



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfed.ro, email: rectorat@umfed.ro

2026

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

*INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE ȘI POSIBILE MECANISME
FIZIOPATOLOGICE ALE TERAPIEI ANTIDIABETICE NOI LA PACIENȚII CU
DIABET ZAHARAT TIP 2 ȘI RISC CARDIOVASCULAR
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT*

Conducător de doctorat:

CONF. UNIV. DR. ANCA MIHAELA PANTEA STOIAN

Student-doctorand:

TEODOR SALMEN

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA” din
BUCUREȘTI**

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfed.ro

Contents

Listă lucrări științifice publicate din domeniul tezei de doctorat	4
Listă lucrări științifice publicate suplimentar, legate de tema tezei	5
Introducere	9
I. Parte generală	10
<i>Context epidemiologic.....</i>	<i>10</i>
<i>Diabetul Zaharat – definiție, clasificare</i>	<i>10</i>
<i>Fiziopatologia Diabetului Zaharat de tip 2</i>	<i>10</i>
<i>Diagnosticul Diabetului Zaharat</i>	<i>11</i>
<i>Importanța Problematicii Diabetului Zaharat de tip 2</i>	<i>12</i>
<i>Costul complicațiilor Diabetului Zaharat de tip 2</i>	<i>13</i>
<i>Comorbidități asociate frecvent cu Diabetul Zaharat de tip 2.....</i>	<i>13</i>
<i>Sindromul cardio-reno-metabolic, care asociază și elemente de afectare hepatică și obezitatea.....</i>	<i>13</i>
<i>Riscul Cardiovascular și Noile Medicații Cardio-protectoare</i>	<i>14</i>
<i>Polimedicatia în Contextul Complicațiilor Diabetului Zaharat și Comorbidităților</i>	<i>17</i>
<i>Evaluarea Riscului Cardiovascular la Pacienții cu Diabet Zaharat de tip 2</i>	<i>19</i>
II. Contribuții personale	20
3. Ipoteză de lucru și obiective generale	20
4. Metodologia generală a cercetării.....	20
5. Studiul 1 (70).....	22
6. Studiul 2 (117).....	24
7. Studiul 3 (71).....	26
7.1. <i>Introducere</i>	<i>26</i>
7.2. <i>Material și metodă</i>	<i>27</i>
7.3. <i>Rezultate</i>	<i>27</i>
7.4. <i>Discuții</i>	<i>30</i>
7.5. <i>Concluzii parțiale.....</i>	<i>30</i>
8. Studiul 4 (30).....	31
8.1. <i>Introducere</i>	<i>31</i>
8.2. <i>Material și metodă</i>	<i>31</i>
8.3. <i>Rezultate</i>	<i>32</i>
8.4. <i>Discuții</i>	<i>35</i>

9. Studiul 5 (158)	36
9.1. <i>Introducere</i>	36
9.2. <i>Material și Metodă</i>	36
9.3. <i>Rezultate</i>	37
9.4. <i>Discuții</i>	39
9.5. <i>Concluzii parțiale</i>	39
10. Studiul 6 (159)	39
10.1. <i>Introducere</i>	39
10.2. <i>Material și Metodă</i>	39
10.3. <i>Rezultate</i>	40
10.4. <i>Discuții</i>	43
10.5 <i>Concluzii parțiale</i>	44
11. Concluzii și contribuții personale	45
11.1 <i>Contribuții personale</i>	46
11.2 <i>Perspective de cercetare</i>	47
11.3 <i>Recomandări secundare concluziilor tezei de studiu</i>	48
Bibliografie	48

Listă lucrări științifice publicate din domeniul tezei de doctorat

1. **Salmen, T.;** Serbanoiu, L.-I.; Bica, I.-C.; Serafinceanu, C.; Muzurović, E.; Janez, A.; Busnatu, S.; Banach, M.; Rizvi, A.A.; Rizzo, M.; et al. A Critical View over the Newest Antidiabetic Molecules in Light of Efficacy—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 9760. Indexată ISI - IF=6.208. Link: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/11/9760>. (Capitolul 5, paginile 22-24).
2. **Salmen, T.;** Potcovaru, C.-G.; Bica, I.-C.; Giglio, R.V.; Patti, A.M.; Stoica, R.-A.; Ciaccio, M.; El-Tanani, M.; Janež, A.; Rizzo, M.; et al. Evaluating the Impact of Novel Incretin Therapies on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: An Early Systematic Review. *Pharmaceuticals* 2024, 17, 1322. Indexată ISI - IF=4.3. Link: <https://www.mdpi.com/1424-8247/17/10/1322>. (Capitolul 6, paginile 24-26).
3. **Salmen, T.;** Rizvi, A.A.; Rizzo, M.; Pietrosel, V.-A.; Bica, I.-C.; Diaconu, C.T.; Potcovaru, C.G.; Salmen, B.-M.; Coman, O.A.; Bobircă, A.; et al. Antidiabetic Molecule Efficacy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus—A Real-Life Clinical Practice Study. *Biomedicines* 2023, 11, 2455. Indexată ISI - IF=4.7. Link: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/9/2455>. (Capitolul 7, paginile 26-31).
4. **Salmen, T.;** Bobirca, F.-T.; Bica, I.-C.; Mihai, D.-A.; Pop, C.; Stoian, A.P. The Safety Profile of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists in the Standard of Care Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Life* **2023**, 13, 839. Indexată ISI - IF=3.253. Link: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/3/839>. (Capitolul 8, paginile 31-36).
5. **Salmen, T.;** Pietrosel, V.-A.; Reurean-Pintilei, D.; Iancu, M.A.; Cimpeanu, R.C.; Bica, I.-C.; Dumitriu-Stan, R.-I.; Potcovaru, C.-G.; Salmen, B.-M.; Diaconu, C.-C.; et al. Assessing Cardiovascular Target Attainment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Tertiary Diabetes Center in Romania. *Pharmaceuticals* 2024, 17, 1249. Indexată ISI - IF=4.3. Link: <https://www.mdpi.com/1424-8247/17/9/1249>. (Capitolul 9, paginile 36-39).
6. **Salmen, T.;** Pietrosel, V.-A.; Urzica, F.-V.; Visan, D.-E.; Salmen, B.-M.; Cimpeanu, R.-C.; Reurean-Pintilei, D.; Popoviciu, M.-S.; Pantea Stoian, A. Evaluating Cardio-Protective Molecules by Efficacy Based on Weight Reduction and HbA1c Targets. *Biomedicines* 2025, 13, 2306. Indexată ISI - IF=3.9. Q1. Capitolul 10, paginile 39-44. Link: <https://www.mdpi.com/2227-9059/13/9/2306>

Listă lucrări științifice publicate suplimentar, legate de tema tezei

1. Bica, I.-C.; Pietroșel, V.-A.; **Salmen, T.**; Diaconu, C.-T.; Fierbinteanu Braticevici, C.; Stoica, R.-A.; Suceveanu, A.I.; Pantea Stoian, A. The Effects of Cardioprotective Antidiabetic Therapy on Microbiota in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus—A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 7184. IF=6.208. Link: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/8/7184>
2. Salmen, B.-M.; Pietrosel, V.-A.; Durdu, C.-E.; **Salmen, T.**; Diaconu, C.T.; Bica, I.-C.; Potcovaru, C.G.; Gherghiceanu, F.; Stoica, R.-A.; Pantea Stoian, A. Evaluating the Adipose Tissue Depth as a Predictor Factor for Gestational Diabetes in Later Pregnancy—A Systematic Review. *Biomedicines* 2023, 11, 1492. IF=4.757. Link: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/5/1492>
3. Bica, I.-C.; Stoica, R.A.; **Salmen, T.**; Janež, A.; Volčanšek, Š.; Popovic, D.; Muzurovic, E.; Rizzo, M.; Stoian, A.P. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2-Inhibitors on Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease or Steatohepatitis and Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Medicina* 2023, 59, 1136. IF=2.948. Link: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/6/1136>
4. Reurean-Pintilei, D.; Pantea Stoian, A.; Potcovaru, C.-G.; **Salmen, T.**; Cintează, D.; Stoica, R.-A.; Lazăr, S.; Timar, B. Skin Autofluorescence as a Potential Adjunctive Marker for Cardiovascular Risk Assessment in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 3889. IF=5.6. Link: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/7/3889>
5. Reurean-Pintilei, D.; Potcovaru, C.-G.; **Salmen, T.**; Mititelu-Tartau, L.; Cintează, D.; Lazăr, S.; Pantea Stoian, A.; Timar, R.; Timar, B. Assessment of Cardiovascular Risk Categories and Achievement of Therapeutic Targets in European Patients with Type 2 Diabetes. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 2196. IF=3.9. Link: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/8/2196>
6. Reurean-Pintilei, D.; Pantea Stoian, A.; **Salmen, T.**; Stoica, R.-A.; Mititelu-Tartau, L.; Lazăr, S.; Timar, B. Associations between Skin Autofluorescence Levels with Cardiovascular Risk and Diabetes Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Biomedicines* 2024, 12, 890. IF=4.7. Link: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/4/890>
7. Crețoiu, S.M., Iancu, M.A., Condur, L.M., **Salmen, T.**, Steriu, A., Stănescu, A.M.A., Eremia, I.A., Olariu, C.M., Cintează, E.E. and Diaconu, C.C. Management of macrovascular diabetic

complications: a single-center case series analysis of consecutively attending patients in primary care. *Journal of Mind and Medical Sciences*, 2024, 11(1),114-122. IF=1.8. Link: <https://www.mdpi.com/2392-7674/11/1/15>

8. Popoviciu, M.S., **Salmen, T.**, Reurean-Pintilei, D., Voiculescu, V., Pantea Stoian, A. SGLT-2i-A Useful Tool for Real-Life Metabolic and Body Weight Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2025, 61(3), 548. IF=2.4. Link: <https://www.mdpi.com/1648-9144/61/3/548>

9. Patti, A. M., Giglio, R. V., Ciaccio, M., Stoian, A. P., **Salmen, T.**, Bica, I. C., Rangraze, I., El Tanani, M., Rizzo, M., Rizvi, A. A. New Frontiers in Nutritional and Therapeutic Interventions for Obesity Phenotypes. *Medicina*, 2025, 61(4), 664. IF=2.4. Link: www.mdpi.com/1648-9144/61/4/664

10. Salmen, B.-M.; Reurean-Pintilei, D.; **Salmen, T.**; Bohîltea, R.-E. Exploring Continuous Glucose Monitoring in Gestational Diabetes: A Systematic Review. *Life* 2025, 15, 1369. IF=3.4. Link: <https://www.mdpi.com/2075-1729/15/9/1369>

11. Popoviciu, M.S.; Reurean-Pintilei, D.; **Salmen, T.**; Rus, M.; Ferician, A.; Sava, C.; Ardelean, A.I.; Moroianu, L.-A.; Pantea Stoian, A. Translating Guidelines into Practice: A Prospective Real-World Study of a Romanian Cohort Treated with GLP-1 RAs. *Biomedicines* 2025, 13, 2174. IF=3.9. Link: <https://www.mdpi.com/2227-9059/13/9/2174>

12. Salmen, B.-M., **Salmen, T.**, Reurean-Pintilei, D., Vaida, C., Bohiltea, R.-E. Diabetes in Pregnant Romanian Patients—Epidemiology and Prevention Strategies Proposal. *Journal of Clinical Medicine*, 2025 14(22), 8135. IF=2.9. Link: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/22/8135>

13. Mocanu, C., **Salmen, T.**, Pantea Stoian, A., Serafinceanu, C. The Assessment of the Autonomic Polyneuropathy Through Sudoscan and Vitamin B12 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and High Cardiovascular Risk or Established Cardiovascular Disease. *Biomedicines*, 2026 14(1), 18. IF=3.9. Link: <https://www.mdpi.com/2227-9059/14/1/18>

Listă cu abrevieri și simboluri

ARNI - Antagoniști de Receptori Mineralocorticoizi

AVC - Accident Vascular Cerebral

BAP - Boală Arterială Periferică

BB – Beta-Blocante

BCC – Blocante de Canal de Calciu

BCI – Boală Cardiacă Ischemică

BCN – Boli Cronice Netransmisibile

BCR – Boală Cronică de Rinichi

BCV - Boala Cardiovasculară

BRA - blocanți de receptori de angiotensină

CAD – Cetoacidoză Diabetică

Ca-Re-Me – Cardio-Reno-Metabolic

CC – Corpi Cetonici

CI – Interval de Confidență

C-Total – colesterol total

CV – Cardiovascular

CVOT – Studii cu Obiectiv Cardiovascular

DMS -Diferența Medie Standardizată

DZ – Diabet Zaharat

DZ1 – Diabet Zaharat de tip 1

DZ2 – Diabet Zaharat de tip 2

eGFR – Rata de Filtrare Glomerulară estimată

FC – Frecvența Cardiacă

FEj – Frație de Ejecție

FR – Factor de Risc

GGT – Gama-Glutamil Transpeptidază

GI – Gastro-intestinal

GIP – Peptide Inhibitorii Gastrice

GLP-1 Ra - Agoniștii de Receptor GLP-1

GLUT – Transportorii de Glucoză

GNG – Gluconeogeneză
HDL-C – colesterol cu lipoproteine cu densitate mare
HTA – Hipertensiunea Arterială
IECA – Inhibitori ai Enzimei de Conversie a Angiotensinei
IMA - Infarct de Miocard Acut
IMC – Indice de Masă Corporeală
IC – Insuficiența Cardiacă
iDPP4 - Inhibitorii de Dipeptidil Peptidază 4
ITU – Infecții de Tract Urinar
IR – Insulino-rezistență
iSGLT2 - Inhibitori de Canale SGLT2
LDL-C – colesterol cu lipoproteine cu densitate mică
MACE – Evenimente Cardiovasculare Majore
MASLD – Disfuncția Metabolică asociată Bolii Ficatului Gras Non-Alcoolic
MASH – Disfuncție Metabolică asociată Steatohepatitei
NO – Oxid Nitric
ND – Neuropatie Diabetică
OMS - Organizația Mondială a Sănătății
RA – Reacții Adverse
RCT – trial clinic randomizat
RD – Retinopatie diabetica
SG – Scăderea în Greutate
SGLT – Canale Co-transportoare Sodiu-Glucoză
SM – Sindrom Metabolic
SUA – Statele Unite ale Americii
TA – Tensiune Arterială
TCP – Tubi Contorți Proximali
TG – Trigliceride
VLDL-C – colesterol cu lipoproteine cu densitate foarte mică

Introducere

Stilul de viață modern, alături de creșterea speranței de viață, au contribuit la apariția pandemiei de boli cronice netransmisibile (BCN), care includ diabetul zaharat (DZ) de tip 2, bolile cardiovasculare (CV), cancerul și bolile cronice respiratorii. Factori de risc (FR) sunt comuni, iar afecțiunile se asociază frecvent, și reprezintă o provocare pentru identificarea unor planuri terapeutice eficiente, sigure, cu minime reacții adverse (RA) și cu păstrarea aderenței la tratament, deoarece poli-medicația (peste cinci medicamente) scade aderența pacienților.

În ultimele două decenii, au apărut antidiabetice non-insulinice - inhibitorii de didpetidil-peptidază 4 (iDPP4), inhibitori de canale SGLT2 (iSGLT2) și agoniștii de receptor GLP-1 (GLP-1 Ra). În marile studii cu obiectiv CV (CVOT), pentru iSGLT2 - EMPA-REG OUTCOME pentru empagliflozin (1), DAPA-HF și DAPA-CKD pentru dapagliflozin (2,3), și CREDENCE și CANVAS pentru canagliflozin (4–7); și pentru GLP-1 Ra - AWARD pentru dulaglutid (8–10), SUSTAIN, PIONEER, SELECT și SOUL pentru semaglutidă (11–16), LEADER pentru liraglutidă (17–19), SURMOUNT și SURPASS pentru tirzepatidă (20–24), s-au arătat beneficii pe eficiența metabolică (glicemie și HbA1c), pe controlul ponderal, al metabolismului lipidic și al tensiunii arteriale (TA) alături de cardio-reno-protecție.

Motivația alegerii temei de cercetare pleacă de la dorința de a identifica la pacienții cu DZ tip 2 (DZ2) și boală CV (BCV), cu tratamente specifice, respectiv, beta-blocante (BB), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), sartani, blocante de canal de calciu (BCC) și statine; căi de a le optimiza tratamentul, preveni RA, eventuale interacțiuni medicamentoase și, respectiv, poli-farmaciei, cu scopul final de a le îmbunătăți managementul.

Noutatea este evaluarea eficacității și siguranței în condițiile de viață reală – fără atenta monitorizare din CVOT și cu tratament medicamentos specific al patologiile asociate.

Ipoteza de cercetare se concentrează pe faptul că interacțiunile între clasele de medicamente antidiabetice non-insulinice (iSGLT2, GLP-1 Ra, metformin) și ale aparatului CV (BCC, BB, IECA, sartani, statine), vor fi evaluate prin dinamica parametrilor clinici, paraclinici și terapeutici, prin prisma eficacității și siguranței

Limitele prezentei teze sunt lot de studiu relativ mic, echilibrat distribuit, durată mică de urmărire. În perspectivă, actualul studiu ar necesita includerea unui număr mai mare de pacienți, pe o durată mai mare de urmărire, și, respectiv, să includă și noile medicații care au fost dezvoltate și au fost introduse ulterior în tratamentul pacienților cu DZ2.

I. Parte generală

Context epidemiologic

Speranța de viață a crescut în ultimele decenii, datorită scăderii mortalității asociate BCN, dar și adoptării unui stil de viață nesănătos (25). În Statele Unite ale Americii (SUA), în următoarele decenii, se estimează o creștere a speranței de viață, care va fi prezentă la toate rasele [8], similar și în România, speranța de viață la naștere a crescut (26). Așadar, creșterea populației peste 65 de ani este o provocare pentru sănătatea publică, (25,27–32).

În cazul mortalității datorate BCN prevenibile, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și-a propus, prin Planul de Acțiune Globală pentru Prevenția și Controlul BCN să obțină o reducere cu 25% a mortalității datorată a patru BCN (BCV, cancer, DZ boli cronice respiratorii), în grupul populațional de vârstă 30-70 de ani; extins până în 2030 (27,28).

Diabetul Zaharat – definiție, clasificare

DZ este o boală metabolică, caracterizat prin hiperglicemie cronică, cu complicații specifice, atât acute (cetoacidoza diabetică (CAD), starea hiper-glicemică hiper-osmolară) cât și cronice micro sau macro-vasculare (neuropatie diabetică (ND), retinopatie (RD), nefropatie sau insuficiența cardiacă (IC), accidentul vascular cerebral (AVC), infarctul de miocard acut (IMA) sau boala arterială periferică (BAP)) (33).

