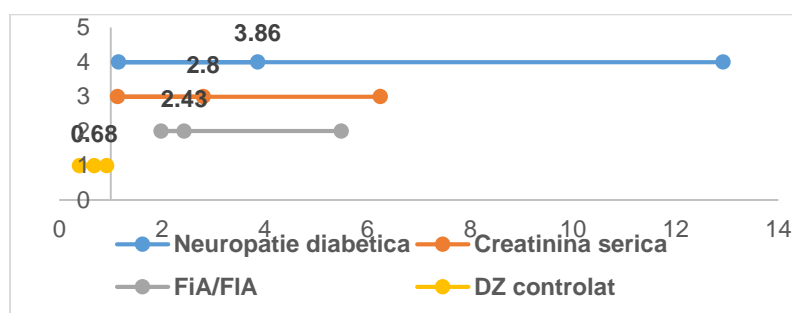
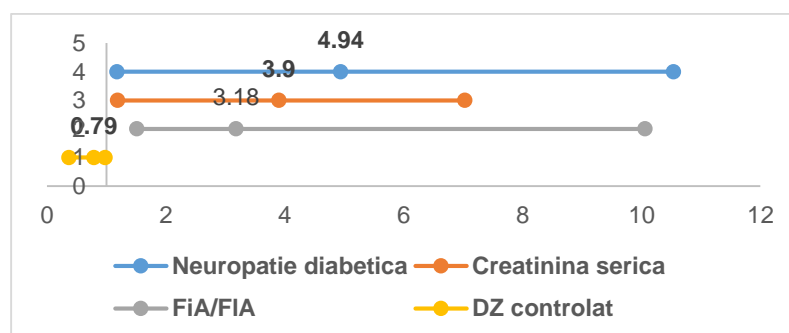


Figura 8.23. Supraviețuirea în G1 și G2.

Parametrii asociați semnificativ cu mortalitatea de orice cauză apar în figurile 8.24 și 8.25 și nu includ TA controlată (p-value 0.95 și 0.63, respectiv, la 2 și 3 ani). Creatininemia la prima internare, a produs o asociere puternică pentru mortalitatea la 2 și la 3 ani, cu valoare predictivă excelentă la curba ROC (vezi figurile 8.24, 8.25 și 8.26). La 2 ani, creatinina la supraviețuitori a fost în medie  $1 \pm 0.3$  mg/dL vs  $1.4 \pm 0.7$  mg/dL (p=0.048); la 3 ani, valori similare.



Parametru	p-value 2 ani	OR 2 ani	p-value 3 ani	OR 3 ani
Neuropatie diabetică	0.03	4.94	0.03	3.86
Creatinina serică	0.048	3.9	0.04	2.8
FiA/ FIA	0.049	3.18	0.046	2.43
DZ controlat	0.03	0.79	0.04	0.68

Figura 8.24 și 8.25. Diagrame Forest și tabelul de date ilustrând posibili predictorii ai mortalității de orice cauză la 2 și la 3 ani, după analiza multivariată.

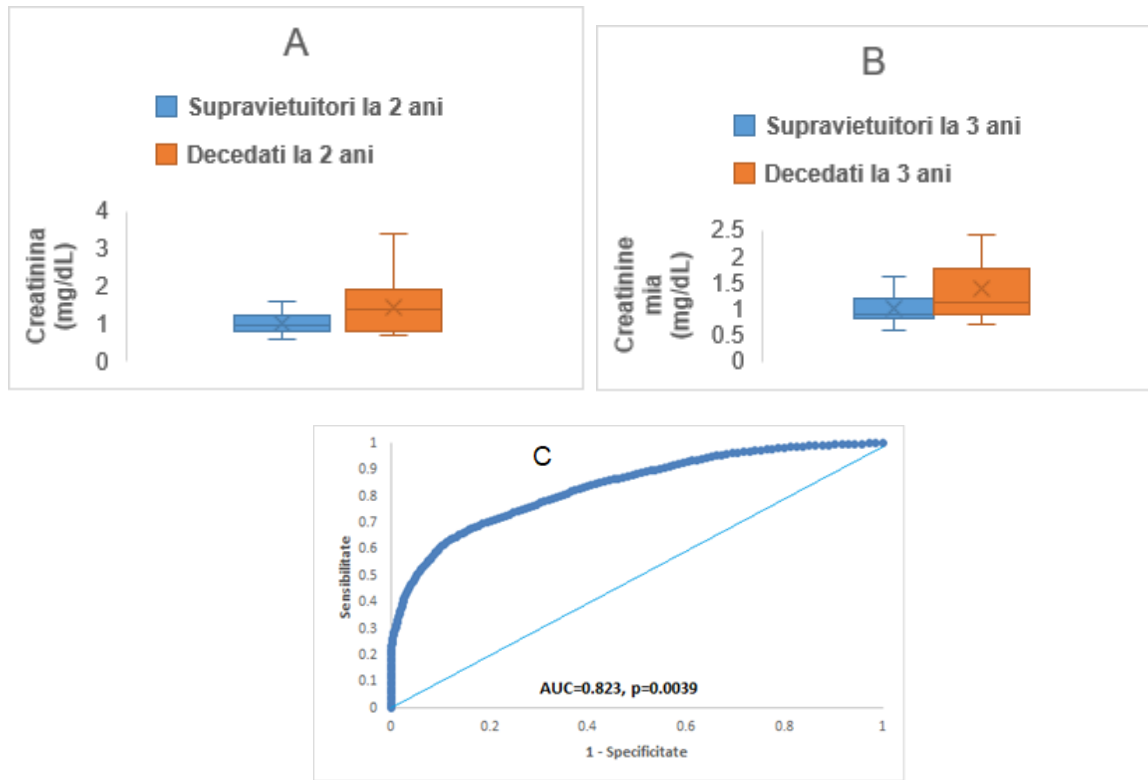


Figura 8.26. Asocierea dintre creatininemia inițială și mortalitatea de orice cauză la 2 (A) și la 3 (B) ani în lot. Curba ROC pentru creatininemie și mortalitatea la 3 ani (C).

### 8.3.1.10. Controlul DZ și HTA

Controlul HTA și DZ la prima și la ultima internare a pacienților studiați s-a situat în jur de 60% și 50%, respectiv. Pacienții cu HTA și DZ controlate simultan la prima internare au fost 49 (31.4%). Figura 8.27 și tabelul 8.4 ilustrează controlul HTA și DZ la prima (90 de pacienți, 57.7%, respectiv 77 pacienți, 49.3%) și la ultima internare (54 de pacienți, 59.3%, respectiv 50 pacienți, 54.9% din cei 91 respitalizați).

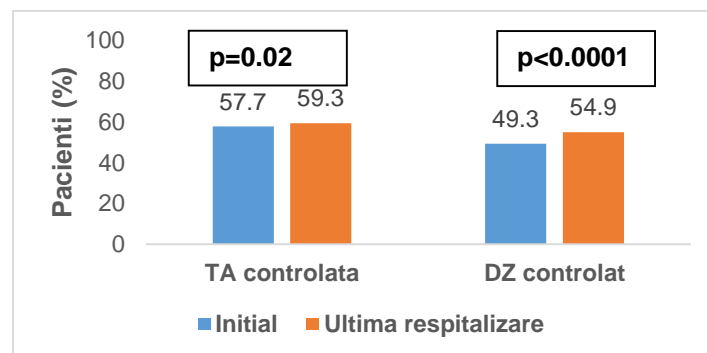




Figura 8.27. Controlul TA și DZ în populația de studiu inițial și la ultima respitalizare.

Tabel 8.4. Valorile medii ale TA și ale parametrilor glicemici la prima și ultima internare.

	TA medie lot (mmHg)	TA medie G1 (mmHg)	TA medie G2 (mmHg)
<b>Inițial</b>	146.8/84.1	145.7/84.2	147.5/84
<b>Ultima respitalizare</b>	142.5/83.2	140.9/82.7	144.6/83.9

Parametru	Inițial	Ultima respitalizare
<b>Glicemie medie lot (mg/dL) (medie ± SD)</b>	156.6 ± 57.9	140.7 ± 44.9
<b>HbA1c medie lot (%) (medie ± SD)</b>	7.51 ± 1.6	7.5 ± 1.9
<b>Glicemie medie G1 (mg/dL) (medie ± SD)</b>	144.5 ± 43.9	140.9 ± 41
<b>HbA1c medie G1 (%) (medie ± SD)</b>	7.4 ± 1.7	7.5 ± 1.93
<b>Glicemie medie G2 (mg/dL) (medie ± SD)</b>	164.5 ± 64.7	166.9 ± 68.7
<b>HbA1c medie G2 (%) (medie ± SD)</b>	7.6 ± 1.5	7.7 ± 1.5

Pacienții necontrolați și controlați inițial din punct de vedere al TA au prezentat diferențe semnificative ale anumitor parametri la prima internare (tabelul 8.5) [9].

Tabelul 8.5. Parametri la internarea inițială, în funcție de TA controlată (selecții).

Parametru	TA necontrolată (N=66)	TA controlată (N=90)	p-value
<b>Caracteristici clinice</b>			
Vârsta (ani)	64.2 ± 10.7	68.5 ± 8.7	<b>0.003</b>
Sex masculin (%)	33 (50%)	40 (44.4%)	0.55
<b>Factori de risc și boli cardiovasculare</b>			
Obezitate	47 (71.2%)	47 (52.2%)	<b>0.02</b>
Aritmii, în special fibrilație atrială	14 (21.2%)	36 (40%)	<b>0.01</b>

Numărul de clase de medicație antihipertensivă a fost semnificativ mai mic la cei cu valori în țintele de TA (3.8 vs 3.2, p=0.0007), în vreme ce diabeticii controlați/necontrolați au avut aproximativ același număr de opțiuni (1.7 vs 1.6, p=0.27). Vechimea DZ a generat o diferență doar la limită între cei necontrolați și cei controlați (4.9 vs 1.9 ani, p=0.07). În tabelul 8.6 sunt detaliate asocierile cu controlul TA și DZ inițial.

Tabelul 8.6. Asocieri cu controlul TA și DZ, în analiza univariată și multivariată (selecții).

<b>TA controlată</b>				
Parametru	p-value univariat	p-value multivariat	OR	CI 95%
Vârsta	0.003	<b>0.048</b>	1.23	1.05 – 1.54

Număr medicamente dimineața	0.004	<b>0.02</b>	0.19	0.05 - 0.76
Alte antihipertensive	0.01	<b>0.02</b>	0.02	0.001 - 0.51
HVS la eco	0.003	<b>0.005</b>	0.03	0.003 - 0.37
<b>DZ controlat</b>				
<b>Parametru</b>	<b>p-value univariat</b>	<b>p-value multivariat</b>	<b>OR</b>	<b>CI 95%</b>
Reinternări 2 ani	0.02	<b>0.02</b>	1.24	1.03 - 1.49
Insulinoterapie	0.003	<b>0.01</b>	0.05	0.004 - 0.54

Diferența semnificativă între pacienții cu TA necontrolată și controlată inițial s-a menținut și în rândul pacienților respitalizați, TA medie la cei necontrolați inițial a fost la ultima internare 152.5/87.4 mmHg și la cei controlați inițial 131.1/78.1 mmHg ( $p=0.0005$ ). În ce privește controlul TA și DZ la ultima reinternare, regresia logistică va fi detaliată în subcapitolul 8.3.3.

### 8.3.2. Complicațiile diabetului zaharat – grupurile de studiu

Cele două grupuri, cel de control (G1, DZ necomplicat, 62 pacienți) și cel cu DZ complicat (G2, 94 pacienți) au prezentat diferențe semnificative ca parametri clinici, paraclinici, de tratament și evoluția (mortalitate - subcapitolul 8.3.1.9) (tabel 8.7). Internările în TICAR și numărul lor în cei 2 ani s-au asociat cu DZ complicat ( $p=0.003$  pentru ambele), cu 0.2 în G1 și 0.7 în G2. Cei cu complicații erau relativ mai vârstnici ( $65.5 \pm 10.6$  ani în G1 vs  $67.6 \pm 9.2$  ani în G2,  $p=0.17$ ).

Tabelul 8.7. Comorbiditățile și factorii de risc în funcție de complicațiile DZ (selecții).

Parametru	G1 (N=62)	G2 (N=94)	OR	CI 95%	p-value
Dislipidemie	34 (54.8%)	76 (82.6%)	2.27	1.03 - 4.006	<b>0.04</b>
Alte boli CV	46 (74.2%)	85 (90.4%)	3.28	1.34 - 8.01	<b>0.007</b>
FiA/FIA	16 (25.8%)	34 (36.2%)	2.12	1.04 - 4.33	<b>0.04</b>
IMA	4 (6.5%)	21 (22.3%)	3.21	1.45 - 6.5	<b>0.008</b>
Insuficiență cardiacă	30 (48.4%)	68 (72.3%)	2.21	1.14 - 4.33	<b>0.02</b>
Boli renale	23 (37.1%)	56 (59.6%)	2.49	1.29 - 4.83	<b>0.006</b>
Boli hepatice	20 (32.3%)	15 (16%)	0.39	0.18 - 0.85	<b>0.02</b>
Boli osteoarticulare	5 (8.1%)	17 (18.1%)	2.92	1.26 - 6.71	<b>0.01</b>

TA la prima internare în cele 2 grupuri a fost, respectiv, de 145.7/84.2mmHg și 147.5/84mmHg, iar AV a fost 79.4/min și respectiv 91.3/min, fără diferență între cele 2 grupuri.

Figura 8.28 prezintă complicațiile DZ la pacienții din G2, inițial. 32 pacienți (20.5%) au avut istoric de afectare macrovasculară majoră (infarct sau/și stroke), iar afectarea microvasculară majoră a fost la 68 bolnavi (43.5%).

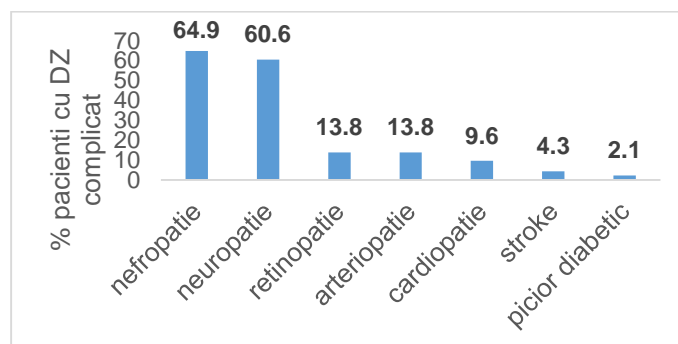


Figura 8.28. Prevalența complicațiilor diabetului zaharat în G2.

Durata de evoluție a DZ s-a asociat puternic cu prezența complicațiilor ( $p$ -value  $< 0.0001$ ), 1.2 ani în medie în G1 și 6.1 ani în medie pentru G2. Nefropatia diabetică, cea mai comună în studiu, a prezentat asocieri semnificative într-un model multivariat cu insuficiența cardiacă ( $p=0.01$ ,  $OR=3.37$ ), IECA ( $p=0.006$ ,  $OR=0.28$ ) și internările TICAR ( $p=0.02$ ,  $OR=3.14$ ). Vechimea DZ la pacienții cu nefropatie a fost mai mare (9.4 versus 1.6 ani,  $p=0.002$ ).

Ca tratament antihipertensiv, figura 8.29 arată proporția de pacienți care aveau fiecare clasă de antihipertensive, în cele 2 grupuri.

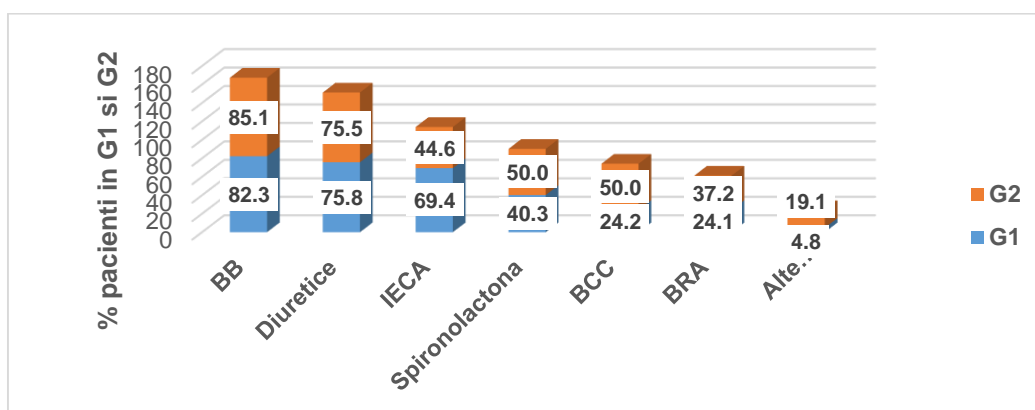


Figura 8.29. Clasele de antihipertensive în cele 2 grupuri de studiu.

**Cronoterapia.** Numărul de clase antihipertensive a fost diferit între grupuri: 2.2 vs 1.9 ( $p=0.05$ ) dimineața, 0.1 vs 0.3 ( $p=0.02$ ) la prânz, 1.6 în ambele grupuri seara ( $p=0.08$ ). O asocieră s-a înregistrat între numărul de clase antihipertensive la prima internare și complicații ( $p=0.03$ , 3.2 în G1 versus 3.6 în G2), în special nefropatia ( $p=0.01$ , 3.3 la cei fără și 3.7 la cei cu nefropatie) (Figura 8.30). Numărul de complicații documentate s-a corelat cu numărul de clase antihipertensive ( $p=0.02$ ,  $r=0.189$ ).



Figura 8.30. Relația dintre numărul de clase antihipertensive și complicațiile diabetului (A), în special nefropatia diabetică (B).