Clasificarea DZ cuprindea, clasic, DZ tip 1 (DZ1) la tânăr și DZ2 la adult, dar, recent, s-a observat “double diabetes” sau “hybrid diabetes” sau “DZ tip 1.5” (34–36). DZ de tip 5, recent descris, este secundar unei deficiențe severe de insulină, adesea legată de statusul de malnutriție în timpul copilăriei sau adolescenței, mai ales, la populațiile subnutrite (37) și alte tipuri specifice de DZ, secundare (38); DZ gestațional (38) și prediabetul (38).

Fiziopatologia Diabetului Zaharat de tip 2

Elementul definitoriu în DZ2, hiperglicemia cronică, se datorează, pe de o parte, IR și secreției inadecvate de insulină, inițial cu hiper-insulinemie, apoi cu scădere progresivă influențată și de factori metabolici multipli, de stresul oxidativ și de inflamația cronică, vezi Figura 1, iar în final se poate ajunge la absența secreției endogene (39–42).

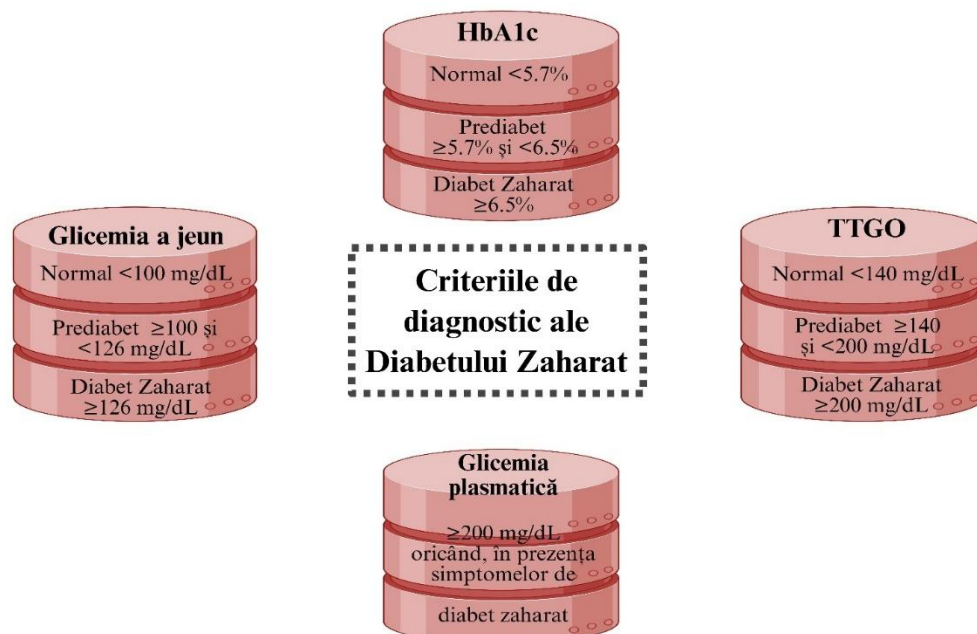


Figura 2. Algoritmul de diagnostic al DZ și prediabetului Figură generată cu ajutorul biorender.com

În stadiile corespunzătoare prediabetului, valorile glicemice ridicate generează un mediu inflamator, creând premisele unui risc ridicat de a dezvolta complicații cronice specifice neuropatice periferice, micro- și macro-angiopatice (38,39,46).

Importanța Problematicii Diabetului Zaharat de tip 2

BCN nu se transmite interindividual, persistă perioade lungi de timp, în care are o progresie lentă și mai sunt cunoscute drept bolile stilului de viață modern, fiind prevenibile (47).

Federația Internațională de Diabet raportează o creștere a prevalenței DZ2 de la 537 milioane de adulți în 2021, la aproximativ 853 milioane până în 2050. În plus, 3 din 4 adulți din țările cu niveluri de venit mic sau mediu suferă de DZ2; pentru fiecare pacient diagnosticat cu DZ2 mai există cel puțin unul nediagnosticat și la fiecare 5 secunde se înregistrează un deces datorat DZ2, totalizând aproape 7 milioane de decese în 2021. Mortalitatea la DZ2 este în creștere (OMS), dar cu scăderea deceselor și a mortalității premature datorată BCN (37,48–51).

Impactul DZ este unul semnificativ atât prin statusul hiperglicemic, riscul CV și prin complicațiile atât micro-vasculare (afectarea renală, oculară și neuropatică) (52) și macro-vasculare (boala coronariană, IMA, AVC sau accident ischemic tranzitoriu, cardiomiopatia, moartea subită, boala cerebro-vasculară și BAP (53,54).

Costul complicațiilor Diabetului Zaharat de tip 2

Costul complicațiilor DZ este o povară semnificativă pentru sistemele de sănătate, iar monitorizarea ușoară: ND, cu testele de sensibilitate (prevenție ulcerării sau necesității amputației segmentare sau totale a membrilor pelvine), (55–57), nefropatia diabetică pentru scăderea numărului de ședințe de substituție renală (58) sau de transplant renal (59–61), BCV și a MASLD-MASH (62).

Comorbidități asociate frecvent cu Diabetul Zaharat de tip 2

Într-o revizie de Vesa et al. (63) se raportează pentru pacienții cu DZ2, o prevalență de 70-80% pentru dislipidemie, de 80% a sindromului metabolic (SM), de 70% pentru disfuncția metabolică asociată steato-hepatitei (MASH) și, respectiv, de 50% pentru BCR; și, mai mult, un risc de 5 ori mai mare de a dezvolta DZ2 și, respectiv, de 2 ori mai mare de a dezvolta boală coronariană aterosclerotică, în cazul prezenței SM. În plus, în contextul BCR, hipervolemia care se instalează duce la hipertrofie ventriculară stângă și calcificări vasculare. Pe de altă parte, toți FR responsabili de progresia BCR la pacienții cu DZ2 derivă din prezența IR, care, prin ea însăși, favorizează instalarea HTA, dislipidemiei, disfuncției endoteliale și inflamației (63,64).

Sindromul cardio-reno-metabolic, care asociază și elemente de afectare hepatică și obezitatea

Potrivit literaturii de specialitate, evoluția SM se caracterizează prin interacțiunea unor FR care includ suprapondera sau obezitatea, HTA, IR sau hiperinsulinismul, precum și dislipidemia aterogenă – definită, în principal, prin niveluri scăzute ale HDL-C și valori crescute ale TG și ale particulelor mici și dense de LDL-C. Se instalează insidios afectarea renală, de la status de hiper-filtrare, la albuminurie și/sau o scădere a eGFR, precum și afectarea miocardică relevată prin IC cu fracție de ejeție (FEj) preservată, așa cum este ilustrat în Figura 3.

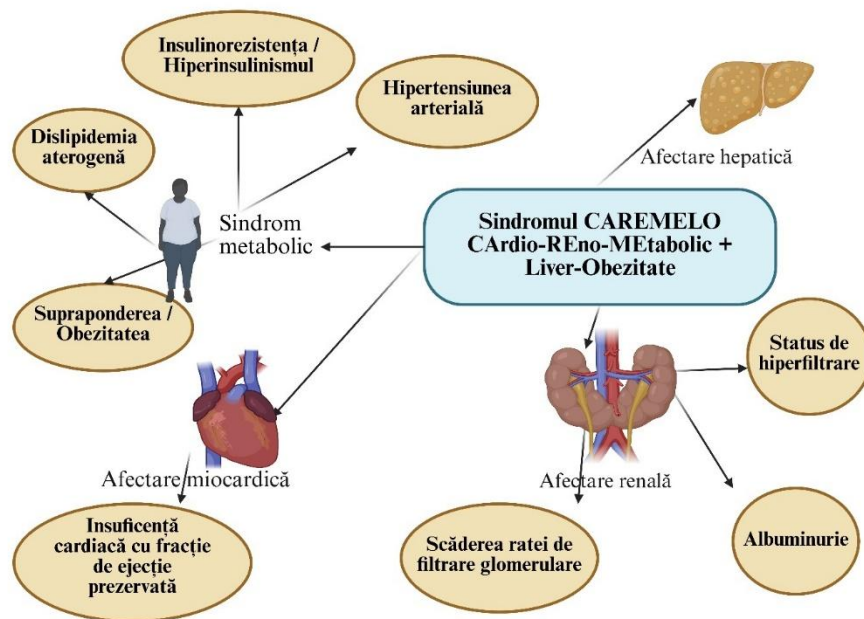


Figura 3. Elementele componente ale sindromului Ca-Re-Me-Li-O. Figură generată cu ajutorul biorender.com

Asocierea tuturor acestor factori - cardio-metabolici și renali ilustrează conceptul de sindrom Ca-Re-Me. Această entitate reflectă interdependența fiziopatologică dintre tulburările metabolice, cele CV și renale, potențând evoluția acestor afecțiuni și necesitând o abordare multifactorială (65). Mai mult, la aceste trei elemente, se adaugă și afectarea hepatică, respectiv, MASH-MASLD și obezitatea, entități cronice independente.

Complexitatea tratamentului sindromului CaReMe este foarte importantă și la pacienții cu DZ2, deoarece dis-glicemia crește riscul și incidența IC, iar un bun control va îmbunătăți prognosticul pacienților (66).

Riscul Cardiovascular și Noile Medicații Cardio-protectoare

Asocierea DZ2 cu aceste comorbidități CV conduce la o creștere a riscului CV, în consecință este necesară o abordare plurifactorială, precocă, simultană și agresivă a tuturor FR pentru BCV (control glicemic, control lipidic, control TA, control ponderal, oprirea fumatului și măsurile specifice privind optimizarea stilului de viață). Utilizarea antidiabeticilor inovatoare, cu efect benefic asupra mai multor FR, și cu dovezi de reducere a riscului CV recomandate de ghid de primă linie în tratamentul DZ2 asociat cu BCV, IC și/sau BRC, sau în prezența unor FR pentru aceste afecțiuni (67,68). Aceste clase sunt iSGLT2, GLP-1 Ra, iDPP4,

plus metformin și moleculele încă aflate în cercetare clinică (tirzepatide, retatrutide, orforglipron), unele fiind deja disponibile în România (30,69–71).

iSGLT2 sunt eficiente în obținerea unui control glicemic (HbA1c, glicemie a jeun), scăderea apariției complicațiilor micro-vasculare, a TA, a incidenței agravării nefropatiei, dublării nivelului creatininei serice (un declin mai lent al acesteia, necesității inițierii terapiei de substituție renală, progresiei albuminuriei), a adipozității hepatice și a transaminazelor, a evenimentelor CV, a incidenței complicațiilor specifice DZ și a nivelului de acid uric, pierdere calorică, ameliorarea IR și profilului lipidic, risc scăzut de hipoglicemie, protecție CV (reducerea evenimentelor CV majore (MACE) în 3 puncte), efecte pleiotropice (prezervarea funcției celulelor pancreatice) și favorabile în MASLD, cardio-reno- protecție (30,68,70–77).

Cu toate acestea, RA sunt riscul crescut de infecții genito-urinare, inclusiv micotice, în special la femei, secundare glicozuriei (30,68,71,74), CAD eu-glicemică, în special în prezența insulino-peniei severe și a aportului hidric inadecvat (30,72,74), deshidratare și depleție de volum circulant, care pot conduce la injurie renală acută (68,74), agravarea BAP, creșterea nivelului plasmatic de C-total (74), dar cu risc scăzut de hipoglicemie (30).

Efectele iSGLT-2 sunt ilustrate în Figura 4.

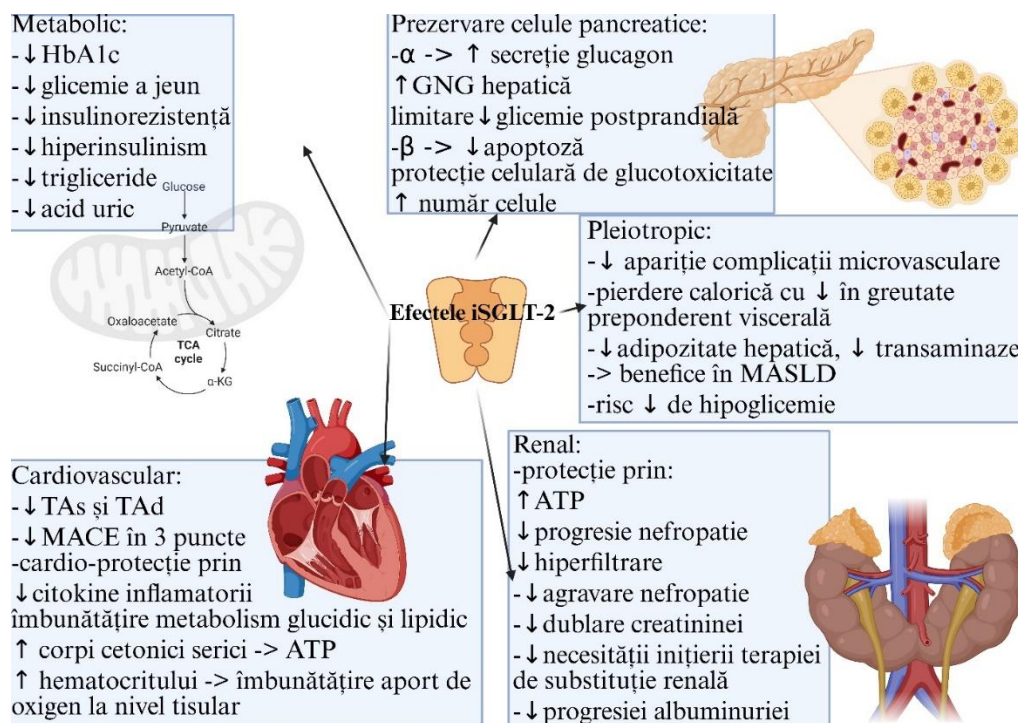


Figura 4. Efectele iSGLT-2. Figură generată cu ajutorul biorender.com

iSGLT-2 la pacienții cu DZ2 în CVOT sunt: benefice metabolic și CV (scad MACE în 3 puncte, spitalizările pentru IC), încetinirea declinului funcției renale (scăderea albuminuriei, incidenței decompensării nefropatiei diabetice sau a necesarului de terapie de substituție renală, incidenței componentelor conținute în obiectivul compus din BRC în stadiu final, dublarea nivelului seric de creatinină sau moartea de cauză renală sau CV), scăderea riscului de mortalitate de toate cauzele și de aritmii comparativ cu alte clase de antidiabetice orale și a nivelurilor amino-trasferazelor (GPT>GOT) secundar scăderii nivelului grăsimii hepatice, a γ -glutamyl-transpeptidazei (GGT) (30,71,75–78).

Printre reprezentanții iSGLT-2, aprobați în România în timpul derulării prezentului studiului, se numără dapagliflozin, empagliflozin și într-o mică minoritate, ertugliflozin.

GLP-1 Ra și combinația GLP-1 Ra – peptide gastrice inhibitorii (GIP) mimează efectul hormonilor incretinici, prin scăderea glicemiei postprandial, întârzierea golirii și motilității gastrice, suprimarea apetitului, creșterea sațietății și creșterea consumului energetic cerebral, scăderea absorbției nutrienților, ameliorarea metabolismului glucidic secundară inhibării secreției endogene de glucoză, îmbunătățirea balanței insulină-glucagon, inhibarea apoptozei și inducția neo-genezei celulelor β -pancreatice (studii de cercetare fundamentală) (30,71,79).

Așadar, GLP-1 Ra sunt eficiente în echilibrarea metabolică (studiile AWARD pentru dulaglutid, SUSTAIN, PIONEER, SELECT și SOUL pentru semaglutidă, LEADER pentru liraglutidă, SURMOUNT și SURPASS pentru tirzepatidă), prin reducerea HbA1c și glicemiei a jeun și postprandiale, LDL-C, C-total și TG, TA sistolice și diastolice, transaminazelor, a nivelului de țesut adipos de la nivel hepatic, stress-ului oxidativ, inflamației sistemice și ameliorarea profilului lipidic, SG, ameliorarea unor FR CV, reducerea progresiei către MASH și ciroză hepatică, îmbunătățirea nivelului GGT, îmbunătățirea ratei de filtrare glomerulară și a prognosticului renal complex, efecte pleio-tropice și cardio-reno-protectoare, îmbunătățirea funcției și contractilității miocardice (scăderea dimensiunii zonei de infarct la nivel miocardic, îmbunătățirea FEj a ventriculului stâng, îmbunătățirea mobilității peretelui vascular post infarct), îmbunătățirea funcției hepatice, protecție neuronală și îmbunătățirea funcției cognitive, îmbunătățirea funcției mitocondriale, prevenția agregării proteice și îmbunătățirea funcției sinaptice, scăderea riscului de a dezvolta boală Alzheimer, prin scăderea neuro-inflamației, scăderea incidenței apariției complicațiilor specifice DZ (2,9,11-13,17,21,30,71,79–89).

Datele obținute de studiile de tip CVOT raportează legat de pacienții cu DZ2 la care se administrează GLP-1 Ra scăderea MACE în 3 puncte, scăderea incidenței IMA și AVC non-fatal, scăderea mortalității de cauză CV (30,71,79)

Efectele GLP-1 Ra sunt ilustrate în Figura 5.

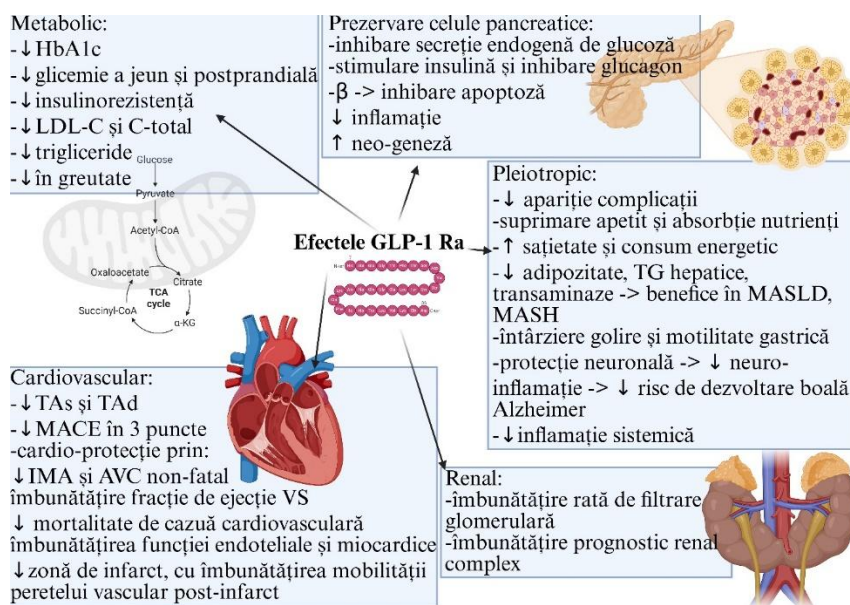


Figura 5. Efectele GLP-1 Ra. Figură generată cu ajutorul biorender.com

Din punct de vedere al siguranței, GLP-1 Ra au incidența scăzută a alterării funcției renale, scăderea micro-albuminuriei, scăderea ratei de dublare și de dublare persistentă a nivelului creatininei serice, cât și a progresiei spre BRC în stadiu final sau a morții de cauză renală, în caz de insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozelor (30,71,90)

Un alt aspect important de menționat legat de GLP-1 RA sunt RA simptomele GI – senzație de greață, vărsătură și scaune diareice, flatulență, creșterea tranzitorie a lipazei și amilazei, pancreatită acută, reacții locale la nivelul locului de injectare - eritem, prurit sau mici noduli subcutanați, în special în absența rotirii locurilor de injectare subcutanată, risc scăzut de hipoglicemie, creșterea ușoară a FC, foarte rar - cancer medular tiroidian (30,71,90-92).