Datele de laborator în relație cu complicațiile DZ au prezentat diferențe doar pentru creatininemie ( $p=0.02$ ), eRFG ( $p=0.006$ ) și colesterol total ( $p=0.01$ ). Probabilitatea ca valorile LDL să fie în ținta terapeutică a fost de aproximativ 3 ori mai mare la pacienții cu DZ complicat ( $p=0.008$ , OR 3.15, CI 95% 1.31 - 6.87). Parametrii EKG și ecocardiografici nu au prezentat diferențe între cele 2 grupuri, cu excepția FEVS ( $p=0.04$ ) și a funcției diastolice ( $p=0.02$ ). Funcția diastolică a fost precizată la 38 de pacienți în G1 și la 81 din G2, predominantă fiind relaxarea întârziată (89.5% în G1 și 69% în G2). FEVS, documentată la 123 pacienți, a avut media în G1 de 54.5%, iar în G2 de 50.7%, cu FEVS scăzută fiind 5 (21.7%) pacienți în G1 și 18 (78.3%) pacienți în G2.

### 8.3.3. Respitalizări. Particularitățile pacienților respitalizați, evoluția tratamentului

Din cei 156 de pacienți incluși, 91 (58.3%) au fost respitalizați în secția Cardiologie pe parcursul următorilor 2 ani, 37 (59.7%) din G1 și 54 din G2 (57.4%),  $p=0.78$ . Din aceștia, 29 (31.9%) au avut internări în TICAR, în medie 0.7/pacient, fără asociere semnificativă între internările TICAR și cele pe secție ( $p=0.13$ ). În întregul lot, pacienții au avut 1.5 respitalizări/2 ani, iar în G1 au fost 1.43 similar cu 1.66 în G2 ( $p=0.57$ ). Principalele cauze de respitalizare au fost decompensările de insuficiență cardiacă (57 pacienți, 62.6%), fibrilația atrială (29, 31.8%) și sindroame coronariene acute sau cronice (21, 23.1%). Numărul de respitalizări s-a asociat cu vârsta la prima spitalizare ( $p=0.048$ ) și cu sexul feminin ( $p=0.048$ ), iar numărul de zile de respitalizare a fost corelat cu vârsta la prima internare ( $p=0.04$ ,  $r=0.344$ , figura 8.33). Internările TICAR și numărul acestora s-au asociat cu complicațiile DZ ( $p=0.007$  și  $p=0.008$ , respectiv).

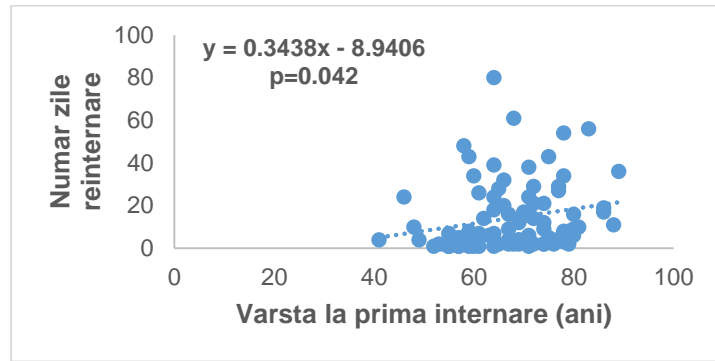


Figura 8.33. Corelația dintre numărul de reinternări și vârsta la prima internare.

Prima reinternare a avut loc după aproximativ  $7.4 \pm 5.1$  luni, TA medie a fost 142.5/83.2 mmHg, glicemia medie  $156.6 \pm 60.2$  mg/dL, iar HbA1c medie  $7.6 \pm 1.7\%$ . Ultima respitalizare din cei 2 ani de urmărire a avut loc după aproximativ 16.2 luni, TA medie a fost de 142.5/83.2mmHg, glicemia medie  $140.7 \pm 44.9$  mg/dL, iar HbA1c medie  $7.5 \pm 1.9\%$ . Intervalul după care a survenit prima respitalizare s-a corelat cu subdenivelarea ST-T pe EKG ( $p=0.03$ ), valvulopatiile ( $p=0.045$ ) și TA diastolică controlată inițial ( $p=0.008$ ).

Din pacienții cu respitalizări, la 2 ani 11 erau decedați, iar la 3 ani se înregistrau 13 decese ( $p=0.99$  și  $0.36$ , respectiv). La pacienții reinternați, mortalitatea la 2 și 3 ani au prezentat asocieri similare, inclusiv nefropatia diabetica ( $p=0.006$  și  $0.0004$ , respectiv) și numărul de complicații DZ ( $p<0.0001$  pentru ambele).

**Evoluția funcției renale.** La ultima reinternare, creatinina a fost în medie  $1.3 \pm 0.7$  mg/dL. La prima internare, eRGF  $<60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> a fost prezentă la 59 (37.8%) din pacienți. La ultima reinternare, din cei 91 de respitalizați, 72 (79.1%) aveau disfuncție renală conform acestui prag, iar la 30 (32.9%) s-a documentat o creștere a creatininemiei față de includere. La regresia logistică, deteriorarea funcției renale s-a asociat cu retinopatia ( $p=0.03$ , OR 7.73).

Reinternările au fost asociate cu numărul de clase antihipertensive pe care pacienții le primeau la prima internare (în medie, 3.6 clase la cei respitalizați ulterior, față de doar 3.1 clase la cei fără reinternări,  $p=0.03$ ). Numărul de zile de respitalizare a fost corelat cu numărul de clase de antihipertensive de la prima internare, cu  $p=0.007$ , iar  $R^2=0.04$ . La reinternare, 5 pacienți (5.5%) au primit CDF de antihipertensive suplimentar față de cei deja pe CDF, deși schimbarea tratamentului antihipertensiv a avut loc la 29 (31.8%) din bolnavii care au fost respitalizați (figura 8.35). Schimbările în tratamentul antidiabetic nu au putut fi cuantificate, medicația și dozele nefiind sistematic precizate în epicrize.

**Controlul DZ și TA la ultima internare** a prezentat asocieri independente în subpopulația pacienților cu reinternări (tabel 8.12). Asocierea dintre DZ controlat anterior și DZ controlat la ultima vizită a fost puternică și așteptată (p-value aproape 0). Complicațiile DZ nu au avut o legătură semnificativă cu DZ controlat la ultima reinternare (p=0.3). TA controlată la ultima reinternare a fost semnificativ influențată de TA sistolică (p=0.01, 152.3 mmHg la cei fără control vs 139.8 mmHg) și TA diastolice la prima internare (0.02, 87.6 mmHg la cei fără control vs 80.8 mmHg), existând asociere cu TA controlată inițial (p=0.01, OR=1.67).

Tabelul 8.12. Factori care au influențat controlul TA și DZ la ultima reinternare în subpopulația pacienților respitalizați (model multivariat).

Parametru	OR	CI 95%	p-value
<b>TA controlată la ultima reinternare</b>			
TA controlată la prima internare	1.67	1.09 – 2.48	<b>0.02</b>
Hipertrofie ventriculară stângă la eco	0.15	0.02 – 0.87	<b>0.03</b>
Tulburări de cinetică segmentară la eco	0.18	0.03 – 0.95	<b>0.04</b>
Microalbuminurie	0.2	0.04 – 0.84	<b>0.03</b>
<b>DZ controlat la ultima reinternare</b>			
DZ controlat la prima internare	4.54	1.29 – 12.2	<b>0.004</b>
Unde Q	0.03	0.002 – 0.46	<b>0.01</b>
Unde T negative	7.11	1.01 – 50.04	<b>0.048</b>

#### 8.4. Discuții

Acest studiu analizează controlul terapeutic și evoluția pacienților hipertensivi diabetici internați pe secția de Cardiologie, în practica zilnică, în relație cu complicațiile DZ și terapia antihipertensivă. Studiul 1, prospectiv și centrat pe VTA și parametrii glicemici la pacienți din ambulatoriu cu DZ complicat, este complementar, acoperind aspecte diverse ale evoluției.

##### 8.4.1. Caracteristicile populației de studiu

În studiul de față, HTA a fost între diagnostice la aproximativ 61% din internările de Cardiologie, confirmând date de la spitale universitare, unde 69.6% aveau HTA, și conform SEPHAR III România având o prevalență ridicată a HTA [7,57]. În cohorta din viața reală de față, diabeticii au reprezentat 20% din hipertensivi, aproape de rezultatele unui studiu pe 503 pacienți ai unui spital metropolitan (17.3%) [58]. Varsta medie a fost 66.69±9.8 ani, similar cu cele din ADVANCE (66 ani) și ACCORD (62.2 ani) [23,31]. Cercetarea de față a documentat o predominanță feminină de 53.85%, în acord cu datele de țară din România, dar diferită de

trialurile de anvergura [32,23,31]. Obezitatea din lotul de bolnavi spitalizati, 58.9%, depaseste prevalenta de literatură - pana la 45.8% în datele Center for Disease Control pentru diabetici din 2020 [29]. Dislipidemia a fost prevalenta, iar majoritatea primeau tratament cu statina, tintele LDL-colesterol în vigoare fiind atinse la 71%, fără combinații hipolipemiente la acel moment. Vechimea DZ a fost documentată la 27.6%, demonstrand ca DZ este încă perceput ca un FR calitativ, desi numeroase studii leaga durata de evoluție de complicații [59]. Durata medie obtinuta, de 3.24 ani, este mai mica decât în ADVANCE (7.7 ani), însă la unii pacienți diagnosticul este tardiv [23]. Durata de spitalizare pe întregul lot (5.5 zile) a fost sub cea din statisticile europene de boli CV pentru România (7.3 zile în 2018) [60]. Peste un sfert din pacienți au avut internari în TICAR, cu o medie de 0.5/ pacient, bolnavii internați fiind cu patologie CV grava și multiple comorbiditati. Bolile non-CV au fost dominate de patologia renala, fiecare pacient avand cel puțin o categorie de comorbiditati, în medie 3.6 categorii. Prevalenta a fost similara celei din registre europene de boli CV si a inclus ca diagnostice frecvente entități mentionate de principalele statistici de prevalenta din ultimii ani, în trialul ALLHAT antecedentele de infact miocardic fiind în jur de 20% [36,61,62]. Motivele principale de internare sunt concordante cu diagnosticele de externare, dominând fenomenele de insuficienta cardiaca, simptomatologia anginoasa și aritmiile, inclusiv combinatii.

O treime au avut valorile TA sistolice pana la 139 mmHg, similar cu ADVANCE (145/81 mmHg), iar 46% au avut TA diastolică sub 90 mmHg, cu media 146.8/84.1 mmHg, în concordanta cu varsta medie de aproximativ 66.7 ani, pacienții varstnici imprimand tendinta la HTA sistolică izolata [23]. Cei 16878 de pacienți aderenti la tratament în ALLHAT au avut o TA medie de 136.6/78.3 mmHg, sugerand ca probabil aderenta este importantă și în studiul de fata [36]. EKG a confirmat fibrilatia atriala la aproximativ 30%, modificările ischemice de tip acut sau cronic au predominat, alaturi de tulburari de conducere și de ritm diverse (cauze de decompensare a insuficientei cardiace și similar cu patologia ischemica din diagnostice). Peste 3 sferturi au avut mentionate date ecocardiografice, FEVS medie fiind de 52%, cu 75% din pacienți cu FEVS prezervata explicabil prin prevalenta cunoscuta a FEVS pastrate la diabetici [40]. 76% din pacienți au avut disfuncție diastolică de tip relaxare intarziata, jumătate au avut HVS, confirmand tendintele din literatură [40]. Parametrii glicemici, în special HbA1c medie de 7.5% în studiul de fata, au fost comparabili cu literatura - în jurul valorii-țintă de 7% în marea majoritate a trialurilor de anvergura, dar valorile de față ar putea fi usor peste țintă fiind

vorba despre pacienți decompensati [4,23,30,31]. Profilul lipidic a fost, în medie, cu un LDL-colesterol de 99 mg/dL, mult peste limita de 70 sau chiar 55 mg/dL recomandata de ghiduri, mai aproape de țintă decât cel din ACCORD (105 mg/dL) [31]. Microalbuminuria a fost rar dozata, dar proteinuria a fost prezenta la 48.2% din bolnavi, semnificativ peste studiile de asistenta medicala primara (23.3%) [41].

**Tratamentul antihipertensiv** s-a in scris în linia recomandata [1]. Legăturile dintre clasele de antihipertensive și alte boli, de tipul insuficientei cardiace, cardiopatiei ischemice, hepatopatiilor, se observa și în urma regresiei logistice. DZ complicat a fost asociat cu tratamentul cu BB, BCC și alte antihipertensive. Pacienții primeau în medie peste 3 clase de medicatie, explicabil prin statusul de comorbiditati multiple și boala avansata, similar cu SEPHAR III [7]. Numărul de clase de medicatie a fost semnificativ crescut în special la cei cu boli renale, cardiopatie hipertensiva, dar și cu TA controlata. Datele obtinute sunt diferite de rezultatele unui studiu pe pacienți din asistenta medicala primara, cu bolnavi compensati, unde 58% primeau IECA, 41% BB, 24% BCC, iar 12% BRA [44]. CDF au fost utilizate la sub 10%, însă prima internare din 2017 este anterioara ghidului din 2018, unde recomandarea CDF este ferma [1]. Terapia comorbiditatilor a inclus antitrombotice la aproape 3 sferturi, corespunzator cardiopatiei ischemice și a aritmiilor cu posibile complicații tromboembolice, fibrati, allopurinol în proporție mica, protectie gastrica la o treime din participanti, pentru a preveni posibilele complicații hemoragice la pacienții varstnici, cu comorbiditati renale și hepatice. Bolnavii cu fibrilatie atriala din lot aveau un scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de minim 2 prin faptul ca erau hipertensivi și diabetici, astfel încât se incadrau la recomandarea de anticoagulare [63].

**Tratamentul antidiabetic** a fost în aproape 2/3 din cazuri reprezentat de folosirea unei combinatii de 2 opțiuni (dieta și ADO sau dieta și insulinoterapie), 6% aveau 3 opțiuni de tratament, însă 15 pacienți (9%) cu DZ nou diagnosticat nu erau încă pe tratament. Pacienții cu valori glicemice controlate sub antidiabetice orale și cei cu insuficienta cardiaca au avut o mai puțin frecvent insulinoterapie, iar cei cu glicozurie - o probabilitate mai crescută.

#### **8.4.2. Controlul hipertensiunii arteriale și al diabetului zaharat**

Cohorta de față se inscrie în tendintele mentionate pentru controlul DZ și al HTA la nivel national și la nivel European, în Statele Unite ale Americii sau Australia. Controlul simultan la prima internare a fost la 31.4% din pacienți: DZ a fost controlat la 50% din pacienți la prima internare, confirmand datele cunoscute, cum ar fi 50% in NHANES și 44.5% din pacienții



neaderenti din trialul ALLHAT [6,36]. Glicemia medie la prima internare a fost de 156.6 mg/dL, iar HbA1c – de 7.51%, peste tintele recomandate [4]. O meta-analiza a TA automonitorizate din 4 studii pe un total de 2590 de pacienți a aratat un control de 33.4% al TA, intr-un registru chinez nivelul era 40%, iar în România controlul era 30.8% [7,8,41]. HTA a fost controlata la 57.3% din pacienți la prima internare, fiind bolnavi cu patologie cardiaca, monitorizati mai frecvent. Valoarea medie a TA la internarea initiala a fost 146.8/84.1 mmHg, peste limita sugerata, dar maiaoptimiste decât într-un studiu la un spital metropolitan, unde doar 33.4% se aflau în țintă, însă bolnavii erau mai varstnici [1,58]. Pacienții cu TA controlata initial au fost semnificativ mai varstnici, obezi și cu mai multe comorbiditati, confirmand date despre pacienții fragili mai bine monitorizati [64]. Un parametru important pentru estimarea controlului este aderenza, în general declarativa, fiind factorul principal care contribuie la un control suboptimal [6].

Predictorii controlului TA au fost: numărul de medicamente antihipertensive administrat dimineata, asocierea altor clase de antihipertensive și prezenta cardiopatiei hipertensive. Un studiu dedicat identificării predictorilor de lipsa de control al TA la diabeticii hipertensivi a confirmat ca acestia includ TA sistolică izolata la includere, TA necontrolata la includere, folosirea agentilor hipoglicemianti orali versus dieta sau insulinoterapie, folosirea a peste 3 clase de antihipertensive [44]. Predictorii TA controlate la ultima reinternare, rezultati din cercetarea prezenta, sunt TA la includere, TA controlata la prima internare, microalbuminuria și HVS. Predictorii DZ controlat initial, confirmati prin analiza multivariata, sunt insulinoterapia (factor de protectie) și reinternarile, dovedind ca frecventa reevaluarilor conduce la un control mai bun, însă cei cu insulina sunt cu decompensari care ar putea perturba echilibrul glicemic. DZ controlat ulterior a fost clar asociat cu DZ controlat initial.

#### **8.4.3. Complicațiile diabetului zaharat și impactul asupra evoluției pacienților (respitalizări, modificări de tratament, mortalitate de orice cauză)**

Peste 60% din diabeticii hipertensivi inclusi prezentau la prima internare complicații ale DZ, care au imprimat diferente în ce privește evoluția. Studiul MENTOR a documentat ca 76.7% din diabeticii de tip 2 din Romania au minim o complicatie a DZ [38]. Durata de evoluție a DZ a fost asociata foarte puternic cu complicațiile, intarind ideea ca DZ este mai mult decât un risc calitativ, cu impact negativ asupra prognosticului.

Nefropatia și neuropatia diabetice au fost prevalente, la aproape 2/3 din G2, desi retinopatia pare cea mai frecventa complicatie microvasculara, posibil subestimata în România [37].