Printre reprezentanții acestei clase, care sunt aprobate în România în timpul derulării studiului, se numără dulaglutide, exenatid, lixisenatid, liraglutid. Ulterior au apărut și noi molecule precum semaglutida și tirzepatida.

Polimedicatia în Contextul Complicațiilor Diabetului Zaharat și Comorbidităților

DZ2 se încadrează la multi-morbiditate, adică minim două boli cronice concomitente. Această stare este agravată de senescență, de poli-medicația impusă de ansamblul

comorbidităților și ținutelor stabilite de ghidurile de practică clinică. La aceste aspecte se asociază lipsa ajustării indicațiilor medicamentoase la grupul de vârstă al pacientului și îngrijirea acestuia într-un sistem fragmentat, modelat mai degrabă de constrângerile sistemului de sănătate decât de nevoile reale ale pacientului, sporind povara acestei multi-morbidități. Prevalența ridicată a problemelor legate de medicație duce la creșterea ratelor de mortalitate la pacienții vârstnici cu multi-morbiditate, subliniind problema de sănătate publică larg întâlnită care influențează nu numai starea de sănătate a pacienților, dar și însăși sustenabilitatea sistemului de sănătate (93).

Studiile care au evaluat numărul de comorbidități și numărul de medicamente prescrise în ambulatoriu, raportează o medie între 8 și 9 medicamente pe zi iar aceasta mai ales, la pacienții de peste 75 de ani (94–97). Poli-pragmazia poate crea contextul automedicației, incluzând medicamente fără prescripție, suplimente alimentare sau rețete rămase de la tratamente anterioare, fără supraveghere sau recomandare medicală. Unele dintre aceste alegeri, deși posibil adecvate pentru afecțiuni minore (ex. analgezice administrate pe termen scurt pentru cefalee) pot crește riscul de dublare a unor terapii (ex. mai multe analgezice similare) sau pot duce la combinații de medicamente potențial periculoase și interacțiuni medicamentoase. Factorii care contribuie la automedicație la pacienții cu scheme complexe de medicamente încadrează problemele socio-economice și de accesibilitate la consiliere medicală, lacune în nivelul de educație sanitară și norme culturale și comportamentale, în anumite culturi fiind un obicei uzual recurgerea la remedii recomandate de familie sau utilizarea medicamentelor rămase de la episoade anterioare de boală. De asemenea, percepția că este prea complicată prezentarea frecventă la medic pot determina persoanele să se aleagă auto-medicația (98).

În acest cadru, anii de viață câștigați prin adăugarea într-o schemă terapeutică deja complexă a unui alt medicament versus calitatea vieții pacientului reprezintă un alt aspect care este necesar a fi inclus în decizia terapeutică. Un medicament nou ar putea prelungi durata vieții, dar este esențial de evaluat în ce măsură îmbunătățește sau, dimpotrivă, reduce calitatea vieții (prin RA, disconfort, toxicitate, etc.). Supraviețuirea prelungită fără o calitate adecvată a vieții poate fi percepută ca fiind suboptimală de către pacient, fiecare pacient având prioritățile proprii (timp petrecut cu familia, capacitatea de a lucra, evitarea durerii etc.). Deciziile terapeutice ar trebui să se bazeze nu doar pe datele obținute din studiile de eficacitate și siguranță generate de programele de cercetare clinică, ci și pe discuții individualizate, centrate pe pacient. Pacienți pot prefera o durată de viață mai scurtă, dar cu o calitate înaltă (fără disconfort semnificativ), în

locul unei prelungiri substanțiale a vieții, asociată însă cu efecte secundare severe sau restricții majore (99–101).

Evaluarea Riscului Cardiovascular la Pacienții cu Diabet Zaharat de tip 2

Conform ghidurilor actuale de bună practică clinică, persoanele cu DZ2 necesită o evaluare individualizată a riscului CV, în vederea stabilirii corecte a obiectivelor terapeutice și a intervențiilor farmacologice, fapt care a pornit de la studiul Framingham – primul mare studiu care și-a propus evaluarea riscului CV (102).

De-a lungul timpului au fost diverse scoruri, generate de diverse societăți internaționale, precum scorul SCORE, ASCVD sau Pooled Cohort Risk Estimator Plus (102,103). În DZ2 au apărut, de asemeni, mai multe scoruri de risc CV, precum scorul United Kingdom Prospective Diabetes study (UKPDS), scorul de risc Framingham și scorul de risc NCEP/ATP III (104).

Un instrument de actualitate recent recomandat în acest scop este SCORE2-Diabetes, un motor de calcul de risc conceput să integreze, pe lângă FR clasici (vârstă, sex, C-total, TA etc.), și aspecte specifice patologiei DZ: caracteristicile metabolice, echilibrul glicemic și valoarea non-HDL-C, care se pretează mai bine la conceptul de medicină personalizată (105-106).

Motivația alegerii temei de cercetare este reprezentată de identificarea la pacienți cu DZ2 și BCV, în tratament specific, respectiv, BB, IECA, sartani, BCC și statine; căi de optimizare terapeutică, în lipsa RA, eventualelor interacțiuni medicamentoase și, respectiv, poli-farmaciei, cu scopul final de a le îmbunătăți managementul.

Contribuția prezentei lucrări se constituie într-o imagine care să ofere o mai bună înțelegere a beneficiilor noilor molecule antidiabetice non-insulinice, dincolo de perspectiva eficienței pe controlul glicemic și cardio-reno-protecției, respectiv, control TA, al profilului lipidic și al greutății; la care au adus, în plus, date din viața reală, de eficacitate și siguranță, dar și dovezi de absență a interacțiunilor medicamentoase. Așadar, furnizăm dovezi utile pentru optimizarea schemelor terapeutice ale pacienților cu DZ2 și BCV, în sensul scăderii poli-farmaciei, creșterii aderenței la recomandările terapeutice și, secundar, creșterea calității vieții acestora.

II. Contribuții personale

3. Ipoteză de lucru și obiective generale

Ipoteze de lucru - Interacțiunile între clasele de medicamente antidiabetice non-insulinice (iSGLT2, GLP-1 Ra, metformin) și ale aparatului CV (BCC, BB, IECA, sartani, statine), se evaluează prin dinamica următorilor parametrii: *clinici* (TA sistolică și diastolică, FC, episoade de hipoglicemie), *paraclinici* (HbA1c, glicemie, C-total, HDL-C, TG, LDL-C, creatinină, uree, eGFR, transaminaze), *terapeutici*: clase de medicamente utilizate, apariția potențialelor RA.

Scopul studiului - Compararea eficacității și siguranței în cazul asocierii substanțelor aparținând în două clase de medicamente (antidiabetice non-insulinice – iSGLT2, GLP-1 Ra și metformin, pe de o parte, și medicația aparatului CV - BB, BCC, IECA, sartani, statine, pe de alta parte) frecvent folosite la pacienții cu DZ2 și cu risc CV.

Scopul propus al prezentei lucrări de cercetare este evaluarea interacțiunii între medicația aparatului CV (BB, BCC, IECA, sartani, statine) și antidiabeticele orale la pacienții cu DZ2, și de a evalua asocierea din punct de vedere al eficacității și siguranței.

Obiective principale - evaluarea *eficacității*, respectiv a echilibrului metabolic (HbA1c, hemoglobină, glicemie, C-total, HDL-C, TG, LDL-C), parametrilor clinici (TA sistolică și diastolică, FC), în cazul asocierii dintre medicația antidiabetică orală și medicația aparatului CV la vizitele la 6 și la 12 luni comparative cu vizita inițială și cu vizita de 6 luni.

Obiective secundare - evaluarea *siguranței*, respectiv a funcției renale (creatinină, uree, eRFG), funcției hepatice (transaminaze), apariției de episoade de hipoglicemie, în cazul asocierii dintre medicația antidiabetică orală și medicația aparatului CV la vizitele de la 6 și la 12 luni comparativ cu vizita inițială și cu vizita de la 6 luni.

4. Metodologia generală a cercetării

Planul de cercetare - studiu clinic, retrospectiv, observațional, pe pacienți cu DZ2 internați consecutiv și cu minim 2 vizite de control (la 6 luni și la 12 luni), împărțiți după clasele de medicamente antidiabetice orale și ale aparatului CV, așa cum este ilustrat în Tabelul 1.

Tabelul 1. Împărțirea pacienților în funcție de clasele de medicamente

	Antidiabetice non-insulinice	Medicația aparatului CV
Grup 1	Metformin +/- insulina	BB/BCC/IECA/sartan/statină
Grup 2	Metformin + iSGLT2 +/- insulina	BB/BCC/IECA/sartan/statină
Grup 3	Metformin + GLP-1 Ra +/- insulina	BB/BCC/IECA/sartan/statină

CV – cardiovascular; BB – beta-blocante; BCC – blocante de canal de calciu; IECA – inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinogenului; iSGLT2 – inhibitor de SGLT2; GLP-1 Ra – agonist de receptor de GLP-1

Design studiu - studiul de tip observațional, consecutiv, retrospectiv, controlat, desfășurat în cadrul Institutului de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice N. Paulescu, București.

Criteriile de includere în studiu: adulți >18 ani, diagnostic de DZ2 de >6 luni, tratament cu antidiabetice non-insulinice în doze maxim tolerate de >6 luni, tratament asociat cu BB, CCB, IEC/sartani, statine, evaluați la vizita inițială și minim la 6 sau 12 luni, consimțământ informat semnat, conștienți, cooperanți

Criterii de excludere din studiu: <18 ani, diagnostic de DZ1, DZ secundar sau DZ gestațional sau diagnostic echivoc de DZ, absența la vizitele de control, istoric de reacții alergice sau de intoleranță la BB/IECA/sartani/CCB/statine, tratament cu alte medicamente care prezintă RA similare cu ale iSGLT2 sau ale GLP-1 Ra, insuficiență hepatică, insuficiență renală, IC IV NYHA, istoric de abuz de medicamente sau substanțe alcoolice, sarcină, lăuzie, alăptare, lipsa consimțământului informat, handicap locomotor, boli neuro-psihiatrice, comă sau debilitate.

Caracteristicile lotului 477 de pacienți, dintre care 72 s-au retras precoce datorită absenteismului sau RA precoce. 405 pacienți incluși, așa cum este ilustrat în Tabelul 2.

Tabelul 2. Selecția pacienților incluși în studiu

Pacienți selectați (n=477)			
Retragere din studiu precoce	Absența la vizita inițială	n=56	
	Reacții adverse precoce	n=16 (3 din grupul iSGL2 si 13 din grupul GLP-1 Ra)	
Pacienți incluși (n=405)			
	Metformin	iSGLT2	GLP-1 Ra
Vizita inițială	n=167	n=119	n=119
Vizita 6 luni	n=148 (19 absenți)	n=109 (8 absenți, 2 întrerupere tratament)	n=106 (8 absenți, 5 întrerupere tratament)
Vizita 12 luni	n=155 (12 absenți)	n=112 (4 absenți, 3 întrerupere tratament)	n=101 (10 absenți, 8 întrerupere tratament)

iSGLT2 – inhibitori SGLT2; GLP-1 Ra – agoniști de receptor GLP-1

Caracteristicile pacienților care au constituit cele 3 grupuri, respective, demografice, despre controlul metabolic și despre caracteristicile BCV sunt sumarizate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Caracteristicile demografice, de control metabolic și despre caracteristicile BCV

	Metformin (n=167)	iSGLT2 (n=119)	GLP-1Ra (n=119)
Insulino-terapie (%)	16 (9.58%)	15 (12.6%)	61 (51.26%)
Femei (%)	65 (38.9%)	34 (71.4%)	57 (47.9%)
Vârstă medie ± DS	57 ± 10	56 ± 10	59 ± 9
Mediu urban (%)	113 (67.66%)	98 (82.35%)	88 (73.95%)

Fumător activ (%)	29 (17.36%)	15 (12.6%)	27 (22.68%)
HbA1c ± DS	7.4 ± 1.2	7.4 ± 1.4	7.4 ± 1.4
Greutate (kg)	94.2 ± 19.4	92.5 ± 16.6	92.5 ± 16.6
BCV (%)	46 (27.54%)	51 (42.85%)	42 (35.29%)
Istoric IMA (%)	8 (4.79%)	6 (5.04%)	4 (3.36%)
BRC (%)	14 (8.38%)	15 (12.6%)	20 (16.80%)
IC (%)	10 (5.98%)	14 (11.76%)	8 (6.72%)
BB (%)	94 (56.28%)	78 (65.54%)	74 (62.18%)
BCC (%)	43 (25.74%)	28 (23.52%)	28 (23.52%)
IECA/sartan (%)	104 (62.27%)	84 (70.58%)	94 (78.98%)
Statine (%)	135 (80.83%)	104 (87.39%)	106 (89%)
Diuretice (%)	73 (43.71%)	36 (30.25%)	43 (36.13%)

BCV – boală cardiovasculară; iSGLT2 – inhibitori SGLT2; GLP-1 Ra – GLP-1 receptor agonist; DS – deviația standard; IMA – infarct miocardic acut; BRC – boală renală cronică; IC – insuficiență cardiac; BB – beta-blocant; BCC – blocați de canal de calciu; IECA – inhibitori de enzimă de conversie.

5. Studiul 1 (70)

“O privire obiectivă asupra celor mai noi molecule antidiabetice din punct de Vedere al eficienței – o revizie sistematică și meta-analiză” - “A Critical View over the Newest Antidiabetic Molecules in Light of Efficacy—A Systematic Review and Meta-Analysis” (70)

Revizie sistematică de literatură, cu întrebarea “Este sigură și eficientă utilizarea celor mai noi antidiabetice pentru pacienți?”. Evaluează bazele de date PubMed și Web of Science după criteriul: “(efficacy OR safety) AND (novel antidiabetic drugs)” articole originale, din ultimii 10 ani, în engleză, pe populație umană, cu DZ2 și care a primit tratament cu cele mai noi antidiabetice non-insulinice. Studiile incluse, dacă am identificat câte minim 2 articole. Am realizat o meta-analiză a datelor. Procesul de selecție a studiilor este sumarizat în Figura 6.

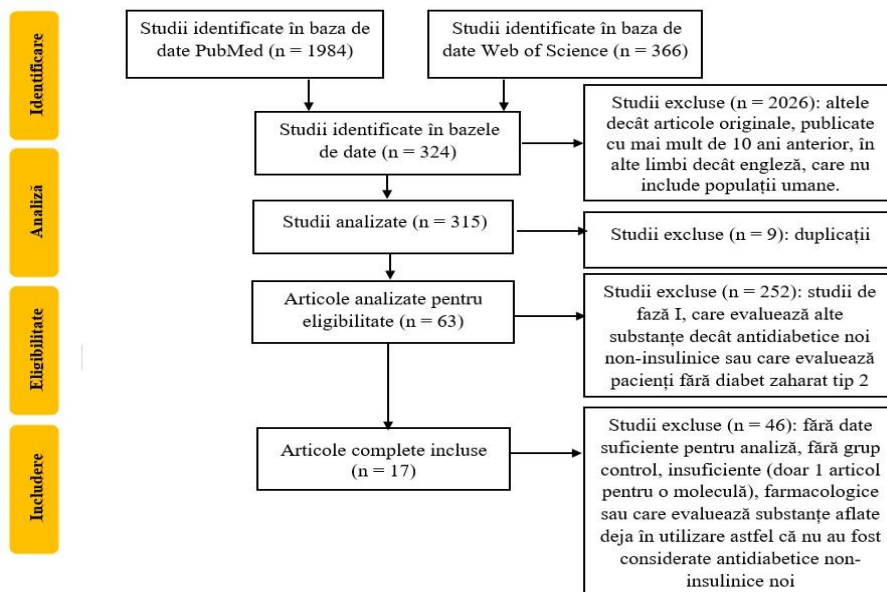


Figura 6. Procesul de selecție a studiilor

Pentru iDPP-4, doar tenegliptin au fost identificate suficiente studii, și au arătat că scade HbA1c semnificativ, cu 95% CI $-0.65 [-1.10, 0.01]$, $p = 0.06$, vezi Figura 7 (101–105).

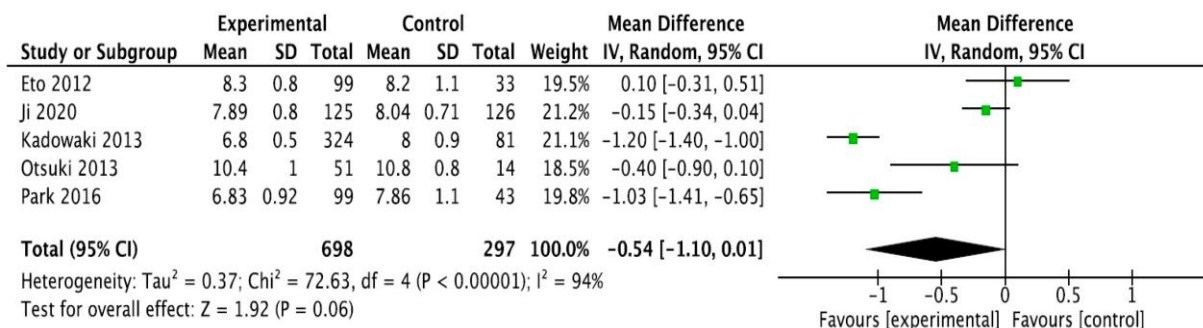
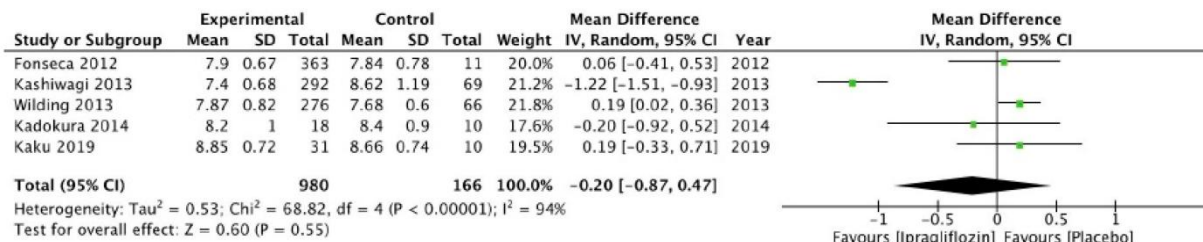


Figura 7. Eficiența pe controlul glicemic (HbA1c) pentru iDPP4, respectiv, tenegliptin

Pentru iSGLT-2, ipragliflozin și tofogliflozin sunt eficiente fără semnificație statistică, vezi Figurile 8, 9 (106–112).