Nefropatia diabetica poate precede cu ani de zile diagnosticul de DZ, astfel ca vechimea DZ este o asociere importanta, confirmata de studiul de față ( $p=0.002$ ) [37,59]. Bolnavii din studiul de față erau diabetici, hipertensivi și cu patologii mai grave, riscul de disfuncție renală fiind cu atât mai mare. Și asocierea retinopatie-nefropatie diabetica este subliniata în standardul ADA, alături de HTA, dislipidemie și hiperglicemia cronică [59]. Neuropatia diabetica este confirmata de ADA la 30-50% din diabetici, procentul fiind în jur de 60 în studiul de față, posibil în relație cu un diagnostic mai tardiv [ADA 11 2020]. Complicațiile macrovasculare au fost la aproximativ 14% din pacienți, sub 5% din pacienți au avut un accident vascular cerebral, iar piciorul diabetic a fost prezent la 2%. Aceste complicații sunt uneori notate separat de DZ, ceea ce explica proporția mai mică decât în studiile mari (27 – 30%) [23,39]. Complicații microvasculare au avut 53.5% din cei peste 66000 de diabetici de tip 2 din studiul multinational A<sub>1</sub>chieve, însă în studiul de față procentele sunt mai ridicate, similar cu Rusia, explicate de autori prin diagnosticul tardiv și stilul de viață [39]. Între cele 2 grupuri de studiu au existat diferențe semnificative ca boli CV, renale și hepatice, confirmând ca DZ complicat este un puternic factor de risc, în special la hipertensivi [1]. Profilul lipidic a fost mai controlat la diabeticii cu complicații, explicabil în cadrul unui control mai strict al factorilor de risc. Aceștia au prezentat FEVS semnificativ mai scăzută, iar disfuncția diastolică de tip relaxare întârziată a dominat tabloul în ambele grupuri, însă în G2 au existat și pacienți cu disfuncție mai severă. Relația nefropatiei cu glicemia, funcția renală și profilul lipidic este așteptată, fiind o cauză de boala cronică de rinichi de stadiu terminal [29,37]. Diabeticii cu nefropatie au avut mai multe internări în TICAR, subliniind riscul crescut de evoluție nefavorabilă. Asocierea cu insulinoterapia și cu tratamentul cu IECA este explicabilă prin necesitatea unui tratament intensiv pentru optimizarea controlului glicemic și a unei terapii antiproteolizice și cu efect renoprotector dovedit [1].

**Respitalizările.** Aproape 60% au fost respitalizați pe secția Cardiologie a spitalului, fără posibilitatea de a verifica eventualele internări în alte servicii de cardiologie. Un studiu care a analizat 123235 de diabetici din Medicare a constatat că în 5 ani riscul de reinternări la cei peste 65 de ani era în jur de 56.2% în cohortele cu aderență slabă [65]. Pacienții cu risc (modificări ischemice, valvulopatii, consum de alcool) au avut reinternări mai frecvente, iar cei cu parametri TA controlați au revenit în spital mai repede decât ceilalți, sugerând că vizitele mai dese sunt premisa unui control mai bun. Cauzele principale și asocierile semnificative ale

reinternarilor au fost bolile CV majore, însă și vârsta la prima internare și sexul feminin au fost semnificativ diferite între cei cu și fără respitalizări. România se afla pe locul 7 în Uniunea Europeană la internări pentru boli CV, cu aproape 3000/100000 de locuitori, astfel statistica de față se încadrează în acest trend [66]. Complicațiile DZ a avut un impact măsurabil: semnificativ mai multe internări în TICAR în 2 ani, crescând riscul CV. Retinopatia diabetică s-a asociat cu un risc crescut de agravare a disfuncției renale.

**Tratamentul antihipertensiv și modificările de tratament în cele două grupuri de studiu.** Prezența complicațiilor DZ a fost asociată puternic cu folosirea IECA ( $p=0.002$ ), fiind cunoscut efectul renoprotector și pe remodelarea cardiacă, cu BCC ( $p=0.001$ ), o clasă dovedită a ameliora VTA, a rilmenidinei (în deteriorare renală) [67]. A existat o asocieră clară între prezența complicațiilor și numărul claselor de medicație antihipertensivă, mai mare la cei cu DZ complicat, dar și cu numărul de complicații, în special nefropatia. Numărul de clase antihipertensive a fost mai mare la bolnavii care au revenit în spital, iar cronoterapia a fost semnificativ diferită în subplotul celor respitalizați, aceștia primind mai multe medicamente dimineata.

Schimbările de tratament antihipertensiv au vizat 31.8% din reinternati, prin adăugarea, înlocuirea sau eliminarea uneia sau mai multor clase, iar la 3 pacienți s-a înlocuit IECA cu BRA în contextul tusei. A existat o inerție în schimbarea tratamentului antihipertensiv, întrucât proporția TA controlată a fost în jur de 50% la reinternare și doar aproximativ o treime din pacienți au primit recomandări diferite de tratament, incluzând în acestea ajustarea dozelor necesare la 2 pacienți cu hipotensiune arterială. Această inerție s-a manifestat și în folosirea CDF, doar 5% primind la respitalizare, în ciuda recomandărilor ghidului din 2018 și a obiectivului de ameliorare a aderenței [1]. Tratamentul antidiabetic nu a fost descris sistematic ca preparate și/sau doze, astfel încât nu a permis evaluarea modificărilor suferite de schemele terapeutice.

**Mortalitatea de orice cauză.** În acest studiu, cauzele de deces nu au putut fi explorate întrucât nu există o bază de date, ci doar Sistemul Informatic Unic Integrat al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, accesibil public pe platforma <http://siui.casan.ro:82/Asigurati/>, unde se poate constata statusul vital, nu și cauza eventualului deces. Doar pentru 3 decese din cele 19 s-a putut confirma o cauză CV (IMA, aritmie), întrucât acestea s-au produs în spital.

Mortalitatea la 2 ani de 12% și de 16% la 3 ani, cu diferența semnificativă în favoarea G2 la ambele evaluări, demonstrează că această populație la risc este influențată de prezenta complicațiilor DZ, cu accentuarea diferențelor de la un an la altul, singurul factor de protecție documentat în acest studiu fiind controlul DZ. Predictorii identificați pentru mortalitatea la 2 și la 3 ani au fost în principal legați de complicațiile DZ, în special nefropatia și afectarea renală (creatininemia), dar și de markeri de boli CV severe (fibrilația atrială, insuficiența cardiacă, modificări ischemice EKG, ecografice, internări TICAR), fibrilația atrială fiind singura confirmată prin regresie logistică drept predictor independent. Nici în alte studii de dată foarte recentă dieta și insulinoterapia nu au fost predictorii de evoluție, însă controlul glicemic slab ( $HbA_{1c} > 8\%$ ) a fost clar asociat cu endpoint-ul compozit de moarte de cauză CV [68]. Controlul intens al TA a condus la o scădere cu 32% a deceselor legate de DZ în cercetări anterioare [37]. Dintre parametrii paraclinici, creatininemia la prima internare a arătat o valoare predictivă foarte bună pentru mortalitatea de orice cauză în analiza ROC. În rândul pacienților cu respitalizări, mortalitatea nu a fost semnificativ diferită față de cei fără reinternări, factorii cu care s-au înregistrat asocieri semnificative au fost similari celor pe întregul lot. Cauza principală de deces a pacienților diabetici de tip 2 sunt bolile CV și complicațiile macrovasculare, însă toate complicațiile sunt predictor independent de mortalitate, așa cum o arată o amplă analiză a 3711 pacienți din studiul ETRDS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), între care diabeticii de tip 2 au avut o mortalitate de 25% la 5 ani, în mare măsură cauzată de evenimente coronariene acute (56%) [69].

#### **8.4.4. Limitele studiului și perspective de cercetare viitoare**

Acest studiu retrospectiv accesează date deja înregistrate în sistemul informatic al spitalului, asumând date parțiale. Dimensiunea lotului a fost relativ redusă, din cauza numărului de paturi de nivel mediu al spitalului. Bias-ul de includere a pacienților internați în Cardiologie determină o selecție a unor pacienți mai gravi. Lipsa unui tablou complet al internărilor ulterioare este cauzată de inexistența unui sistem național. Evaluarea controlului HTA și DZ s-a bazat pe datele măsurate la internări. Un studiu prospectiv amplu, eventual cu MATA, ar permite evaluarea mai fidelă a controlului și evoluției, în funcție de profilurile TA.

### **9. Concluzii și contribuții personale**

Ambele studii din cadrul cercetării vizează diabetici hipertensivi, o patologie comună, însă surprind aspecte diferite ale evoluției acestora.

## **9.1. Concluzii finale**

### **Studiul 2, retrospectiv**

#### **Studiul 2, Obiectiv 1:**

-DZ este frecvent asociat cu HTA, ambele diagnostice fiind comune (20% și 60%, respectiv) la pacienții spitalizați și mulți diabetici hipertensivi au complicații (60%).

-Viața reală diferă de lotul selectionat.

#### **Studiul 2, Obiectiv 2:**

-Nefropatia DZ este asociată independent cu elemente de gravitate a afectării CV și cu evoluție mai severă (internări în terapie intensivă pentru boli CV).

-Controlul este atins în viața reală la 40% din hipertensivi și la 50% din diabetici, iar cei cu ambele boli controlate sunt sub o treime în lotul studiat.

-Controlul factorilor de risc (obezitate, dislipidemie) în populația studiată a fost suboptimal, dar comparabil cu datele din literatură.

-Respitalizările sunt frecvente la diabeticii hipertensivi (60%), iar pacienții cu DZ complicat au avut semnificativ mai multe internări în terapie intensivă pentru boli CV în 2 ani, sugerând un risc CV crescut.

-Mortalitatea este semnificativ crescută la bolnavii cu DZ complicat și diferența față de cei fără complicații se accentuează cu trecerea timpului.

#### **Studiul 2, Obiectiv 3:**

-Durata de evoluție a DZ este puternic asociată cu complicațiile, deci DZ este mai mult decât un factor de risc calitativ, deși încă perceput ca atare, vechimea fiind rar menționată în documentele medicale.

-Nefropatia și neuropatia diabetice au fost cele mai prevalente, la aproape 2/3, deși retinopatia este posibil subestimată în România.

#### **Studiul 2, Obiectiv 4:**

-Frecvența reevaluărilor și folosirea mai multor clase de medicație crește gradul de control al TA și DZ.

#### **Studiul 2, Obiectiv 5:**

-Sunt necesare multe clase de antihipertensive pentru atingerea controlului, totuși medicii prezintă o inertie, preferând creșterea dozelor în detrimentul CDF sau medicamentelor noi, deși s-ar putea optimiza astfel aderența.

-Creatininemia la prima internare a avut o valoare predictivă foarte bună pentru mortalitatea de orice cauză.

### **Studiul 1, prospectiv**

#### **Studiul 1, Obiectiv 1:**

-Formele de HTA sunt comune și la pacienții sub tratament, în special cea de halat alb: peste 33% din pacienți au avut HTA de halat alb, iar aproape 8% au avut HTA mascată.

-Profilurile de dipping evaluate prin scăderea nocturnă a TA sistolice versus diastolice au fost mult diferite, mai favorabile în calculul de TA diastolică, deși predominanta non-dipperilor s-a confirmat în ambele cazuri.

-Reproductibilitatea profilurilor de TA și a VTA este suboptimală, mai ales în condiții de variație a schemei terapeutice și de aderență suboptimală. Statusul de non-dipper și pragul cel mai larg, de 10%, pentru definirea VTA au fost cel mai reproductibile.

-Pacienții hipertensivi diabetici din ambulator se prezintă la medic preponderent pentru lipsa controlului TA și DZ, însă complianța la schimbările de tratament este suboptimală (33%).

#### **Studiul 1, Obiectiv 2:**

-Controlul DZ și HTA este suboptimal, în concordanță cu datele din literatură.

-Controlul DZ la includere, reflectat de glicemie din sânge venos și de HbA1c, a fost semnificativ asociat cu glicemia medie pe 7 zile, autodeterminată din sânge capilar, astfel încât toți parametrii glicemici au fost în acord, pe termen scurt, mediu și lung.

-TA sistolică medie/7 zile se asociază cu DZ controlat, acești pacienți fiind probabil mai aderenți la toate recomandările.

-Controlul optimizat al HTA prin modificarea tratamentului crește proporția de dipperi și ameliorează VTA.

-HVS documentată ecografic, marcă a cardiopatiei hipertensive, se asociază cu VTA crescută, o posibilă consecință a controlului suboptimal reflectată de VTA.

-Cele mai prevalente complicații ale DZ în populația de studiu au fost neuropatia și nefropatia diabetice, strâns legate de vechimea bolii.

-Complicațiile DZ s-au asociat independent cu funcția renală și cu TA sistolică medie pe 24 de ore și au avut prevalențe similare în subploturile de VTA scăzută/crescută.

-Factorii de risc: o treime din pacienți au fost fumători și peste jumătate obezi, dar 70% au avut valorile LDL-colesterolului în ținta recomandată la acel moment.

-Peste un sfert din bolnavi au prezentat mici deteriorări ale funcției renale într-un interval de 6 luni, corelate cu parametrii de TA diastolică medie la MATA și HbA1c.

-Calitatea vieții: deși s-a ameliorat la peste 40% din bolnavi, variațiile au fost prea mici în valoare absolută ca să conducă la o diferență semnificativă.

-Evenimente precum spitalizările și mortalitatea au fost în număr redus în contextul perioadei de urmărire relativ scurte, adaptată condițiilor pandemiei COVID-19.

-Corelația inversă AASI-IGB întărește ideea că rigiditatea este asociată cu markerii de ateroscleroză și la diabetici, iar corelația AASI cu scăderea nocturnă a TA sugerează că dipping-ul nocturn ar putea fi un estimator al rigidității arteriale.

### **Studiul 1, Obiectiv 3:**

-VTA crescută este legată de un dipping nocturn redus, un factor de risc pentru evenimente CV și retinopatie DZ, deci VTA crescută este asociată unui risc CV crescut.

-VTA ar putea reprezenta un parametru de control, alături de TA măsurată în cabinet, valorile TA la MATA și TA automăsurată. Rămân în discuție frecvența optimă a determinărilor VTA, utilizarea TA sistolice sau diastolice și valoarea-prag. Pentru diabeticii hipertensivi, analiza complexă a TA ar putea fi superioară simplei evaluări a TA la cabinet de la o vizită la alta.

-La includere, VTA pe termen mediu și scurt au evoluat paralel. În lipsa accesibilității unei MATA, automonitorizarea la domiciliu ar putea servi drept o evaluare a controlului superioară măsurătorii la cabinet.

-Deși cu control DZ similar între subloturi (estimat prin glicemie și HbA1c), cei cu VTA crescută au avut HbA1c mult mai mică, pacienții cu risc CV mai mare conștientizat, cu ajutorul medicului, fiind mai complianți.

-Majoritatea bolnavilor aveau minim 2 opțiuni de tratament antidiabetic.

-Parametrii globali de VG la 7 zile nu s-au asociat cu controlul DZ, doar glicemia medie pe 7 zile a prezentat o asociere cu DZ controlat.

#### **Studiul 1, Obiectiv 4:**

-VG pe termen mediu estimată prin parametrii clasici sau alternativi nu a prezentat asocieri cu controlul DZ, cu tratamentul antidiabetic sau cu complicațiile, seria de valori fiind limitată, CGM într-un studiu viitor putând optimiza analiza acestor legături

#### **Studiul 1, Obiectiv 5:**

-DF nu s-a asociat cu valorile VTA prin CoV pentru niciunul dintre parametrii MATA, sugerând că informația obținută prin analiza fractală este complementară față de cea adusă de parametrii globali.

-Valorile DF au fost mult reduse față de cele de la normotensivi în alte studii, o complexitate redusă putând fi asociată cu un sistem cu risc de boală sau deja afectat de aceasta.

-Valorile DF au prezentat o semnificativă scădere nocturnă la ambele vizite, reducerea mai substanțială fiind asociată cu controlul TA

-DF oferă informație adițională față de parametrii globali de VTA și VG inclusiv în ce privește definirea VTA crescute și controlul TA (valoare predictivă excelentă). Aceste metode de dinamică neliniară nu au fost până acum folosite sistematic la hipertensivii diabetici și ar putea optimiza înțelegerea dinamicii CV, conducând la o evaluare individualizată mai complexă prin metode rapide.

### **9.2. Contributii personale**

Contribuția inovativă a tezei este susținută de viziunea de ansamblu asupra evoluției diabeticilor hipertensivi, prin 2 studii care se completează reciproc. S-au identificat particularități ale pacienților din ambulator vs cei internați și s-a analizat impactul complicațiilor DZ și al VTA crescute pe termen scurt, mediu și lung.



Originalitatea este oferită de studiul parametrilor optimi pentru estimarea VTA, prin evaluarea comparativă a informației derivate din parametrii clasici, globali (SD, CoV), și din parametrii alternativi, de analiză fractală. Acest tip de analiză nu s-a efectuat sistematic în studii anterioare la hipertensivii diabetici în raport cu complicațiile DZ.

### **Bibliografie selectivă**

- 1 Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475.
- 2 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
- 3 Chen G, McAlister FA, Walker RL, Hemmelgarn BR, Campbell NR. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*. 2011 May;57(5):891-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446.
- 4 American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S66-S76. doi: 10.2337/dc20-S006.
- 5 Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jun;128:40-50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- 6 Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 Diabetes in the Real World: The Elusive Nature of Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2017 Nov;40(11):1425-1432. doi: 10.2337/dc16-1974.
- 7 Dorobantu M, Tautu OF, Dimulescu D, Sinescu C, Gusbeth-Tatomir P, Arsenescu-Georgescu C, Mitu F, Lighezan D, Pop C, Babes K, Giuca A, Branza I, Udrescu M, Herdea V, Darabont R. Perspectives on hypertension's prevalence, treatment and control in a high cardiovascular risk East European country: data from the SEPHAR III survey. *J Hypertens*. 2018 Mar;36(3):690-700. doi: 10.1097/HJH.0000000000001572.
- 8 Bryant KB, Sheppard JP, Ruiz-Negrón N, Kronish IM, Fontil V, King JB, Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Moran AE, McManus RJ, Bellows BK. Impact of Self-Monitoring of Blood Pressure on Processes of Hypertension Care and Long-Term Blood Pressure Control. *J Am Heart Assoc*. 2020 Aug 4;9(15):e016174. doi: 10.1161/JAHA.120.016174.
- 9 **Pârvu I**, Verde I, Nicolae C, Iliesiu A. Blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Internal Medicine*. 2021;18(2):49-59.
- 10 Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Mar;10(3):143-55. doi: 10.1038/nrcardio.2013.1. Epub 2013 Feb 12. Erratum in: *Nat Rev Cardiol*. 2014 Jun;11(6):314.
- 11 Satya Krishna SV, Kota SK, Modi KD. Glycemic variability: Clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Jul;17(4):611-9. doi: 10.4103/2230-8210.113751.