(A)

Figura 8. Eficiența pe controlul glicemic (HbA1c) pentru iSGLT2, respectiv, ipragliflozin.

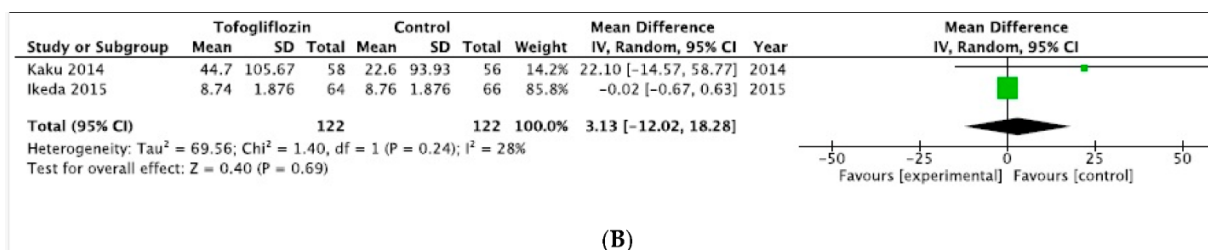


Figura 9. Eficiența pe controlul (HbA1c) pentru iSGLT2, respectiv, tofogliflozin.

Pentru tirzepatide, eficiență pe HbA1c semnificativ, Figura 10 (22,113–116).

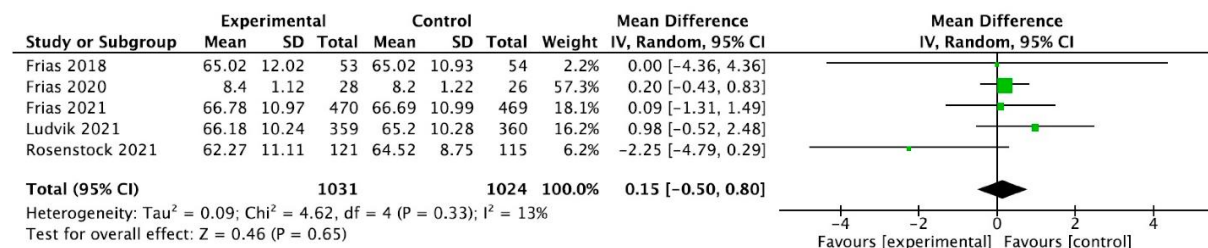


Figura 10. Eficiența pe controlul glicemic reflectată prin scăderea HbA1c pentru tirzepatid

Așadar, cele mai noi molecule antidiabetice non-insulinice, adică iDPP-4, iSGLT-2, GLP-1 Ra, și tirzepatide sunt eficiente pe controlul HbA1c, greutateii, în condiții de siguranță, cu hipoglicemii puține, dar cu efecte adverse specific fiecărei clase.

6. Studiul 2 (117)

“Evaluarea impactului terapiilor incretinice noi pe rezultatul cardiovascular în diabetul zaharat de tip 2: o revizie sistematică precoce” - “Evaluating the Impact of Novel Incretin Therapies on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: An Early Systematic Review”(117)

O revizie sistematică de literatură, după întrebarea “Care sunt beneficiile în tratamentul BCV la pacienții cu DZ2 ale retatrutide și tirzepatide?”. A evaluat bazele de date PubMed și Web of Science după criteriul: “Retatrutide or Tirzepatide and cardiovascular disease and (diabetes mellitus or type 2 diabetes mellitus OR T2DM)” articole originale, din ultimii 10 ani, scrise în engleză, realizate pe populație umană, cu DZ2 și care au primit tratament cu retatrutide și/sau tirzepatide. Deoarece în lista de articole identificate nu erau date despre retatrutide, am realizat o a doua căutare în PubMed și Web of Science după “retatrutide”, articole originale, publicate în engleză, pe populație umană. Procesul de selecție a studiilor în Figura 11.

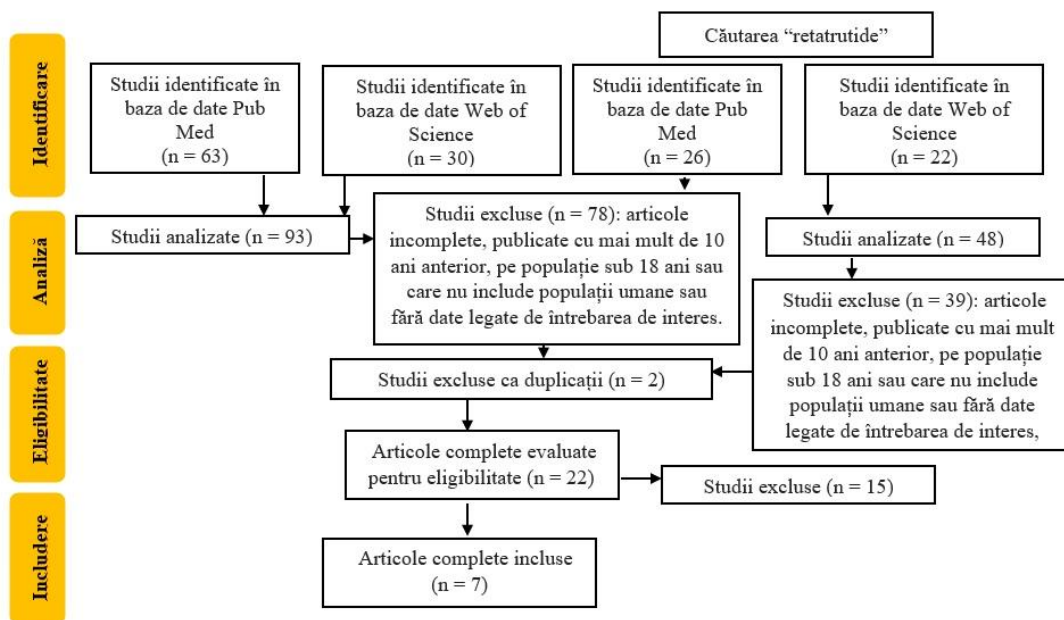


Figura 11. Procesul de selecție a studiilor

Studiile evaluate au ilustrat că ambele molecule oferă beneficii CV: retatrutide – scădere HbA1c, glicemie a jeun, SG, TA sistolică și diastolică, FC, ameliorare a profilului lipidic versus dulaglutide sau placebo; tirzepatide - scădere a variabilității scorului de predicție a riscului CV la 10 ani, a HbA1c, TA sistolică, TA diastolică, TG, HDL-colesterol și non-HDL-colesterol a jeun și SG, versus placebo; iar versus insulina glargin - scădere a HbA1c, glicemie a jeun, TA sistolică, TA diastolică, SG, a declinului anual al eGFR, modificării RAC urinar față de valoarea inițială (20,21,23,24,118–120). Ca RA, SURPASS-2, a demonstrat, superioritatea tirzepatidei versus semaglutidă, iar retatrutide RA gastrointestinale ușoare spre moderate, cu incidența care crește cu doza administrată (16,121–126).

Așadar, noile molecule precum tirzepatide - agonist dual de receptori GLP-1 și GIP (Figura 12); și retatrutide – triplu agonist GLP-1, GIP și glucagon (Figura 12); își demonstrează eficiența superioară moleculelor antidiabetice non-insulinice noi aflate deja în utilizare.

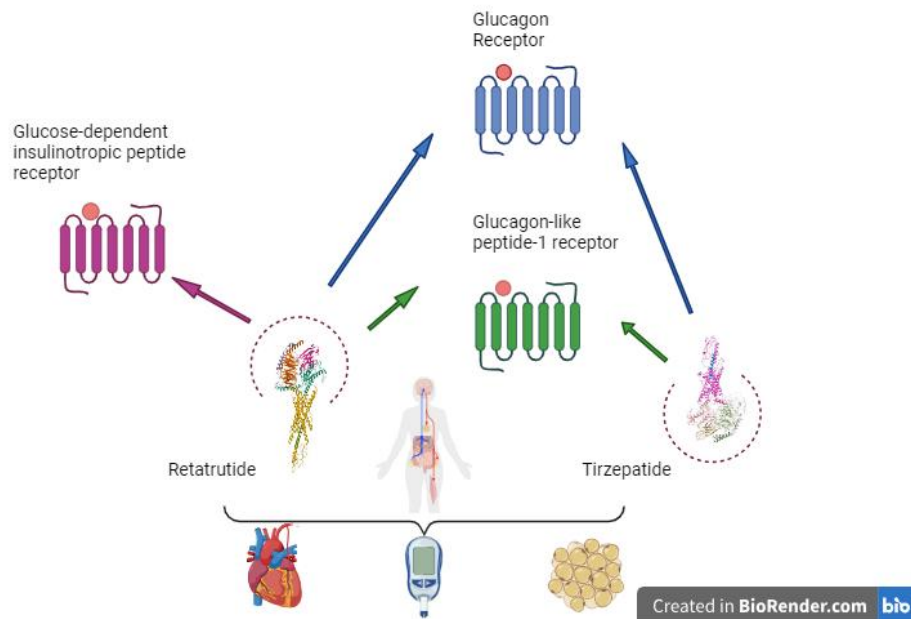


Figura 12. Mecanismele de acțiune ale moleculelor noi retatrutide și, respective, tirzepatid. Figură generată cu ajutorul biorender.com

Alte beneficii - o SG semnificativ mai mare, comparabilă cu cea din chirurgia bariatrică, îmbunătățirea funcției celulelor β -pancreatice. Chiar dacă semnale sunt pozitive și pare că va crește calitatea vieții și speranța de viață la pacienții cu DZ2, studii viitoare cu tratamente personalizate, în funcție de fenotipurile metabolice, cu astfel de mediații sunt necesare.

7. Studiul 3 (71)

„Eficiența moleculelor antidiabetice la pacienții cu diabet zaharat tip 2 – un studiu de viață reală din practica clinică” - „Antidiabetic Molecule Efficacy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus—A Real-Life Clinical Practice Study” (71)

7.1. Introducere

Creșterea accelerată a incidenței DZ2 și a BCN, necesită medicații multiple și complexe, iar în viitor schemele terapeutice trebuie să fie eficiente și personalizate (127–132).

iSGLT2 și GLP-1 Ra, recent apărute, și-au dovedit non-inferioritatea pe obiective glicemice, metabolice și ponderale, alături de scăderea riscului compus din moarte de cauză CV, (133–135). Studiile de tip trial clinic randomizat (RCT) reprezintă standardul de aur, dar trebuie completate de studii de viață reală (136,137).

Scopul prezentului studiu este de a evalua eficiența medicațiilor antidiabetice, respectiv iSGLT2, GLP-1 Ra și metformin, în tratamentul DZ2, când sunt folosite în mediu de viață reală în asociere cu alte medicamente ale aparatului CV, respectiv, BB, BCC, IECA/sartan sau statine.

7.2. Material și metodă

Studiu retrospectiv, observațional, în acord cu Declarația de la Helsinki și aprobat de Comitetul Instituțional de Etică al Institutului de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice N Paulescu, (5591/17.11.2022). Dintre cei 477 de pacienți selectați, 405 au întrunit criteriile de includere și excludere, așa cum este ilustrat în Tabelul 2. Caracteristicile lotului sunt în Tabelul 3.

7.3. Rezultate

La vizita inițială, parametrii clinici și cei paraclinici sunt reprezentați în Tabelul 4.

Tabelul 4. Parametrii bazali de interes, respectiv clinici și paraclinici

	Metformin (n = 167)		iSGLT2 (n = 119)		GLP-1 Ra (n = 119)	
IMC (kg/m ²) [medie ± DS]	31.8±5.8	<i>p</i> =0.672	35.5±6.5	<i>p</i> =0.209	32.1±6.1	<i>p</i> =0.022
TA sistolică (mmHg) [medie ± DS]	133.4±12.8	<i>p</i> =0.004	131.7±13.4	<i>p</i> =0.009	131.4±1	<i>p</i> =0.022
TA diastolică (mmHg) [medie ± DS]	80.4±8.7	<i>p</i> <0.001	79.7±12.7	<i>p</i> <0.001	79.3±8.8	<i>p</i> <0.001
FC (bătăi pe minut) [medie ± DS]	78±11	<i>p</i> <0.001	77±12	<i>p</i> =0.009	73±8	<i>p</i> =0.23
Glicemie a jeun (mg/dL) [medie ± DS]	155.4±48.4	<i>p</i> =0.026	170.6±66.1	<i>p</i> =0.006	155.7±49.5	<i>p</i> =0.003
HbA1c (%) [medie ± DS]	7.4±1.2	<i>p</i> =0.006	8.1±1.5	<i>p</i> =0.068	7.4±1.4	<i>p</i> =0.044
C-Total (mg/dL) *	172 (52)	<i>p</i> =0.236	161 (61)	<i>p</i> =0.595	168 (60)	<i>p</i> =0.654
HDL-C (mg/dL) [medie ± DS]	46±12	<i>p</i> =0.008	43±16	<i>p</i> <0.001	44±13	<i>p</i> =0.11
LDL-C (mg/dL) *	92 (41)	<i>p</i> =0.232	98 (47)	<i>p</i> =0.168	91 (53)	<i>p</i> =0.403
TG (mg/dL) *	170 (103)	<i>p</i> =0.004	172 (115)	<i>p</i> =0.002	170 (82)	<i>p</i> <0.001

iSGLT2 – inhibitor SGLT2; GLP-1 Ra – agonist de receptor GLP-1; DS – deviație standard; TA sistolică – tensiune arterială; FC – frecvența cardiacă; C-total - colesterol total; HDL-C - colesterol cu lipo-proteine cu densitate mare; LDL-C - colesterol cu lipo-proteine cu densitate mică; TG - trigliceride. * - în cazul distribuției non-normale, am raportat datele ca mediană și interval inter-cuartilic.

La vizita de la 6 luni, parametrii clinici și paraclinici sunt reprezentați în Tabelul 5.

Tabelul 5. Parametrii de la vizita de 6 luni, respectiv clinici și paraclinici

	Metformin (n = 167)		iSGLT2 (n = 119)		GLP-1 Ra (n = 119)	
IMC (kg/m ²) [medie ± DS]	31.3 ± 5.9	p = 0.756	31.6 ± 5.5	p = 0.96	31.5 ± 5.8	p = 0.022
TA sistolică (mmHg) [medie ± DS]	133.1 ± 12.8	p = 0.004	133.1 ± 12.8	p = 0.017	130.7 ± 16.1	p = 0.08
TA diastolică (mmHg) [medie ± DS]	80.8 ± 9.9	p < 0.001	81.6 ± 10.1	p < 0.001	76.9 ± 9.7	p < 0.001
FC (bătăi pe minut) [medie ± DS]	77 ± 9	p = 0.009	76 ± 9	p = 0.015	73 ± 8	p = 0.782
Glcemie a jeun (mg/dL) [medie ± DS]	136.8 ± 36.1	p = 0.357	133.9 ± 35.3	p = 0.282	135.4 ± 35.3	p = 0.099
HbA1c (%) [medie ± DS]	7.1 ± 1.2	p = 0.002	7 ± 1.2	p = 0.027	7.1 ± 1.3	p = 0.02
C-total (mg/dL) *	170 (60)	p = 0.32	167 (61)	p = 0.23	164 (55)	p = 0.345
HDL-C (mg/dL) [medie ± DS]	46 ± 11	p = 0.029	47 ± 12	p = 0.117	45 ± 11	p = 0.855
LDL-C (mg/dL) *	92 (52)	p = 0.425	88 (50)	p = 0.266	90 (50)	p = 0.081
TG (mg/dL) *	156 (120)	p = 0.132	142 (123)	p = 0.171	154 (91)	p = 0.026

iSGLT2 – inhibitor SGLT2; GLP-1 Ra – agonist de receptor GLP-1; DS – deviație standard; TA – tensiune arterială; FC – frecvența cardiacă; C-total – colesterol-total; HDL-C - colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; LDL-C - colesterol cu lipoproteine cu densitate mică; TG - trigliceride. * - în cazul distribuției non-normale, am raportat datele ca mediană și interval inter-cuartilic.

La vizita de la 12 luni, parametrii clinici și cei paraclinici sunt reprezentați în Tabelul 6.

Tabelul 6. Parametrii de la vizita de 12 luni, clinici și paraclinici.

	Metformin (n = 167)		iSGLT2 (n = 119)		GLP-1 Ra (n = 119)	
IMC (kg/m ²) [medie ± DS]	31.0 ± 5.8	p = 0.582	31.2 ± 5.4	p = 0.78	31.3 ± 5.7	p = 0.05
TA sistolică (mmHg) [medie ± DS]	133.2 ± 13.0	p = 0.005	132 ± 12.7	p = 0.011	130 ± 13.6	p = 0.029
TA diastolică (mmHg) [medie ± DS]	79.9 ± 10.7	p < 0.001	80.3 ± 11.4	p < 0.001	76.5 ± 10.3	p < 0.001

FC (bătăi pe minut) [medie ± DS]	77 ± 9	p = 0.063	77 ± 9	p = 0.03	73 ± 9	p = 0.327
Glicemie a jeun (mg/dL) [medie ± DS]	142.9 ± 39.9	p = 0.157	139.2 ± 36.8	p = 0.262	146 ± 50.7	p = 0.007
HbA1c (%) [medie ± DS]	7.1 ± 1.1	p = 0.01	7 ± 1	p = 0.073	7.1 ± 1	p = 0.023
C-total (mg/dL) *	173 (57)	p = 0.035	165 (58)	p = 0.053	166 (62)	p = 0.508
HDL-C (mg/dL) [medie ± DS]	47 ± 12	p = 0.019	48 ± 12	p = 0.096	45 ± 13	p = 0.212
LDL-C (mg/dL) *	92 (43)	p = 0.064	87 (39)	p = 0.091	91 (50)	p = 0.504
TG (mg/dL) *	162 (103)	p = 0.017	140 (100)	p = 0.095	152 (85)	p = 0.017

iSGLT2 – inhibitor SGLT2; GLP-1 Ra – agonist de receptor GLP-1; DS – deviație standard; TA – tensiune arterială; FC – frecvență cardiacă; C-total - colesterol total; HDL-C - colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; LDL-C - colesterol cu lipoproteine cu densitate mică; TG - trigliceride. * - în cazul distribuției non-normale, am raportat datele ca mediană și interval inter-cuartilic.

Mai departe, parametrii clinici și paraclinici au fost comparați între vizite, respectiv, la vizita de 6 și 12 luni versus inițial și 12 luni versus 6 luni, în Tabelul 7.

Tabelul 7. Parametrii clinici și paraclinici la 6 și 12 luni versus inițial și 12 luni versus 6 luni

Diferență Medic	Metformin		iSGLT2		GLP-1 Ra	
Vizita la 6 luni comparată cu vizita bazală						
IMC (kg/m ²)	0.5±0.09	p <0.001	3.9±0.78	p <0.001	0.6±0.1	p <0.001
TA diastolică (mmHg)	0.4±0.8	p =0.380	1.9 ± 1.3	p =0.151	2.4±0.8	p =0.013
Glicemia * (mg/dL)	18.6±3.8	p <0.001	36.7±7.4	p<0.001	20.3±4.6	p<0.001
HbA1c (%)	0.3±0.1	p =0.018	1.1±0.2	p <0.001	0.3±0.1	p =0.01
HDL-C (mg/dL)	0±0.6	p =0.765	4±2	p <0.001	0±0.8	p =0.895
TG (mg/dL)	4±8.3	p =0.38	30±12.5	p =0.023	2±12.2	p =0.258
Vizita la 12 luni comparată cu vizita bazală						
IMC (kg/m ²)	0.3±0.1	p <0.001	4.3±0.75	p <0.001	0.8±0.1	p <0.001
TA diastolică (mmHg)	0.9±0.9	p =0.728	0.6±1.3	p =0.314	2.8±1.1	p =0.008
Glicemia * (mg/dL)	6.1±4	p =0.018	31.4±7.2	p =0.001	9.7±5.2	p =0.05
HbA1c (%)	0±0.08	p =0.195	1.1±0.1	p <0.001	0.3±0.1	p =0.075
HDL-C(mg/dL)	1±0.7	p =0.056	5±2	p <0.001	1±0.6	p =0.283
TG (mg/dL)	8±8.1	p =0.906	32±7.2	p =0.019	28±12.9	p =0.099
Vizita la 12 luni comparată cu vizita la 6 luni						
IMC (kg/m ²)	0.8±0.08	p =0.04	4.3±0.09	p =0.086	0.2±0.09	p =0.083
TA diastolică (mmHg)	0.5±1	p =0.67	1.3±1.3	p =0.759	0.4±1.1	p =0.322
Glicemia * (mg/dL)	12.5±3	p =0.024	31.4±3.3	p =0.045	10.6±3.5	p =0.025
HbA1c (%)	0.3±0.07	p =0.426	0±0.9	p =0.952	0±0	p =0.24
HDL-C(mg/dL)	1±0.6	p =0.342	1±0.6	p =0.536	1±0.8	p =0.442

TG (mg/dL)	6±0.1	p = 0.51	2±12.5	p =0.974	16±8.1	p =0.798
------------	-------	----------	--------	----------	--------	----------

* glicemie a jeun; iSGLT2 – inhibitor SLGT2; GLP-1 Ra – agonist receptor GLP-1; IMC – indice de masa corporală; TA – tensiune arterială; HDL-C – colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; TG – trigliceride.

7.4. Discuții

Prezentul studiu, de viață reală, demonstrează că iSGLT2 și GLP-1 Ra versus metformin sunt benefice, chiar asociate cu medicația aparatului CV (BB, BCC, IECA, sartani sau statine).

În CVOT, iSGLT2 sunt benefice pe controlul metabolic (scăderea HbA1c, îmbunătățirea profil glicemic, lipidic și SG și scăderea TA sistolică și TA diastolică) (138–142), iar GLP-1 Ra sunt benefice în scăderea TA sistolică și diastolică, a glicemiei a jeun, a HbA1c, îmbunătățirea profilului lipidic și SG (143–147).

Metformin nu are CVOT, deoarece este folosit de multe decenii, și au fost considerate lipsite de beneficii suplimentare, fiind știut că nu are RA severe și oferă beneficii CV (în Studiul Prospectiv asupra DZ din Regatul Unit sau United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)) (148–150), reduce nivelul glicemiei, HbA1c (151,152), efecte modeste pe profilul lipidic (153), și SG (151–153).

În continuare, am efectuat o comparație de tip descriptiv a acțiunii metforminului versus GLP-1 Ra și iSGLT2.

7.4.1. *IMC* - SG reflectată prin scăderea IMC, la metformin când comparăm vizitele de 6 și de 12 luni cu vizita inițială și, respectiv, vizita de 12 luni cu vizita de 6 luni, la GLP-1 Ra când comparăm vizitele de la 6 și 12 luni cu vizita inițială și la iSGLT2 între vizitele de la 6 și de la 12 luni, comparativ cu vizita bazală.

7.4.2. *TA* - Scăderea TA de către GLP-1 Ra între vizitele de la 6 și de la 12 luni când sunt comparate cu vizita inițială și de iSGLT2 la pacienții cu DZ2.

7.4.3. *Glicemia a jeun* - Scăderea glicemiei a jeun de către metformin la 6 și 12 luni versus inițială și la 12 versus 6 luni, iSGLT2 la 6 și 12 luni versus inițială și la 12 versus 6 luni, GLP-1 Ra la 6 și 12 luni versus inițială, dar și la 12 versus 6 luni.

7.4.4. *HbA1c* - Scăderea HbA1c la metformin între 6 luni versus inițială, la GLP-1 Ra la 6 luni versus inițială și la iSGLT2 între 6 luni versus inițială și, la 12 versus 6 luni.

7.5. Concluzii parțiale

În prezentul studiu derulat în condiții de viață reală se demonstrează că două clase de antidiabetice non-insulinice, (GLP-1 Ra și iSGLT2), sunt eficiente în SG reprezentată de IMC la vizitele de la 6 și de la 12 luni versus vizita inițială, alături de un control metabolic reprezentat

de scăderea glicemiei a jeun la vizitele de la 6 și de la 12 luni versus vizita inițială și la vizita de la 12 luni versus vizita de la 6 luni și prin scăderea HbA1c la vizita de 6 luni versus vizita inițială, când se administrează pacienților cu DZ2, chiar și când sunt administrate în asociere cu medicația aparatului CV, respectiv, BB, BCC, IECA, sartani sau statine. Astfel, prezentul studiu se adaugă la datele de literatură existente, oferind date în condiții reale, care arată că o abordare multifactorială de scădere a riscului CV poate fi utilă în scăderea morbidității și mortalității la pacienții cu DZ2.

8. Studiul 4 (30)

„Profilul de siguranță al inhibitorilor cotransportorilor sodiu-glucoză tip 2 și al agoniștilor de receptor de peptide glucagon-like-1 într-un regim de tratament standard la pacienții cu diabet zaharat de tip 2” - „The Safety Profile of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists in the Standard of Care Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus” (30)

8.1. Introducere

Epidemia de BCN, include DZ2, etc (154). DZ2 este o boală frecvent asociată cu BCV, BRC și alte boli metabolice, fiind caracterizat de numeroase comorbidități și de o incidență cu un trend constant ascendent la nivel global, necesitând, așadar, numeroase clase medicamentoase pentru tratamentul multifactorial, fapt ce favorizează poli-farmacia (31,32).

Poli-farmacia este definită ca o prescripție de minim cinci medicamente și predispune la interacțiuni și RA inter-medicamentoase, cu scăderea aderenței și complianței (155,156).

iSGLT2 și GLP-1 Ra, dezvoltate pentru DZ2 strâns legate de RCT mari tip CVOT, dar cu puține date despre profilurile lor de siguranță (1,2,5).

Scopul studiului este de a evalua siguranța iSGLT2, GLP-1 Ra și metformin, la DZ2, în condiții de viață reală în asociere cu medicamente CV (BB, BCC, IECA/sartan sau statine).

8.2. Material și metodă

Studiu retrospectiv, observațional, în acord cu Declarația de la Helsinki și cu Comitetul Instituțional de Etică al Institutului de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice N Paulescu (5591/17.11.2022). Dintre cei 477 de pacienți selectați, 405 au întrunit criteriile de includere și excludere, așa cum este ilustrat în Tabelul 2. Caracteristicile lotului studiat sunt prezentate exhaustiv în Tabelul 3.

8.3. Rezultate

8.3.1. Metformin, iSGLT2 și GLP-1 Ra

Tabelul 8 ilustrează la vizita inițială, RA și parametri biologici de siguranță urmăriți.

Tabelul 8. Caracteristicile de siguranță de la vizita de la 6 luni

	Metformin	iSGLT2	GLP-1 Ra
Palpitații	0	2 (1.68%)	2 (1.68%)
Hipoglicemie	0	1 (0.84%)	1 (0.84%)
RA GI – greață, diaree, vomă, pancreatită	0	0	0
ITU	0	0	0
Creatinină (mg/dL)	0.75 ± 0.2	0.77 ± 0.19	0.77 ± 0.19
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	97.8 ± 16.4	96.3 ± 15.9	96.4 ± 15.9
Uree (mg/dL)	34.4 ± 11.45	34.81 (17, 89)	34.81 (17, 89)
RAC (mg/g creatinină)	72.6 (1, 4899)	31.3 (1, 648)	28.9 (1, 648)
TGO (UI/L)	24 (11, 184)	20 (7, 75)	20 (7, 75)
TGP (UI/L)	30 (4, 154)	26 (7, 120)	26 (7, 120)

iSGLT2 – inhibitor SGLT-2; GLP-1 Ra – agonist de receptor GLP-1; eGFR – rată de filtrare estimate; RA – reacții adverse; GI – gastro-intestinal; ITU - Infecții de tract urinar; RAC – raport albumină-creatinină urinară.

Tabelul 9 ilustrează la 6 luni, RA și parametri biologici de siguranță urmăriți.

Tabelul 9. Caracteristicile de siguranță de la vizita inițială

	Metformin	iSGLT2	GLP-1 Ra
Palpitații	0	0	0
Hipoglicemie	0	1 (0.84%)	1 (0.84%)
RA GI – greață, diaree, vomă, pancreatită	0	0	5 (4.2%)
ITU	0	2 (1.68%)	0
Creatinină (mg/dL)	0.78 ± 0.21	0.76 ± 0.17	0.75 ± 0.16
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	95.4 ± 17.9	95.7 ± 15.7	95.88 ± 15.6
Uree (mg/dL)	35.9 ± 11.22	32.82 (17, 65)	32.82 (17, 65)
RAC (mg/g creatinină)	62.5 (1, 4800)	35.7 (1, 944)	31.8 (1, 944)
TGO (UI/L)	21 (9, 88)	26 (10, 415)	26 (10, 415)
TGP (UI/L)	26 (6, 119)	28 (8, 197)	28 (8, 197)

iSGLT2 – inhibitor SGLT-2; GLP-1 Ra – agonist de receptor GLP-1; eGFR – rată de filtrare estimate; RA - reacții adverse; GI – gastro-intestinale; ITU - Infecții de tract urinar; RAC – raport albumină-creatinină urinară.

Tabelul 10 ilustrează la 12 luni, RA și parametri biologici de siguranță urmăriți.

Tabelul 10. Caracteristicile de siguranță de la vizita de la 12 luni

	Metformin	iSGLT2	GLP-1 Ra
Palpitații	0	0	0
Hipoglicemie	0	0	0
RA GI – greață, diaree, vomă, pancreatită	0	0	8 (6.72%)

ITU	0	3 (2.52%)	0
Creatinină (mg/dL)	0.79 ± 0.22	0.75 ± 0.17	0.75 ± 0.17
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	94.7 ± 18.7	96.2 ± 17.1	96.3 ± 17.1
Uree (mg/dL)	37.03 ± 12.83	33.91 (17, 65)	34 (17, 65)
RAC (mg/g creatinină)	58.6 (1, 3320)	42.1 (1, 1068)	37.8 (1, 1068)
TGO (UI/L)	22 (10, 90)	21 (10, 143)	21 (10, 143)
TGP (UI/L)	27 (6, 147)	24 (8, 116)	24 (8, 116)

iSGLT2 – inhibitor SGLT-2; GLP-1 Ra – agonist de receptor GLP-1; eGFR – rată de filtrare estimate; RA - Reacții adverse; GI – gastro-intestinale; ITU - Infecții de tract urinar; RAC – raport albumină-creatinină urinară.

Parametrii de siguranță la 6 și 12 luni versus inițial și la 12 versus 6 luni, în Tabelul 11.

Tabelul 11. Parametrii de siguranță la 6 și 12 luni versus inițial și la 12 versus 6 luni

Comparația dintre	Vizita de la 6 luni versus vizita inițială			Vizita de la 12 luni versus vizita inițială			Vizita de la 12 luni versus la 6 luni		
Grupul evaluat	Metfor min	iSGLT 2	GLP-1 Ra	Metfor min	iSGLT 2	GLP-1 Ra	Metfor min	iSGLT 2	GLP-1 Ra
Creatinină (mg/dL)	$p = 0.011$	NS	NS	$p < 0.001$	NS	NS	NS	NS	NS
Ajustarea pentru vârstă *	$B = 0.007$ ($R^2 = 12.4\%$), $p < 0.001$)	NS	NS	$B = 0.304$ ($R^2 = 9.4\%$), $p < 0.001$)	NS	NS	$B = 0.318$ ($R^2 = 10.1\%$), $p < 0.001$)	NS	NS
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	$p = 0.003$	NS	NS	$p < 0.001$	NS	NS	NS	NS	NS
Ajustarea pentru vârstă *	$B = -0.694$ ($R^2 = 48.4\%$), $p < 0.001$)	NS	NS	$B = -0.622$ ($R^2 = 38.6\%$), $p < 0.001$)	NS	NS	$B = -0.622$ ($R^2 = 38.7\%$), $p < 0.001$)	NS	$B = 0.197$ ($R^2 = 3.9\%$), $p = 0.049$)
Uree (mg/dL)	NS	$p = 0.007$	$p = 0.007$	$p < 0.001$	NS	NS	$p = 0.046$	NS	NS
Ajustarea pentru vârstă *	$B = 0.445$ ($R^2 = 19.8\%$), $p < 0.001$)	NS	NS	$B = 0.478$ ($R^2 = 23.4\%$), $p < 0.001$)	NS	NS	$B = 0.445$ ($R^2 = 19.8\%$), $p < 0.001$)	NS	NS
TGO (UI/L)	$p = 0.028$	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Ajustarea pentru vârstă *	NS	B = -0.255 (R ² = 5.3%), p = 0.014)	B = -0.229 (R ² = 5.4%), p = 0.013)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TGP (UI/L)	p = 0.037	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ajustarea pentru vârstă *	NS	B = -0.378 (R ² = 5.4%), p = 0.015)	B = -0.224 (R ² = 5.4%), p = 0.015)	B = -0.232 (R ² = 5.4%), p = 0.005)	NS	NS	NS	NS	NS

iSGLT2 – inhibitor SGLT-2; GLP-1 Ra – agonist de receptor GLP-1; NS – nesemnificativ; eGFR – rată de filtrare estimată.

Din punct de vedere al parametrilor paraclinici de siguranță funcția renală - creatinina și eGFR au avut rezultate semnificative pentru metformin la 6 și 12 luni versus vizita inițială; uree, la 12 versus 6 luni și inițială. Pentru iSGLT2 și GLP-1 Ra, creatinina, ureea și eGFR semnificative între 6 luni versus vizita bazală. RAC urinar nu a avut semnificație statistică pentru nicio moleculă. Funcția hepatică, TGO și TGP au avut date semnificative statistic pentru metformin între vizitele de la 6 luni versus vizita inițială.

8.3.2. Grupurile tratate cu iSGLT2 și GLP-1 RA versus grupul tratat cu metformin

Datele de siguranță la 6 și 12 luni versus inițială și la 12 versus 6 luni, în Tabelul 12.

Tabelul 12. Datele de siguranță la 6 și 12 luni versus inițială și la 12 versus 6 luni

	Grupul tratat cu iSGLT2 comparat cu grupul tratat cu metformin	Ajustarea pentru vârstă*	Grupul tratat cu GLP-1 Ra comparat cu grupul tratat cu metformin	Ajustarea pentru vârstă*
Vizita inițială				
Creatinină (mg/dL)	NS	NS	NS	NS
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	NS	$\beta = -0.501$ (R ² = 25.4%), p < 0.001	NS	$\beta = -0.518$ (R ² = 25.9%), p < 0.001
Uree (mg/dL)	NS	$\beta = 0.405$ (R ² =16.5%), p < 0.001	NS	$\beta = -0.403$ (R ² = 16.4%), p < 0.001
RAC urinar (mg/g creatinină)	NS	NS	NS	NS

TGO (UI/L)	NS	NS	NS	$\beta = -0.204$ ($R^2 = 8.3\%$), $p = 0.027$
TGP (UI/L)	NS	$\beta = -0.28$ ($R^2 = 4.4\%$), $p = 0.022$	NS	$\beta = -0.253$ ($R^2 = 8.1\%$), $p = 0.007$
Vizita de la 6 luni				
Creatinină (mg/dL)	NS	NS	NS	NS
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	NS	$\beta = -0.424$ ($R^2 = 18.1\%$), $p < 0.001$	NS	$\beta = -0.446$ ($R^2 = 19.1\%$), $p < 0.001$
Uree (mg/dL)	$p = 0.02$	$\beta = 0.304$ ($R^2 = 11.6\%$), $p = 0.001$	$p = 0.02$	$\beta = 0.3$ ($R^2 = 0.2\%$), $p = 0.002$
RAC urinar (mg/g creatinină)	NS	NS	NS	NS
TGO (UI/L)	NS	NS	NS	NS
TGP (UI/L)	NS	NS	NS	NS
Vizita de la 12 luni				
Creatinină (mg/dL)	NS	$\beta = 0.209$ ($R^2 = 6.5\%$), $p = 0.035$	NS	NS
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	NS	$\beta = -0.587$ ($R^2 = 34.5\%$), $p < 0.001$	NS	NS
Uree (mg/dL)	NS	$\beta = 0.492$ ($R^2 = 24.7\%$), $p < 0.001$	NS	NS
RAC urinar (mg/g creatinină)	NS	NS	NS	NS
TGO (UI/L)	NS	NS	NS	NS
TGP (UI/L)	NS	NS	NS	NS

* Vârsta, genul și medicațiile asociate au fost evaluate în prezentul model, dar doar pentru vârstă a fost atins un prag de $p < 0.05$; NS = nesemnificativ; iSGLT2 – inhibitori SGLT2; GLP-1 Ra – agoniști de receptor GLP-1; eGFR - rata glomerulară de filtrare estimată; RAC urinar – raport albumină creatinină urinar.