- 12 Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S. Visit-to-visit variability in systolic blood pressure predicts development and progression of diabetic nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014 Mar-Apr;28(2):185-90. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.11.003.
- 13 Faini A, Parati G, Di Rienzo M, Castiglioni P. Night and Day Changes in Heart Rate and Blood Pressure Fractal Dimensions from 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring Devices. *Computing in Cardiology* 2013;40:475-478.
- 14 Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Reboldi G. Aggressive blood pressure lowering is dangerous: the J-curve: con side of the argument. *Hypertension*. 2014 Jan;63(1):37-40. doi: 10.1161/01.hyp.0000439102.43479.43.
- 15 Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, Avolio A, Benetos A, Bilo G, Boubouchairopoulou N, Boutouyrie P, Castiglioni P, de la Sierra A, Dolan E, Head G, Imai Y, Kario K, Kollias A, Kotsis V, Manios E, McManus R, Mengden T, Mihailidou A, Myers M, Niiranen T, Ochoa JE, Ohkubo T, Omboni S, Padfield P, Palatini P, Papaioannou T, Protogerou A, Redon J, Verdecchia P, Wang J, Zanchetti A, Mancia G, O'Brien E. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens*. 2016 Sep;34(9):1665-77. doi: 10.1097/HJH.0000000000000969.
- 16 Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):997-1009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971.
- 17 Wijkman M, Länne T, Engvall J, Lindström T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension--a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Jul;52(7):1258-64. doi: 10.1007/s00125-009-1369-9.
- 18 Iliesiu AM, Cordos I, **Pârvu I (corresponding author)**, Verde I, Liteanu AS, Hodoroagea AS, Radavoi GD. Antihypertensive drugs and blood pressure variability. *Farmacologia*. 2021;Vol. 69(2):200-207. doi:10.31925/farmacologia.2021.2.2.
- 19 Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet*. 1996 May 11;347(9011):1312-4. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90948-4.
- 20 Hinderliter AL, Rutledge FS, Blumenthal JA, Koch G, Hussey MA, Wohlgenuth WK, Sherwood A. Reproducibility of blood pressure dipping: relation to day-to-day variability in sleep quality. *J Am Soc Hypertens*. 2013 Nov-Dec;7(6):432-9. doi: 10.1016/j.jash.2.
- 21 Stergiou GS, Kollias A, Rarra VC, Roussias LG. Ambulatory arterial stiffness index: reproducibility of different definitions. *Am J Hypertens*. 2010 Feb;23(2):129-34. doi: 10.1038/ajh.2009.217.
- 22 American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002.
- 23 Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, Patel A, Neal B, Glasziou P, Hamet P, Mancia G, Poulter N, Williams B, Macmahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation*. 2013 Sep 17;128(12):1325-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002717.
- 24 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of

Coronavirus Disease 2019 în China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

25 Shah NP, Clare RM, Chiswell K, Navar AM, Shah BR, Peterson ED. Trends of Blood Pressure Control în the U.S. During the COVID-19 Pandemic. *Am Heart J.* 2021 Dec 10:S0002-8703(21)00470-1. doi: 10.1016/j.ahj.2021.11.017.

26 Sun D, Zhou T, Heianza Y, Li X, Fan M, Fonseca VA, Qi L. Type 2 Diabetes and Hypertension. *Circ Res.* 2019 Mar 15;124(6):930-937. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314487.

27 Muxfeldt ES, Fiszman R, Castelpoggi CH, Salles GF. Ambulatory arterial stiffness index or pulse pressure: which correlates better with arterial stiffness in resistant hypertension? *Hypertens Res.* 2008 Apr;31(4):607-13. doi: 10.1291/hypres.31.607.

28 Najafi MT, Khaloo P, Alemi H, Jaafarinia A, Blaha MJ, Mirbolouk M, Mansournia MA, Afarideh M, Esteghamati S, Nakhjavani M, Esteghamati A. Ambulatory blood pressure monitoring and diabetes complications: Targeting morning blood pressure surge and nocturnal dipping. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97(38):e12185. doi: 10.1097/MD.00000000000012185.

29 Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden în the United States, 2020. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> - accesat 29.10.2020.

30 Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, Uchiyama K, Nijjima Y, Katsuya T, Urata H, Osuga JI, Fujiwara T, Yamazaki S, Tomitani N, Kanegae H. 24-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of an SGLT-2 Inhibitor în Patients with Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results from the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. *Circulation.* 2018 Nov 29;139(18):2089–97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076.

31 Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, Kendall DM, Pop-Busui R, Cohen RM, Bonds DE, Fonseca VA, Ismail-Beigi F, Banerji MA, Failor A, Hamilton B. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk în Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2010 Apr;33(4):721-727. doi: 10.2337/dc09-1471.

32 [https://insse.ro/cms/sites/default/files/field/publicatii/România\\_in\\_cifre\\_2019\\_2.pdf](https://insse.ro/cms/sites/default/files/field/publicatii/România_in_cifre_2019_2.pdf) - accesat 19.11.2021

33 [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Self-reported\\_consultations\\_%E2%80%9494\\_proportion\\_of\\_people\\_having\\_consulted\\_a\\_generalist\\_medical\\_practitioner\\_during\\_the\\_four\\_weeks\\_prior\\_to\\_the\\_survey,\\_by\\_age,\\_2014\\_\(%25\)\\_Health20.png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Self-reported_consultations_%E2%80%9494_proportion_of_people_having_consulted_a_generalist_medical_practitioner_during_the_four_weeks_prior_to_the_survey,_by_age,_2014_(%25)_Health20.png) - accesat 18.11.2020.

34 <https://www.socialprogress.org/static/8dace0a5624097333c2a57e29c2d7ad9/2020-global-spi-findings.pdf> - accesat 19nov2021.

35 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.

36 Kronish IM, Lynch AI, Oparil S, Whittle J, Davis BR, Simpson LM, Krousel-Wood M, Cushman WC, Chang TI, Muntner P. The Association Between Antihypertensive Medication Nonadherence and Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure: Findings From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Hypertension.* 2016 Jul;68(1):39-45. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06960.

- 37 Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*. 2008 Nov;88(11):1254-64. doi: 10.2522/ptj.20080020.
- 38 Serafinceanu C, Elian V, Catrinou D, Guja C, Mihai B, Mota M, Roman G, Timar R. Clinical and therapeutic characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus in Romania – MENTOR study. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2018;25(4):409-418. doi: 10.2478/rjdnmd-2018-0049.
- 39 Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013 Oct 24;5(1):57. doi: 10.1186/1758-5996-5-57.
- 40 Jørgensen PG, Jensen MT, Mogelvang R, von Scholten BJ, Bech J, Fritz-Hansen T, Galatius S, Biering-Sørensen T, Andersen HU, Vilsbøll T, Rossing P, Jensen JS. Abnormal echocardiography in patients with type 2 diabetes and relation to symptoms and clinical characteristics. *Diab Vasc Dis Res*. 2016 Sep;13(5):321-30. doi: 10.1177/1479164116645583.
- 41 Song J, Sheng CS, Huang QF, Li LH, Ma CS, Guo XH, Ji LN, Wang JG; ATTEND Investigators. Management of hypertension and diabetes mellitus by cardiovascular and endocrine physicians: a China registry. *J Hypertens*. 2016 Aug;34(8):1648-53. doi: 10.1097/HJH.0000000000000994.
- 42 Iliesiu A, Campeanu A, Marta D, **Parvu I**, Gheorghe G. Uric Acid, Oxidative Stress and Inflammation in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Romanian Review of Laboratory Medicine*. 2015;23(4):397-406.
- 43 Buzas R, Tautu OF, Dorobantu M, Ivan V, Lighezan D. Serum uric acid and arterial hypertension-Data from Sephar III survey. *PLoS One*. 2018 Jul 2;13(7):e0199865. doi: 10.1371/journal.pone.0199865.
- 44 Duggirala MK, Cuddihy RM, Cuddihy MT, Naessens JM, Cha SS, Mandrekar JN, Leibson CL. Predictors of blood pressure control in patients with diabetes and hypertension seen in primary care clinics. *Am J Hypertens*. 2005 Jun;18(6):833-8. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.12.016.
- 45 Okada S, Samejima KI, Matsui M, Morimoto K, Furuyama R, Tanabe K, Eriguchi M, Akai Y, Saito Y, Tsuruya K. Microscopic hematuria is a risk factor for end-stage kidney disease in patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Nov;8(2):e001863. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001863.
- 46 Liu F, Wu M, Feng YH, Zhong H, Cui TL, Huang YQ, Liang YP, Diao YS, Zang L, Li L, Zang J, Qiu HY, Huang SM, Fu P. Influence of HbA1c on short-term blood pressure variability in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013 Nov;14(11):1033-40. doi: 10.1631/jzus.B1300030.
- 47 Mancía G, Schumacher H, Böhm M, Redon J, Schmieder RE, Verdecchia P, Sleight P, Teo K, Yusuf S. Relative and combined prognostic importance of on-treatment mean and visit-to-visit blood pressure variability in ONTARGET and TRANSCEND patients. *Hypertension* 2017;70:938–948.].
- 48 Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2005 Jan;28(1):1-7. doi: 10.1291/hypres.28.1.
- 49 Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, Puukka PJ, Thijs L, Asayama K, Langén VL, Hozawa A, Aparicio LS, Ohkubo T, Tsuji I, Imai Y, Stergiou GS, Jula AM, Staessen JA; International Database on Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. *Hypertension*. 2017 Apr;69(4):599-607. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08603.
- 50 Magdás A, Tusa AB, Coman I, Podoleanu C. Ambulatory blood pressure variability and elevated non-specific inflammatory markers. *J Hypertens Res*. 2020;6(1):19–22.