8.4. Discuții

Am evaluat în condiții de viață reală metformin, iSGLT2i și GLP-1 Ra și am confirmat că sunt sigure în tratamentul standard al DZ2, chiar cu medicația CV (BB, BCC, IECA, sartani sau statine) sau versus metformin.

RA observate în populația de studiu sunt rare, probabil datorită lotului mic. La iSGLT2, se observă puține femei, probabil datorită infecțiilor uro-genitale, similară în marile RCT-uri.

Un punct forte sunt condițiile de viață reală, fapt rar evaluat. Limitările sunt numărul mic de pacienți incluși și durata scurtă de urmărire de doar 3 vizite pe durata unui an.

8.5. Concluzii parțiale

Metformin, iSGLT-2 și GLP-1 Ra sunt sigure din punct de vedere hepatic și renal, în condiții de viață reală, la pacienții cu DZ2 și risc CV cu BB, BCC, IECA, sartan sau statină.

9. Studiul 5 (158)

“Evaluarea atingerii țintelor cardiovasculare la pacienții cu diabet de zaharat de tip 2 într-un centru terțiar de îngrijire a diabetulu zaharat din România” - “Assessing Cardiovascular Target Attainment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Tertiary Diabetes Center in Romania” (158)

9.1. Introducere

Pandemia de DZ2 devine cea mai severă a mileniului, iar incidența DZ2 are un trend continuu ascendent. Studiul PREDATORR, derulat în România în 2016, raportează la 20-79 de ani, rate de prevalență de 2.4% a DZ nedagnosticat și, respectiv, de 11.6% a DZ cunoscut (45).

Ne propunem să oferim perspective actualizate asupra managementului pacienților cu DZ2, prin evaluarea atingerii țintelor terapeutice specifice (HbA1C, LDL-C, TA), a ratelor de utilizare a statinelor și a terapiilor antidiabetice noi GLP-1 Ra și iSGLT-2, după categoriilor de risc CV ale Societăților Europene de Cardiologie și Ateroscleroză din 2019.

9.2. Material și Metodă

9.2.1. Designul studiului și pacienții

Studiu populational, mono-centric, transversal, cu înrolare consecutive a cazurilor, parte a unei sub-analize derivate dintr-o investigație retrospectivă, care a respectat principiile Declarației de la Helsinki și cu protocol a fost aprobat 5591/17.11.2022, de Comitetul de Etică al INDNBM N Paulescu din București, România.

Între ianuarie și iulie 2019, 477 pacienți cu DZ2, care au îndeplinit criteriile de includere, iar 405 pacienți au semnat consimțământul informat și datele acestora au fost analizate.

9.2.2. Stratificarea Pacienților

Pacienții au fost stratificați în categorii de risc CV, după ghidurile ESC/EAS 2019: risc CV moderat, ridicat și foarte ridicat, fără risc CV scăzut (toți aveau DZ2). Categoria de risc CV moderat a inclus pacienții cu DZ2 sub 50 de ani, cu DZ2 <10 ani și fără FR suplimentari. Categoria de risc CV ridicat a cuprins pacienții cu DZ2 fără afectare de organ țintă, cu o durată de DZ ≥ 10 ani, sau care prezentau ≥ 1 FR suplimentar. Categoria de risc CV foarte ridicat a inclus pacienții cu DZ2 și afectare de organ țintă, DZ2 și ≥ 3 FR majori, sau BCV aterosclerotică documentată. Fiecare categorie de risc CV a fost de stabilire, bazată pe standardele impuse de ghidului ESC/EAS din 2019 pentru LDL-C și al ghiului ADA 2019 pentru HbA1C și TA:

i. Categorie de risc CV moderată: LDL-C < 100 mg/dL, HbA1C < 7%, și TA < 130/80 mmHg.

- ii. Categorie de risc CV ridicat: LDL-C < 70 mg/dL, HbA1C < 7%, și TA < 130/80 mmHg.
- iii. Categorie de risc CV foarte ridicat: LDL-C < 55 mg/dL, HbA1C < 7%, și TA < 130/80 mmHg.

La evaluarea parametrilor biologici și paraclinici în conformitate cu ghidurile, am evaluat utilizarea statinelor și GLP-1 Ra și iSGLT-2, care erau disponibile în România în 2019.

9.3. Rezultate

Caracteristicile și tratamentele pacienților sunt detaliate în Tabelul 3, 4 și 13.

Tabelul 13. Caracteristicile pacienților

Caracteristici	n = 405
<i>Factori de risc</i>	
Obezitate, %, (n)	66.41% (269)
HTA, %, (n)	88.1% (357)
BCV aterosclerotică, %, (n)	34.32% (139)
eRFG (mL/min/1.73 m ²)	97.6 ± 16.8
LDL-C în categoria de risc CV foarte ridicată, (mg/dL), medie (DS)	90.1 ± 34.22
LDL-C în categoria de risc CV ridicată, (mg/dL), medie (DS)	98.63 ± 33.26
LDL-C în categoria de risc CV moderată, (mg/dL), medie (DS)	105 ± 37.1

DS – deviație standard; HTA – hipertensiune arterială; BCV – boală cardiovasculară; eRFG – rată de filtrare glomerulară estimată

Tabelul 14 ilustrează distribuția pacienților din categoria de risc CV foarte ridicat.

Tabelul 14. Distribuția pacienților cu risc CV foarte ridicat

Țintele terapeutice pentru pacienții cu risc CV foarte ridicat (n = 340)	Pacienți care ating țintele	Pacienți tratați cu iSGLT-2	Pacienți tratați cu GLP-1 Ra	Pacienți tratați cu statină
LDL-C < 55 mg/dL, %, (n)	13.23% (45)	5% (17)	3.53% (12)	9.7% (33)
HbA1C < 7%, %, (n)	40.59% (138)	5% (17)	19.7% (67)	27.65% (94)
TA < 130/80 mmHg, %, (n)	14.42% (49)	4.71% (16)	5.3% (18)	10.9% (37)
LDL-C < 55 mg/dL + HbA1C < 7%, %, (n)	5.88% (20)	0.59% (2)	2.06% (7)	3.53% (12)
HbA1C < 7% + TA < 130/80 mmHg, %, (n)	6.76% (23)	0.88% (3)	3.53% (12)	4.18% (14)
LDL-C < 55 mg/dL + TA < 130/80 mmHg, %, (n)	2.06% (7)	0.3% (1)	0.88% (3)	1.47% (5)
LDL-C < 55 mg/dL + HbA1C < 7% + TA < 130/80 mmHg, %, (n)	1.18% (4)	0	0.3% (1)	0.59% (2)

CV – cardiovascular; TA – tensiune arterială; iSGLT2 - Inhibitori de Canale SGLT2; GLP-1 Ra - Agoniștii de Receptor GLP-1; LDL-C – colesterol cu lipoproteine cu densitate mică

Tabelul 15 ilustrează distribuția pacienților din categoria de risc CV ridicat.

Tabelul 15. Distribuția pacienților cu risc CV ridicat

Țintele terapeutice pentru pacienții cu risc CV ridicat (n = 62)	Pacienți care ating țintele	Pacienți tratați cu iSGLT-2	Pacienți tratați cu GLP-1 Ra	Pacienți tratați cu statină
LDL-C <55 mg/dL, %, (n)	20.96% (13)	6.45% (4)	6.45% (4)	14.51% (9)
HbA1C <7%, %, (n)	38.7% (24)	6.45% (4)	14.51% (9)	27.42% (17)
TA <130/80 mmHg, %, (n)	16.13% (10)	8.06% (5)	3.23% (2)	11.29% (7)
LDL-C <55 mg/dL + HbA1C <7%, %, (n)	9.68% (6)	1.61% (1)	4.84% (3)	4.84% (3)
HbA1C <7% + TA <130/80 mmHg, %, (n)	4.84% (3)	0	3.23% (2)	4.84% (3)
LDL-C <55 mg/dL + TA <130/80 mmHg, %, (n)	1.61% (1)	1.61% (1)	0	1.61% (1)
LDL-C <55 mg/dL + HbA1C <7% + TA <130/80 mmHg, %, (n)	0	0	0	0

CV – cardiovascular; TA – tensiune arterială; iSGLT2 - Inhibitori de Canale SGLT2; GLP-1 Ra - Agoniștii de Receptor GLP-1; LDL-C – colesterol cu lipoproteine cu densitate mică

Tabelul 16 ilustrează distribuția pacienților din categoria de risc CV moderat.

Tabelul 16. Distribuția pacienților cu risc CV moderat

Țintele terapeutice pentru pacienții cu risc CV moderat (n = 3)	Pacienți care ating țintele	Pacienți tratați cu iSGLT-2	Pacienți tratați cu GLP-1 Ra	Pacienți tratați cu statină
LDL-C <55 mg/dL, %, (n)	66.6% (2)	0	0	0
HbA1C <7%, %, (n)	0	0	0	0
TA <130/80 mmHg, %, (n)	33.3% (1)	0	0	0
LDL-C <55 mg/dL + HbA1C <7%, %, (n)	0	0	0	0
HbA1C <7% + TA <130/80 mmHg, %, (n)	0	0	0	0
LDL-C <55 mg/dL + TA <130/80 mmHg, %, (n)	33.3% (1)	0	0	0
LDL-C <55 mg/dL + HbA1C <7% + TA <130/80 mmHg, %, (n)	0	0	0	0

CV – cardiovascular; TA – tensiune arterială; iSGLT2 - Inhibitori de Canale SGLT2; GLP-1 Ra - Agoniștii de Receptor GLP-1; LDL-C – colesterol cu lipoproteine cu densitate mică

9.4. Discuții

O imagine ilustrativă a categoriilor de risc CV și a ratei de prescripție de statine și de GLP-1 RA și iSGLT-2 pentru pacienții cu DZ2 tratați în 2019 într-un ambulatoriu al unui centru terțiar din România; după ghidurile Societăților Europene de Cardiologie/Ateroscleroză din 2019 pentru LDL-C și ghidurile ADA din 2019 pentru HbA1C și TA, care erau în vigoare.

Principalele limitări: designul transversal, cohorta exclusiv românească dintr-un singur centru, eșantionul relativ mic și lipsa datelor despre nivelurile de inerție ale medicului și barierele de cost percepute în prescrierea moleculelor inovatoare.

9.5. Concluzii parțiale

Pacienții cu DZ2 și risc CV primesc tratamentele inovative, recomandate de ghiduri, în procent mic față de nevoile acestora, fapt ce poate fi explicat, parțial, prin inerția terapeutică a medicilor prescriptori și, parțial, prin politicile restrictive ale ghidurilor naționale de prescriere.

10. Studiul 6 (159)

“Evaluarea moleculelor cardioprotective prin eficiența reflectată de atingerea țintelor de reducere a greutateii și de HbA1c” - “Evaluating Cardio-Protective Molecules by Efficacy Based on Weight Reduction and HbA1c Targets” (159)

10.1. Introducere

BCN cele mai semnificative includ cancerul, BCV, bolile respiratorii cronice și DZ2, care constituie, de fapt, pandemia modernă de sănătate publică (160). Obezitatea și DZ2, alături de comorbiditățile asociate, reprezintă o povară importantă pentru sistemele de sănătate, constituind între 3-12% din bugetul total al sistemelor de sănătate, în funcție de oranzarea financiară a fiecărei țări (161,162).

Având în vedere faptul că protocoalele și ghidurile sunt foarte diverse la nivel mondial și că studiile din lumea reală sunt rare, efectuate pe eșantioane mici sau au protocoale variate, cu ultimul studiu românesc amplu, studiul PREDATORR (45), derulat în urmă cu peste un deceniu, când a contribuit la literatura de specialitate doar cu date epidemiologice privind pacienții români; scopul acestei cercetări este de a evalua eficacitatea claselor de GLP-1 Ra și de iSGLT2 în obținerea unei SG care depășește 5% din greutatea inițială și menținerea unui nivel de HbA1c sub 7% la pacienții cu DZ2 care primesc tratament standard pentru DZ2 în practica clinică de viață reală românească.

10.2. Material și Metodă

Studiu populațional, observațional, retrospectiv, mono-centric, cu înrolare consecutivă a cazurilor, parte a unei sub-analize derivate dintr-o investigație retrospectivă, care a respectat principiile Declarației de la Helsinki și al cărei protocol a fost apobat cu numărul 5591, din 17

noiembrie 2022, de către Comitetul de Etică al Institutului Național pentru Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice N Paulescu din București, România, fără a se calcula mărimea eșantionului anterior aprobării.

A inclus pacienți consecutivi cu DZ2 internați, cu tratament conform ghidurilor naționale disponibile și conform judecății clinice a medicilor curanți, în limita regimului maxim tolerat. Pacienții înrolați în anul 2019, în Ambulatoriul Institutului Național pentru Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice „N. Paulescu” ce îndeplineau criteriile de includere (Tabelul 2).

Substanțele antidiabetice erau aprobate de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România în protocolul național de prescriere - empagliflozină și dapagliflozină pentru SGLT-2i și dulaglutidă, lixisenatidă, semaglutidă și exenatidă pentru AR GLP-1. Toți pacienții au primit tratament în doza maximă tolerată, minim 6 luni.

Datele pacienților au fost colectate la V0L, V6L și V12L din fișele electronice: elemente demografice (vârstă, gen, mediu de proveniență), clinice (înălțime, greutate, TA, IMC), comorbidități (obezitate, dislipidemie, complicații și comorbidități ale DZ2 etc), elemente paraclinice (HbA1c) și date despre tratament (medicamente antidiabetice, anti-HTA și hipolipemiente). În plus, datele au fost procesate în tabele Excel, cu software-ul Excel 2010, dar și PSPP versiunea 2.0.1, prin calcul de valori medii, intervale de frecvență, DS și teste de semnificație statistică folosite au fost metoda Student (testul t) și χ^2 . A fost utilizat ANOVA pentru compararea mediilor, iar nivelul de semnificație statistică a fost de 0.05.

Deoarece unii dintre cei 405 pacienți nu au participat fie la V6L, fie la V12L, am păstrat mărimea eșantionului, în contextul păstrării condițiilor de viață reală prin metoda preluării ultimului rezultat raportat, așa cum este ilustrat în Tabelul 3. Prezentul studiu este o analiză axată pe evaluarea eficacității controlului metabolic - atingerea unei valori a HbA1c <7% și, respectiv, a unei SG >5%.

10.3. Rezultate

Datele demografice ale pacienților incluși la V0L sunt prezentate în Tabelul 17.

Tabelul 17. Caracteristicile demografice ale pacienților incluși.

	Metformin (n=167)	iSGLT2 (n=119)	GLP-1 Ra (n=119)
Bărbați, n, %	65 (38.92%)	85 (71.42%)	60 (50.42%)
Vârstă (ani), medie, DS	57.95 ± 10.1	56.89 ± 10.51	59.26 ± 9.09
Durata DZ (ani), mediană, (IIC)	3 (1, 10)	7, (4, 12)	8 (4, 13)

HbA1c (%)	7.39 ± 1.28	8.12 ± 1.65	7.42 ± 1.43
Greutate (kg), medie, DS	93.73 ± 19.05	100.67 ± 19.5	92.57 ± 16.68
IMC (kg/m ²), medie, DS	31.83 ± 5.81	35.54 ± 6.52	32.15 ± 6.15

iSGLT2 - Inhibitori de Canale SGLT2; GLP-1 Ra - Agoniștii de Receptor GLP-1; DS - deviație standard;

IIC - interval intercuartilic.

Comorbiditățile și complicațiile DZ2 prezente la pacienții incluși la V0L sunt prezentate în Tabelul 18.

Tabelul 18. Comorbidități și complicații ale DZ2 prezente la pacienții incluși la momentul inițial

	Metformin (n=167)	iSGLT2 (n=119)	GLP-1 Ra (n=119)
HTA	139 (83.2%)	111 (93.3%)	107 (89.9%)
BCV	46 (27.5%)	51 (42.9%)	42 (35.3%)
IC	10 (5.9%)	14 (11.8%)	8 (6.7%)
Fibrilație atrială	3 (1.8%)	8 (6.7%)	3 (2.5%)
BAP	55 (32.9%)	50 (42%)	38 (31.9%)
Amputații	5 (3%)	7 (5.9%)	1 (0.8%)
PNDSD	83 (49.7%)	61 (51.3%)	71 (59.7%)
Neuroapie vegetativă	1 (0.6%)	5 (4.2%)	3 (2.5%)
Retinopatie*	11 (6.6%)	13 (10.9%)	14 (11.8%)
BCR	14 (8.4%)	15 (12.6%)	20 (16.8%)
Necesar de insulino-terapie	16 (9.58%)	15 (12.6%)	61 (51.3%)

iSGLT2 - Inhibitori de Canale SGLT2; GLP-1 Ra - Agoniștii de Receptor GLP-1; HTA – Hipertensiune Arterială; BCV – Boală Cardiovasculară; IC – Insuficiență Cardiacă; BAP = Boală Arterială Periferică; PNDSD – Polineuropatie Diabetică Senzitivă Distală; BCR – Boală Renală Cronică; *GLP-1 Ra nu au fost administrați în cazurile cu retinopatie preproliferativă severă, retinopatie proliferativă sau maculopatie diabetică.

Proporția de pacienți care au atins o valoare a HbA1c <7% la fiecare dintre vizite sunt prezentați în Tabelul 19.

Tabelul 19. Proporția de pacienți care au atins o valoare a HbA1c <7% la fiecare dintre vizite

HbA1c <7%	V0L, n, %	V6L, n, %	V12L, n, %
Metformin (n = 167)	65 (38.92%)	84 (50.29%)	82 (49.1%)
iSGLT2 (n = 119)	21 (17.64%)	62 (52.1%)	61 (51.26%)
GLP-1 Ra (n = 119)	49 (41.17%)	64 (53.78%)	61(51.26%)
iSGL2 față de metformin	p < 0.001	p = 0.764	p = 0.719
GLP-1 Ra față de metformin	p = 0.701	p = 0.561	p = 0.719
iSGLT2 față de GLP-1 Ra	p < 0.001	p = 0.795	p = 1

iSGLT2 - Inhibitori de Canale SGLT2; GLP-1 Ra - Agoniștii de Receptor GLP-1; V0L – vizita inițială;

V6L – vizita la 6 luni; V12L – vizita la 12 luni.

Proporția de pacienți care au atins valori ale HbA1c <7%, SG $\geq$ 5% și atât HbA1c <7%, cât și SG $\geq$ 5% între vizitele de interes sunt prezentați în Tabelul 20.

Tabelul 20. Proporția de pacienți care au atins valori ale HbA1c <7%, SG $\geq$ 5% și atât HbA1c <7%, cât și SG $\geq$ 5% între vizitele de interes

Grupul de tratament	V6L vs V0L, n, %	V12L vs V0L, n, %	V12L vs V6L, n, %
HbA1c <7%			
Metformin (n = 167)	32 (19.16%)	32 (19.16%)	8 (4.79%)
iSGLT2 (n = 119)	49 (41.17%)	47 (39.49%)	6 (5.04%)
GLP-1 Ra (n = 119)	21 (17.64%)	23 (19.32%)	7 (5.88%)
SG $\geq$ 5%			
Metformin (n = 167)	21 (12.57%)	29 (17.36%)	9 (5.38%)
iSGLT2 (n = 119)	62 (52.1%)	64 (53.78%)	7 (5.88%)
GLP-1 Ra (n = 119)	18 (15.12%)	24 (20.16%)	3 (2.52%)
HbA1c <7% și SG $\geq$ 5%			
Metformin (n = 167)	0	11 (6.58%)	8 (4.79%)
iSGLT2 (n = 119)	0	27 (22.68%)	6 (5.04%)
GLP-1 Ra (n = 119)	0	7 (5.88%)	7 (5.88%)

iSGLT2 - Inhibitori de Canale SGLT2; GLP-1 Ra - Agoniștii de Receptor GLP-1; V0L – vizita inițială; V6L – vizita la 6 luni; V12L – vizita la 12 luni; SG – scădere în greutate.

Comparațiile pentru HbA1c <7%, SG $\geq$ 5% și, respectiv, HbA1c <7% și SG $\geq$ 5% între grupurile de tratament și între vizitele de interes sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21. Comparații pentru HbA1c <7%, SG $\geq$ 5% și, respectiv, HbA1c <7% și SG $\geq$ 5% între grupurile de tratament și între vizitele de interes.

Grupurile de tratament comparate	V6L vs V0L, n, %	V12L vs V0L, n, %	V12L vs V6L, n, %
HbA1c <7%			
iSGLT2 vs metformin	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.923
GLP-1 Ra vs metformin	p = 0.745	p = 0.972	p = 0.718
iSGLT2 vs GLP-1 Ra	p < 0.001	p = 0.001	p = 0.775
SG $\geq$ 5%			
iSGLT2 vs metformin	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.858
GLP-1 Ra vs metformin	p = 0.535	p = 0.548	p = 0.233
iSGLT2 vs GLP-1 Ra	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.196
HbA1c <7% și SG $\geq$ 5%			
iSGLT2 vs metformin	-	p < 0.001	p = 0.923
GLP-1 Ra vs metformin	-	p = 0.809	p = 0.811
iSGLT2 vs GLP-1 Ra	-	p < 0.001	p = 0.775

iSGLT2 - Inhibitori de Canale SGLT2; GLP-1 Ra - Agoniștii de Receptor GLP-1; V0L – vizita inițială; V6L – vizita la 6 luni; V12L – vizita la 12 luni; SG – scădere în greutate.

La V0L, grupul tratat cu metformin avea o vârstă medie mai mică, cu o durată de evoluție a DZ2 mai scurtă, în timp ce grupul tratat cu iSGLT2 avea HbA1c medie și IMC medie mai mari, și cu predominanța genului masculin. HTA este cea mai frecventă comorbiditate și, de asemenea, este mai prevalentă în grupurile iSGLT2. Grupul cu GLP-1 Ra are predominant polineuropatie și BRC și a primit insulină în cel mai mare procent.

La perioadele de urmărire, toate grupurile au demonstrat o îmbunătățire a controlului metabolic, iSGLT2 având cel mai puternic efect, mai mult de jumătate dintre pacienți obținând valori ale HbA1c <7% și o SG >5% la V12L.

Așadar, cei mai eficienți în reducerea HbA1c <7%, cât și în obținerea unei SG >5% în acest studiu de viață reală au fost iSGLT2, față de metformin și GLP-1 Ra.

10.4. Discuții

Acest studiu a avut ca scop evaluarea eficacității noilor medicamente antidiabetice non-insulinice, respectiv iSGLT2 și GLP-1 Ra față de metformin, la pacienții cu DZ2, în condiții de viață reală, reflectat prin atingerea unui control metabolic cu HbA1c <7% și a unei SG >5%. Cele mai eficiente în controlul metabolic cu HbA1c <7%, cât și în obținerea unei SG >5% în condiții de viață reală au fost iSGLT2 (22.68% dintre cazuri, $p < 0.001$ vs. metformin, $p < 0.001$ vs. GLP-1 Ra). Niciunul dintre pacienții incluși, care au primit fie GLP-1 Ra, fie iSGLT2, fie metformin, nu a atins criteriul de evaluare cumulat de atingere a unei valori a HbA1c <7% și a unei SG >5% între V0L și V6L. Cu toate acestea, între V0L și V12L, până la 22.68% dintre pacienții tratați cu iSGLT2, 6.58% dintre pacienții tratați cu metformin și 5.88% dintre pacienții tratați cu GLP-1 Ra au atins obiectivul cumulat. Cea mai mare parte a scăderii HbA1c și a SG a fost obținută la V6L și V12L.

În studiul nostru, HbA1c <7% fără apariția hipoglicemiilor a fost atinsă la V0L la aproape jumătate dintre pacienții tratați cu GLP-1 Ra (41.17%) și doar la 17.64% dintre pacienții cu iSGLT2; în timp ce la V6L, aproape jumătate dintre pacienții din fiecare grup au atins HbA1c <7% (50.29% dintre cei tratați cu metformin, 52.1% dintre cei tratați cu iSGLT2, 53.78% dintre cei tratați cu GLP-1 Ra); iar la V12L, rezultatele sunt similare (49.1% dintre cei tratați cu metformin, 51.26% dintre cei tratați cu iSGLT2 și 51.26% dintre cei tratați cu GLP-1 Ra), scăderea mică fiind explicată de numărul de pacienți pierduți la vizitele de urmărire. Deși GLP-1 Ra sau iSGLT2 combinați cu metformin au o potențare crescută în reducerea HbA1c,

trebuie menționat că pacienții din grupul tratat cu metformin au avut un nivel mediu mai scăzut de HbA1c la V0L și, de asemenea, o durată medie de evoluție a DZ2 mai redusă.

Limitările studiului nostru sunt numărul relativ mic de pacienți înrolați, perioada de urmărire relativ scurtă, absența pacienților de la vizitele de control, designul retrospectiv, bazat pe fișele pacienților, fără posibilitatea de a cuantifica gradul de aderență la tratament, dieta, nivelul de activitate fizică și, de asemenea, lipsa datelor pentru a analiza aderența, siguranța și abandonul terapiei. De asemenea, procentul ridicat de pacienți insulino-tratați în grupul GLP-1 Ra poate fi un factor de confuzie, iar principiul de preluare al ultimului raport poate introduce o eroare tip bias, mai ales dacă lipsa nu este aleatorie, dar pentru că rata lipsă este <10% la fiecare vizită și nu au fost aplicate alte metode de imputare, face ca rezultatele să fie potențial influențate de repetiție.

Sunt necesare mai multe date pentru a oferi o perspectivă mai bună asupra eficacității iSGLT-2 și GLP-1 Ra în SG și atingerea țintei de HbA1c în cazuri reale. Ar trebui efectuate studii prospective suplimentare, incluzând populații mai mari și mai eterogene (etnic, demografic, biologic). Posibil, determinarea compoziției corporale ar fi utilă pentru o mai bună înțelegere a mecanismelor care stau la baza eficacității diferite pentru aceste medicamente specifice, alături de evaluarea aderenței terapeutice și nivelul discontinuării tratamentului, care sunt esențiale pentru eficacitatea în viața reală.

Pe de altă parte, punctul forte al acestui studiu constă în faptul că datele din practica reală din România sunt rareori raportate. Deși a inclus un număr limitat de pacienți, acesta se adaugă puținelor studii preexistente din literatura de specialitate care, de asemenea, nu au beneficiat de cohorte semnificative.

10.5 Concluzii parțiale

Acest studiu prezintă un eșantion de pacienți reprezentativ pentru populația Est-Europeană și impactul tratamentului cu iSGLT-2 și GLP-1 Ra în practica reală, care completează datele de literatură actuale, subliniind eficacitatea în condiții de viață reală și răspunsul în timp al administrării de noi clase de medicamente la pacienții cu DZ2, în ceea ce privește SG și țintele de HbA1c. În acest studiu de viață reală, iSGLT-2 au fost cei mai eficienți în comparație cu metforminul și GLP-1 Ra, atât în controlul glicemic reflectat prin atingerea țintei de HbA1c <7% și controlul ponderal cu SG $\geq$ 5%.

11. Concluzii și contribuții personale

Această teză de doctorat pornește de la premisa că un noile medicații antidiabetice non-insulinice, sunt eficiente și sigure în cazul tratamentului pacienților cu DZ2 care prezintă și risc CV asociat. Pe lângă eficiența și protecția CV din marile CVOT, subliniem eficacitatea și siguranța acestora, chiar când sunt administrate în asociere cu medicația aparatului CV, respectiv, IECA, sartani, BB, BCC sau statine. Scopul principal este evaluarea eficacității și siguranței acestor noi molecule, excluderea riscului de apariție al unor interacțiuni inter-medimentoase și, mai ales, verificarea acestor informații în condiții de viață reală. Dificultățile întâmpinate au fost reprezentate de numărul redus de pacienți, pe de altă parte există o inerție terapeutică a medicilor diabetologi și o procedură destul de restrictivă a politicilor de prescriere a medicațiilor, iar pe de altă parte, prin faptul că în România nu s-au aprobat cele mai noi molecule concomitent cu apariția și aprobarea lor generală. Toate acestea, ar trebui să tragă un semnal de alarmă, astfel încât acești pacienți să beneficieze de o viață fără complicații și cu o calitate corespunzătoare.

Studiile efectuate au contribuit la o mai bună înțelegere a beneficiilor noilor molecule antidiabetice non-insulinice, trecând dincolo de perspectiva eficienței pe controlul glicemic și cardio-reno-protecției, respectiv, control TA, al profilului lipidic și al greutateii; la care au adus date din viața reală, de eficacitate și siguranță, dar și de absență a interacțiunilor medicamentoase. Aceste dovezi ne ajută în cazul pacienților cu DZ2 și BCV să optimizăm schemele terapeutice, în sensul scăderii poli-farmaciei, creșterii aderenței la recomandările terapeutice și, implicit, la creșterea calității vieții acestora.

Din rezultatele acestor studii, am putut extrage următoarele concluzii:

1. Există puține studii tip CVOT, care pe lângă date despre eficiența în termeni de glicemie, HbA1c și control ponderal în condiții de siguranță, respectiv, rate mici de hipoglicemii, de RA specifice claselor și de întrerupere a tratamentului; să raporteze și date din condiții de viață reală, despre eficiența și siguranța antidiabeticelor non-insulinice noi, în condiții de absență a interacțiunilor medicamentoase.

2. Moleculele antidiabetice non-insulinice noi, care se află în curs de dezvoltare, dovedesc aceleași date de eficiență, fără costul RA precum hipoglicemie sau celor specifice de clasă, cu o rată redusă de întrerupere a tratamentului.

3. Atât iSGLT-2 cât și GLP-1 Ra sunt eficiente în ceea ce privește controlul ponderal, reflectat de pacienții care își scad semnificativ IMC-ul după 6 luni, cu un beneficiu care s-a menținut până la 12 luni. În plus, controlul metabolic (glicemie a jeun și HbA1c) s-a îmbunătățit la compararea datelor de la 6 și 12 luni, versus vizita inițială, dar și la 12 luni versus vizita de la 6 luni; cu toate acestea, numai glicemia a jeun a avut o scădere semnificativă după 6 luni.

4. iSGLT-2 și GLP-1 Ra comparate cu metformin, au demonstrat eficacitate numai pentru iSGLT-2 la vizita inițială pentru IMC, glicemie a jeun și HbA1c.

5. iSGLT-2, GLP-1 Ra și metformin sunt siguri din punct de vedere hepatic și renal în DZ2, cu tratament standard maximal tolerat asociat cu medicație hipotensivă și hipolipemiantă, iar RA specifice de clasă sunt minime, când am comparat metformin cu iSGLT-2 și GLP-1 Ra: pentru creatinină și eRFG, la vizitele la 6 luni și 12 luni, versus vizita inițială; pentru uree la 12 luni, versus vizita inițială și de la 6 luni; și pentru TGO și TGP, la 6 luni versus vizitele inițiale.

6. În practica actuală de management al BCV și a riscurilor CV, raportăm la ghidurilor Societăților Europene de Cardiologie/Ateroscleroză și Asociației Americane de Diabet, aflate în uz la momentul evaluării, ne arată subutilizarea medicațiilor noi cardio-reno-protectoare.

7. În practica actuală de management al BCV și a riscurilor CV, dacă ne raportat la ghidurilor Societăților Europene de Cardiologie/Ateroscleroză și Asociației Americane de Diabet, aflate în uz la momentul evaluării, absența intensificării tratamentului la pacienții din grupele de risc CV ridicat sau foarte ridicat.

8. Factori precum neconștientizarea medicului, inerția medicală sau rigiditatea recomandărilor furnizorilor de sănătate locali, sunt domenii care necesită îmbunătățire.

9. Noile molecule antidiabetice, iSGLT-2 și GLP-1 Ra, în cazul pacienților cu DZ2 și BCV facilitează optimizarea schemelor terapeutice, în sensul scăderii poli-farmaciei, creșterii aderenței la recomandările terapeutice și, implicit, la creșterea calității vieții acestora.

10. Studiile asupra acestor noi medicamente antidiabetice non-insulinice, și, mai ales, cele de viață reală, sunt insuficiente.

11.1 Contribuții personale

1. Am reușit să colectăm datele pe o cohortă de pacienți tineri, astfel încât să aducem date importante privind starea clinică reală a populației de vârstă activă cu DZ2.

2. Am reușit să includem pacienți cu DZ2 europeni, care sunt reprezentați în marile studii, respectiv, din populația românească, care este frecvent subreprezentată în studiile mari.

3. Am furnizat date importante de eficacitate și de siguranță, din viață reală, care nu sunt frecvent evaluate în studiile mari tip CVOT.

4. Am demonstrat că eficacitatea acestor noi molecule antidiabetice pe control tensional, lipidic, ponderal și metabolic, oferită în condiții de siguranță, poate scădea poli-farmacia la pacienții cu DZ2 și risc CV.

5. Am demonstrat că prin astfel de molecule, putem crește aderența pacienților, scăzându-le numărul de pastile care le este necesar în schemele terapeutice.

6. iSGLT-2 și GLP-1 Ra sunt eficace și sigure, dar sunt administrate insuficient, mai ales la populațiile cu risc CV ridicat. Mai mult, populația de studiu, își atinge în procent foarte scăzut țintele de TA, profil lipidic, control ponderal și metabolic.

11.2 Perspective de cercetare

1. Includerea unor pacienți din grupe mai variate de vârstă, pentru a crea o imagine de ansamblu asupra populației generale.

2. Includerea pacienților din întreaga țară pentru uniformizarea rezultatelor din punct de vedere geografic.

3. Includerea unor loturi de pacienți măsurate, astfel încât să ofere o putere statistică mai mari.

4. Continuarea acestor studii cu pacienți tot din viața reală.

5. Includerea în obiectivele de studiu și evaluarea exactă a variației numărului de medicamente care rămân necesare, după administrarea moleculelor noi antidiabetice non-insulinice și cardio-reno-protectoare.

6. Transmiterea concluziilor unor astfel de studii către furnizorii de asigurări de sănătate naționali și a celorlalte organisme abilitate, în vederea recomandării administrării acestora cât mai precoce, în vederea creșterii calității pacienților.

11.3 Recomandări secundare concluziilor tezei de studiu

1. La pacienții care utilizează noile antidiabetice, respectiv, iSGLT2 și GLP-1 Ra, să se reevalueze medicațiile asociate cu viză pe control TA, al FC și al profilului lipidic.
2. Pacienților care utilizează atât medicamente antidiabetice cât și cu viză a aparatului CV (statine, IECA, sartani, BCC, BB) să li se recomande variante terapeutice tip combinație fixă.
3. Implementarea în recomandările furnizorilor de asigurări de sănătate naționali și a celorlalte organisme abilitate, a recomandării administrării acestor noi molecule antidiabetice, respectiv iSGLT2 și GLP-1 Ra, cât mai precoc, în vederea creșterii calității vieții pacienților în absența instalării complicațiilor.
4. Utilitatea realizării unui protocol comun multidisciplinar, care să includă specialități precum cardiologie, nefrologie, medicină de familie, diabet zaharat, nutriție și boli metabolice, în vederea armonizării recomandărilor de prescriere a moleculelor antidiabetice noi cu dovezi cardio-reno-protectoare.

Bibliografie

1. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*. 2019 Mar 12;139(11):1384–95.
2. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):298–309.
3. Cherney DZI, Verma S. DAPA-CKD: The Beginning of a New Era in Renal Protection. *JACC Basic Transl Sci*. 2021 Jan;6(1):74–7.
4. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol*. 2017;46(6):462–72.
5. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Sep;6(9):691–704.

6. Ferrannini G, Rosenthal N, Hansen MK, Ferrannini E. Liver function markers predict cardiovascular and renal outcomes in the CANVAS Program. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Jul 4;21(1):127.
7. Carbone S, Dixon DL. The CANVAS Program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 May 28;18(1):64.
8. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug;6(8):605–17.
9. Gurung T, Shyangdan DS, O'Hare JP, Waugh N. A novel, long-acting glucagon-like peptide receptor-agonist: dulaglutide. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2015;8:363–86.
10. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care*. 2021 Mar;44(3):765–73.
11. Apperloo EM, Cherney DZI, Kuhlman AB, Mann JFE, Rasmussen S, Rossing P, et al. Effect of semaglutide on kidney function across different levels of baseline HbA1c, blood pressure, body weight and albuminuria in SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2025 Feb 4;40(2):352–9.
12. Fernández-Ruiz I. SELECT shows cardiovascular risk reduction with weight-loss drug semaglutide in people without diabetes. *Nat Rev Cardiol*. 2024 Feb;21(2):69.
13. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2025 Mar 29 [cited 2025 Apr 20]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa2501006>
14. Bucheit JD, Pamulapati LG, Carter N, Malloy K, Dixon DL, Sisson EM. Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist. *Diabetes Technol Ther*. 2020 Jan;22(1):10–8.
15. Hall S, Isaacs D, Clements JN. Pharmacokinetics and Clinical Implications of Semaglutide: A New Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Receptor Agonist. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Dec;57(12):1529–38.
16. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity*. 2020;28(6):1050–61.