- 51 Faini A, Parati G, Grzegorz B, Di Rienzo M, Castiglioni P. Fractal Characteristics of Blood Pressure and Heart Rate from Ambulatory Blood Pressure Monitored over 24 Hours. 8th Conference Of The European Study Group On Cardiovascular Oscillations (ESGCO 2014). doi: 10.1109/ESGCO.2014.6847525.
- 52 Di Raimondo D, Casuccio A, Di Liberti R, Musiari G, Zappulla V, D'Angelo A, Pinto A. Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI) is Unable to Estimate Arterial Stiffness of Hypertensive Subjects: Role of Nocturnal Dipping of Blood Pressure. *Curr Hypertens Rev.* 2017;13(2):121-131. doi: 10.2174/1573402113666170621110305.
- 53 Lancellotti D, Abarca A, Jorquera J, Lobos C, Aguilera D, SÁnchez N. Ambulatory arterial stiffness index in diabetic patients. *Rev Med Chil.* 2020 Apr;148(4):488-495. doi: 10.4067/s0034-98872020000400488.
- 54 Muntner P, Joyce C, Levitan EB, Holt E, Shimbo D, Webber LS, Oparil S, Re R, Krousel-Wood M. Reproducibility of visit-to-visit variability of blood pressure measured as part of routine clinical care. *J Hypertens.* 2011 Dec;29(12):2332-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834cf213.
- 55 Hernández-del Rey R, Martín-Baranera M, Sobrino J, Gorostidi M, Vinyoles E, Sierra C, Segura J, Coca A, Ruilope LM; Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *J Hypertens.* 2007 Dec;25(12):2406-12. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282effed1.
- 56 Guo QH, Cheng YB, Zhang DY, Wang Y, Huang QF, Sheng CS, Xu TY, Li Y, Wang JG. Comparison Between Home and Ambulatory Morning Blood Pressure and Morning Hypertension in Their Reproducibility and Associations With Vascular Injury. *Hypertension.* 2019 Jul;74(1):137-144. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12955.
- 57 Ike SO. Prevalence of hypertension and its complications among medical admissions at the University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu (Study 2). *Niger J Med.* 2009 Jan-Mar;18(1):68-72.
- 58 Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Prevalence, management and control of hypertension in older adults on admission to hospital. *Saudi Pharm J.* 2017 Dec;25(8):1201-1207. doi: 10.1016/j.jsps.2017.09.004.
- 59 American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S135-S151. doi: 10.2337/dc20-S011.
- 60 [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:In-patient\\_average\\_length\\_of\\_stay\\_for\\_diseases\\_of\\_the\\_circulatory\\_system,\\_2013\\_and\\_2018\\_\(days\)\\_Health20.png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:In-patient_average_length_of_stay_for_diseases_of_the_circulatory_system,_2013_and_2018_(days)_Health20.png) – accesat 16.11.2020.
- 61 Ergatoudes C, Schaufelberger M, Andersson B, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: a study using the Swedish Heart Failure Registry. *Clin Res Cardiol.* 2019 Sep;108(9):1025-1033. doi: 10.1007/s00392-019-01430-0.
- 62 Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020

Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Mar 3;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.

63 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020 Aug 29;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

64 Damluji AA, Forman DE, van Diepen S, Alexander KP, Page RL 2nd, Hummel SL, Menon V, Katz JN, Albert NM, Afilalo J, Cohen MG; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Older Adults in the Cardiac Intensive Care Unit: Factoring Geriatric Syndromes in the Management, Prognosis, and Process of Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jan 14;141(2):e6-e32. doi: 10.1161/CIR.0000000000000741.

65 Boye KS, Curtis SE, Lage MJ, Garcia-Perez LE. Associations between adherence and outcomes among older, type 2 diabetes patients: evidence from a Medicare Supplemental database. *Patient Preference Adherence*. 2016 Aug 16;10:1573-81. doi: 10.2147/PPA.S107543.

66 [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Hospital\\_discharge\\_rates\\_for\\_inpatients\\_with\\_diseases\\_of\\_the\\_circulatory\\_system,\\_2018\\_\(per\\_100\\_000\\_inhabitants\)\\_Health20.png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Hospital_discharge_rates_for_inpatients_with_diseases_of_the_circulatory_system,_2018_(per_100_000_inhabitants)_Health20.png) – accesat 08.12.2020.

67 Kollias A, Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Bilo G, Parati G. Treating Visit-to-Visit Blood Pressure Variability to Improve Prognosis: Is Amlodipine the Drug of Choice? *Hypertension*. 2017 Nov;70(5):862-866. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10087.

68 Paolillo S, Salvioni E, Perrone Filardi P, Bonomi A, Sinagra G, Gentile P, Gargiulo P, Scoccia A, Cosentino N, Gugliandolo P, Badagliacca R, Lagioia R, Correale M, Frigerio M, Perna E, Piepoli M, Re F, Raimondo R, Minà C, Clemenza F, Bussotti M, Limongelli G, Gravino R, Passantino A, Magrì D, Parati G, Caravita S, Scardovi AB, Arcari L, Vignati C, Mapelli M, Cattadori G, Cavaliere C, Corrà U, Agostoni P; MECKI score research group (see Appendix A). Long-term prognostic role of diabetes mellitus and glycemic control in heart failure patients with reduced ejection fraction: Insights from the MECKI Score database. *Int J Cardiol*. 2020 Apr 29:S0167-5273(20)31266-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.079.

69 Cusick M, Meleth AD, Agrón E, Fisher MR, Reed GF, Knatterud GL, Barton FB, Davis MD, Ferris FL 3rd, Chew EY; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes: early treatment diabetic retinopathy study report no. 27. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):617-25. doi: 10.2337/diacare.28.3.617.

## **Lista cu lucrările științifice publicate în cadrul cercetărilor doctorale**

### **Articole publicate în reviste de specialitate:**

1. Ilieșiu AM, Cordoș I, **Pârvu I (corresponding author)**, Verde I, Liteanu AS, Hodorogea AS, Rădăvoi GD. Antihypertensive drugs and blood pressure variability. *Farmacia*. 2021; Vol. 69(2):200-207. doi:10.31925/farmacia.2021.2.2. Revista cotată ISI, Factor de

impact=1.433. ISSN 0014-8237. [https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-02-Iliesiu\\_Parvu\\_Radavoi\\_200-207.pdf](https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-02-Iliesiu_Parvu_Radavoi_200-207.pdf)

2. **Pârvu I**, Verde I, Nicolae C, Ilieșiu A. Blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Internal Medicine. 2021;18(2):49-59. Revista acreditata CNCSIS categoria B+. ISSN 1220-5818. **Link:** <https://sciendo.com/pdf/10.2478/inmed-2021-0156>.

**Lucrări prezentate la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale și internaționale:**

1. **Profilul și variabilitatea tensiunii arteriale la pacienții diabetici și hipertensivi.** **Irina Pârvu**, Ion Relu Ondin Zaharia, Andreea Simona Hodoroșea, Ana Ciobanu, Adriana Mihaela Ilieșiu. Congresul Național de Medicina Internă, Online. 2021, 03 iunie, Canal 3. Internal medicine - Volum rezumate - Congresul Național de Medicină Internă - [www.srmi.ro](http://www.srmi.ro), 117-118.

2. **Terapia antihipertensivă la bolnavii diabetici și hipertensivi în practica clinică / Antihypertensive therapy in diabetic and hypertensive patients in clinical practice (57).** **I. Pârvu**, C. Nicolae, A.S. Liteanu, A.S. Hodoroșea, I.T. Nanea, A.M. Ilieșiu. Congresul Național de Cardiologie, București, România, Virtual Meting. Lucrari rapid comentate/Rapid fire abstracts. Revista Româna de Cardiologie. 2020;Vol 30, Supliment 2020:81-82.

3. **Controlul hipertensiunii arteriale și diabetului zaharat – date din practica clinică.** **Irina Pârvu**, Ioana Verde, Adriana Ilieșiu. Simpozion “Zilele Spitalului Prof. Dr. Th. Burghel”, 2020, București, România.

4. **Profilul tensiional în diabetul zaharat – aspecte diagnostice cu impact terapeutic.** **Irina Pârvu**. Simpozion “Zilele Spitalului Prof. Dr. Th. Burghel”, București, 2019, România.

5. **Dislipidemia în diabetul zaharat - de la recomandările ghidurilor la practica curentă.** **Irina Pârvu**. Conferința în cadrul mesei rotunde “Bolile cardiovasculare la bolnavul cu diabet zaharat – între cardiolog și diabetolog”. Congresul Național de Medicină Internă, 2019, Calimănești-Căciulata, România.

6. **Riscul cardiovascular la bolnavul diabetic care asociază HTA.** **Irina Pârvu**; Simpozion “Zilele Spitalului Prof. Dr. Th. Burghel”, 2018, București, România.