17. Zinman B, Marso SP, Christiansen E, Calanna S, Rasmussen S, Buse JB, et al. Hypoglycemia, Cardiovascular Outcomes, and Death: The LEADER Experience. *Diabetes Care*. 2018 Aug;41(8):1783–91.
18. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Ørsted DD, Nauck MA, LEADER Steering Committee, et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):966–72.
19. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, Buse JB, Idorn T, Mahaffey KW, et al. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):575–85.
20. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, Roux CW le, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Aug 19;402(10402):613–26.
21. Hankosky ER, Wang H, Neff LM, Kan H, Wang F, Ahmad NN, et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Jan;26(1):319–28.
22. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021 Jul 10;398(10295):143–55.
23. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Nov 1;10(11):774–85.
24. Prato SD, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Nov 13;398(10313):1811–24.
25. Martinez R, Morsch P, Soliz P, Hommes C, Ordunez P, Vega E. Life expectancy, healthy life expectancy, and burden of disease in older people in the Americas, 1990–2019: a population-based study. *Rev Panam Salud Pública*. 2021 Sep 30;45:e114.
26. România, în topul statelor cu cea mai mare creștere a speranței de viață [Internet]. [cited 2025 Apr 20]. Available from: <https://www.viata-medicala.ro/romania-in-topul-statelor-cu-cea-mai-mare-crestere-a-sperantei-de-viata-41096>

27. Non communicable diseases [Internet]. [cited 2025 Jan 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
28. Implementation roadmap 2023-2030 for the Global action plan [Internet]. [cited 2025 Jan 13]. Available from: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/governance/roadmap>
29. Senbekov M, Saliev T, Bukeyeva Z, Almabayeva A, Zhanaliyeva M, Aitenova N, et al. The Recent Progress and Applications of Digital Technologies in Healthcare: A Review. *Int J Telemed Appl*. 2020;2020:8830200.
30. Salmen T, Bobirca FT, Bica IC, Mihai DA, Pop C, Stoian AP. The Safety Profile of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists in the Standard of Care Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Life Basel Switz*. 2023 Mar 20;13(3):839.
31. Budreviciute A, Damiani S, Sabir DK, Onder K, Schuller-Goetzburg P, Plakys G, et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Front Public Health*. 2020;8:574111.
32. Wang Y, Wang J. Modelling and prediction of global non-communicable diseases. *BMC Public Health*. 2020 Jun 1;20(1):822.
33. Dilworth L, Facey A, Omoruyi F. Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 16;22(14):7644.
34. Bielka W, Przekaz A, Mołęda P, Pius-Sadowska E, Machaliński B. Double diabetes—when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Feb 10;23(1):62.
35. Kietsirirote N, Pearson S, Campbell M, Ariëns RAS, Ajjan RA. Double diabetes: A distinct high-risk group? *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(12):2609–18.
36. Gómez-Peralta F, Abreu C, Cos X, Gómez-Huelgas R. When does diabetes start? Early detection and intervention in type 2 diabetes mellitus. *Rev Clínica Esp Engl Ed*. 2020 Jun 1;220(5):305–14.
37. International Diabetes Federation [Internet]. [cited 2025 May 3]. IDF launches new type 5 diabetes working group. Available from: <https://idf.org/news/new-type-5-diabetes-working-group/>
38. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025 | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cited 2025 Jan 12]. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement_1/S27/157566/2-Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes
39. Lima JEBF, Moreira NCS, Sakamoto-Hojo ET. Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic

dysfunction, and hyperglycemia. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2022;874–875:503437.

40. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):337–55.
41. Magkos F, Hjorth MF, Astrup A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Oct;16(10):545–55.
42. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275.
43. Blahova J, Martiniakova M, Babikova M, Kovacova V, Mondockova V, Omelka R. Pharmaceutical Drugs and Natural Therapeutic Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharm Basel Switz*. 2021 Aug 17;14(8):806.
44. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar;10(1):107–11.
45. Mota M, Popa SG, Mota E, Mitrea A, Catrinioiu D, Cheta DM, et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Diabetes*. 2016 May;8(3):336–44.
46. Timar R, Roman G. Ghidul SRDNBM 2021 [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 24]. Available from: <https://societate-diabet.ro/wp-content/uploads/2021/07/Ghidul-SRDNBM-2021.pdf>
47. Hadian M, Mozafari MR, Mazaheri E, Jabbari A. Challenges of the Health System in Preventing Non-Communicable Diseases; Systematized Review. *Int J Prev Med*. 2021 Jun 25;12:71.
48. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2025 Jan 13]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
49. Zhu R, Zhou S, Xia L, Bao X. Incidence, Morbidity and years Lived With Disability due to Type 2 Diabetes Mellitus in 204 Countries and Territories: Trends From 1990 to 2019. *Front Endocrinol*. 2022;13:905538.
50. Xie J, Wang M, Long Z, Ning H, Li J, Cao Y, et al. Global burden of type 2 diabetes in adolescents and young adults, 1990-2019: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ*. 2022 Dec 7;379:e072385.
51. Ling S, Zaccardi F, Vlachos B, Li P, Real Gatiús J, Mata-Cases M, et al. All-cause and cardiorenal mortality in 6 million adults with and without type 2 diabetes: A comparative, trend analysis in Canada, Spain, and the UK. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jan;25(1):132–43.

52. Sartore G, Ragazzi E, Caprino R, Lapolla A. Long-term HbA1c variability and macro-/micro-vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis update. *Acta Diabetol.* 2023 Jun;60(6):721–38.
53. Sharma A, Mittal S, Aggarwal R, Chauhan MK. Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment. *Future J Pharm Sci.* 2020 Dec 9;6(1):130.
54. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(2):110–6.
55. Salmen T, Pietrosel VA, Hernest G, Chiper GV, Florea DE, Popa LM, et al. Early Diagnosis of Peripheral Diabetic Neuropathy – Something Old that Should Always Be Considered Something New. *Romanian J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2020 Aug 13;27(2):99–103.
56. Reardon R, Simring D, Kim B, Mortensen J, Williams D, Leslie A. The diabetic foot ulcer. *Aust J Gen Pract.* 2020 May;49(5):250–5.
57. Moore Z, Avsar P, Wilson P, Mairghani M, O'Connor T, Nugent L, et al. Diabetic foot ulcers: treatment overview and cost considerations. *J Wound Care.* 2021 Oct 2;30(10):786–91.
58. Naaman SC, Bakris GL. Diabetic Nephropathy: Update on Pillars of Therapy Slowing Progression. *Diabetes Care.* 2023 Sep 1;46(9):1574–86.
59. Kidney Transplant: Symptoms, Diagnosis & Treatment - Urology Care Foundation [Internet]. [cited 2025 Apr 20]. Available from: <https://www.urologyhealth.org/urology-a-z/k/kidney-transplant#Causes>
60. Abramyan S, Hanlon M. Kidney Transplantation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Apr 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567755/>
61. Mirasol J, Choksi A. End-Stage Renal Disease and Renal Transplantation: Causes of End-stage Renal Disease, Complications, Outcomes, Medical Management, Renal Transplantation, and Urologic Considerations. *Physician Assist Clin* [Internet]. 2025 Apr 4 [cited 2025 Apr 20]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405799125000209>
62. Forlano R, Stanic T, Jayawardana S, Mullish BH, Yee M, Mossialos E, et al. A prospective study on the prevalence of MASLD in people with type-2 diabetes in the community. Cost effectiveness of screening strategies. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2024 Jan;44(1):61–71.
63. Vesa CM, Popa L, Popa AR, Rus M, Zaha AA, Bungau S, et al. Current Data Regarding the Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk Factors. *Diagn Basel Switz.* 2020 May 16;10(5):314.

64. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021 Mar 16;143(11):1157–72.
65. Mattina A, Argano C, Brunori G, Lupo U, Raspanti M, Lo Monaco M, et al. Clinical complexity and diabetes: a multidimensional approach for the management of cardiorenal metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2022 Dec;32(12):2730–8.
66. Lavery J, Jones I, Sankaranarayanan R. Cardiorenal metabolic syndrome: reaching a consensus in shared care. *Br J Card Nurs*. 2022 Jul 2;17(7):1–12.
67. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2025;40(Supplement_1):S64–74.
68. da Silva PN, da Conceição RA, do Couto Maia R, de Castro Barbosa ML. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors: a new antidiabetic drug class. *MedChemComm*. 2018 Aug 1;9(8):1273–81.
69. Reurean-Pintilei D, Potcovaru CG, Salmen T, Mititelu-Tartau L, Cintează D, Lazăr S, et al. Assessment of Cardiovascular Risk Categories and Achievement of Therapeutic Targets in European Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Med*. 2024 Apr 10;13(8):2196.
70. Salmen T, Serbanoiu LI, Bica IC, Serafinceanu C, Muzurović E, Janez A, et al. A Critical View over the Newest Antidiabetic Molecules in Light of Efficacy-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 5;24(11):9760.
71. Salmen T, Rizvi AA, Rizzo M, Pietrosel VA, Bica IC, Diaconu CT, et al. Antidiabetic Molecule Efficacy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-A Real-Life Clinical Practice Study. *Biomedicines*. 2023 Sep 4;11(9):2455.
72. Leoncini G, Russo E, Bussalino E, Barnini C, Viazzi F, Pontremoli R. SGLT2is and Renal Protection: From Biological Mechanisms to Real-World Clinical Benefits. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 23;22(9):4441.
73. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 26;23(7):3651.
74. Kaneto H, Obata A, Kimura T, Shimoda M, Kinoshita T, Matsuoka TA, et al. Unexpected Pleiotropic Effects of SGLT2 Inhibitors: Pearls and Pitfalls of This Novel Antidiabetic Class. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 17;22(6):3062.
75. Liu X, Chen Y, Liu T, Cai L, Yang X, Mou C. The effects of Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on adipose tissue in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol*. 2023;14:1115321.

76. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obes Silver Spring Md*. 2018 Jan;26(1):70–80.
77. Wang X, Wu N, Sun C, Jin D, Lu H. Effects of SGLT-2 inhibitors on adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2023 May 31;15(1):113.
78. Muscoli S, Barillà F, Tajmir R, Meloni M, Della Morte D, Bellia A, et al. The New Role of SGLT2 Inhibitors in the Management of Heart Failure: Current Evidence and Future Perspective. *Pharmaceutics*. 2022 Aug 18;14(8):1730.
79. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Sahebkar A. Molecular mechanisms by which GLP-1 RA and DPP-4i induce insulin sensitivity. *Life Sci*. 2019 Oct 1;234:116776.
80. Siddeeque N, Hussein MH, Abdelmaksoud A, Bishop J, Attia AS, Elshazli RM, et al. Neuroprotective effects of GLP-1 receptor agonists in neurodegenerative Disorders: A Large-Scale Propensity-Matched cohort study. *Int Immunopharmacol*. 2024 Dec 25;143:113537.
81. Cariou B. Pleiotropic effects of insulin and GLP-1 receptor agonists: Potential benefits of the association. *Diabetes Metab*. 2015 Dec;41(6 Suppl 1):6S28-26S35.
82. Patange S, Singh SK, Bhattacharyya S, Jagadeesha A, Bhartia M, Aneja P, et al. Pleiotropic Benefits with Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: A Clinical Review. *Int J Diabetes Technol*. 2023 Mar;2(1):1.
83. Kreiner FF, von Scholten BJ, Kurtzhals P, Gough SCL. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists to expand the healthy lifespan: Current and future potentials. *Aging Cell*. 2023 May;22(5):e13818.
84. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Jul 31;22(1):195.
85. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:2042018821997320.
86. Consoli A, Formoso G. Potential side effects to GLP-1 agonists: understanding their safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Feb;14(2):207–18.
87. Troncoso-Mariño A, Roso-Llorach A, López-Jiménez T, Villen N, Amado-Guirado E, Fernández-Bertolin S, et al. Medication-Related Problems in Older People with Multimorbidity in Catalonia: A Real-World Data Study with 5 Years' Follow-Up. *J Clin Med*. 2021 Feb 11;10(4):709.
88. Koper D, Kamenski G, Flamm M, Böhmendorfer B, Sönnichsen A. Frequency of medication errors in primary care patients with polypharmacy. *Fam Pract*. 2013 Jun;30(3):313–9.

89. Simões PA, Santiago LM, Maurício K, Simões JA. Prevalence Of Potentially Inappropriate Medication In The Older Adult Population Within Primary Care In Portugal: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1569–76.
90. von Buedingen F, Hammer MS, Meid AD, Müller WE, Gerlach FM, Muth C. Changes in prescribed medicines in older patients with multimorbidity and polypharmacy in general practice. *BMC Fam Pract*. 2018 Jul 28;19(1):131.
91. Piccoliori G, Mahlknecht A, Sandri M, Valentini M, Vögele A, Schmid S, et al. Epidemiology and associated factors of polypharmacy in older patients in primary care: a northern Italian cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2021 Mar 20;21(1):197.
92. Porto Biomedical Journal [Internet]. [cited 2025 Jan 14]. Available from: https://journals.lww.com/pbj/fulltext/2022/06000/polymedication_and_its_association_with_individual.46.aspx
93. Engle RL, Mohr DC, Holmes SK, Seibert MN, Afable M, Leyson J, et al. Evidence-based practice and patient-centered care: Doing both well. *Health Care Manage Rev*. 2021 Sep 1;46(3):174–84.
94. Shrestha A, Martin C, Burton M, Walters S, Collins K, Wyld L. Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: A systematic literature review. *Psychooncology*. 2019 Jul;28(7):1367–80.
95. Challenges and Advancements in the Health-Related Quality of Life of Older People - Rony - 2024 - Advances in Public Health - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2025 Jan 14]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2024/8839631>
96. Wong ND, Budoff MJ, Ferdinand K, Graham IM, Michos ED, Reddy T, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment: An American Society for Preventive Cardiology clinical practice statement. *Am J Prev Cardiol*. 2022 Mar 15;10:100335.
97. Preiss D, Kristensen SL. The new pooled cohort equations risk calculator. *Can J Cardiol*. 2015 May;31(5):613–9.
98. Yeboah J, Erbel R, Delaney JC, Nance R, Guo M, Bertoni AG, et al. Development of a new diabetes risk prediction tool for incident coronary heart disease events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis*. 2014 Oct;236(2):411–7.
99. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes [Internet]. [cited 2025 Jan 14]. Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-and-Diabetes-Guidelines>
100. Sofogianni A, Stalikas N, Antza C, Tziomalos K. Cardiovascular Risk Prediction Models and Scores in the Era of Personalized Medicine. *J Pers Med*. 2022 Jul;12(7):1180.

101. Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K, Shimomura F, Kuwahara Y, Tsukamoto T. Safety and efficacy of teneligliptin: a novel DPP-4 inhibitor for hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Int Urol Nephrol*. 2014 Feb;46(2):427–32.
102. Kadowaki T, Kondo K. Efficacy, safety and dose-response relationship of teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep;15(9):810–8.
103. Eto T, Inoue S, Kadowaki T. Effects of once-daily teneligliptin on 24-h blood glucose control and safety in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Nov;14(11):1040–6.
104. Hong S, Park CY, Han KA, Chung CH, Ku BJ, Jang HC, et al. Efficacy and safety of teneligliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: a 24-week multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016 May;18(5):528–32.
105. Ji L, Ma J, Lu W, Liu J, Zeng J, Yang J, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of teneligliptin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *J Diabetes Investig*. 2021 Apr;12(4):537–45.
106. Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose-finding study - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23163880/>
107. Fonseca VA, Ferrannini E, Wilding JP, Wilpshaar W, Dhanjal P, Ball G, et al. Active- and placebo-controlled dose-finding study to assess the efficacy, safety, and tolerability of multiple doses of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013;27(3):268–73.
108. Kadokura T, Akiyama N, Kashiwagi A, Utsuno A, Kazuta K, Yoshida S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Oct;106(1):50–6.
109. Kashiwagi A, Kazuta K, Yoshida S, Nagase I. Randomized, placebo-controlled, double-blind glycemic control trial of novel sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2014 Jul;5(4):382–91.
110. Kaku K, Isaka H, Toyoshima J, Sakatani T. Clinical pharmacology study of ipragliflozin in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus: A phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jun;21(6):1445–54.
111. Kaku K, Watada H, Iwamoto Y, Utsunomiya K, Terauchi Y, Tobe K, et al. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3

randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Mar 28;13:65.

112. Ikeda S, Takano Y, Cynshi O, Tanaka R, Christ AD, Boerlin V, et al. A novel and selective sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, tofogliflozin, improves glycaemic control and lowers body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Oct;17(10):984–93.
113. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503–15.
114. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021 Aug 14;398(10300):583–98.
115. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2018 Nov 17;392(10160):2180–93.
116. Frias JP, Nauck MA, Van J, Benson C, Bray R, Cui X, et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulintropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jun;22(6):938–46.
117. Salmen T, Potcovaru CG, Bica IC, Giglio RV, Patti AM, Stoica RA, et al. Evaluating the Impact of Novel Incretin Therapies on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: An Early Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 2024 Oct;17(10):1322.
118. Doggrell SA. Retatrutide showing promise in obesity (and type 2 diabetes). *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(11):997–1001.
119. Doggrell SA. Is retatrutide (LY3437943), a GLP-1, GIP, and glucagon receptor agonist a step forward in the treatment of diabetes and obesity? *Expert Opin Investig Drugs*. 2023 May;32(5):355–9.
120. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet Lond Engl*. 2023 Aug 12;402(10401):529–44.
121. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity*. 2020;28(3):529–36.

122. Nahra R, Wang T, Gadde KM, Oscarsson J, Stumvoll M, Jermutus L, et al. Effects of Cotadutide on Metabolic and Hepatic Parameters in Adults With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes: A 54-Week Randomized Phase 2b Study. *Diabetes Care*. 2021 Jun;44(6):1433–42.
123. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Manghi FCP, Landó LF, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 4;385(6):503–15.
124. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet Lond Engl*. 2023 Aug 12;402(10401):529–44.
125. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, Roux CW le, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Aug 19;402(10402):613–26.
126. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jan;25(1):18–35.
127. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019 Jul 1;100(1):32–8.
128. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, Zullo AR, Anderson TS, Birtcher KK, et al. Deprescribing in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 28;73(20):2584–95.
129. Diaconu CC, Cozma MA, Dobrică EC, Gheorghe G, Jichitu A, Ionescu VA, et al. Polypharmacy in the Management of Arterial Hypertension-Friend or Foe? *Med Kaunas Lith*. 2021 Nov 23;57(12):1288.
130. Fonseca EMF da, Oliveira NT de, Andrade MO de, Cardoso JA, Silva E dos S, Prediger R de A, et al. Factors that influence the increase of type 2 Diabetes Mellitus in children and adolescents: a systematic review. *Rev DELOS*. 2024 Dec 3;17(62):e3018–e3018.
131. Matheson GO, Klügl M, Engebretsen L, Bendiksen F, Blair SN, Börjesson M, et al. Prevention and management of non-communicable disease: the IOC consensus statement, Lausanne 2013. *Sports Med Auckl NZ*. 2013 Nov;43(11):1075–88.
132. Sustainability Challenge of Eastern Europe—Historical Legacy, Belt and Road Initiative, Population Aging and Migration [Internet]. [cited 2025 Mar 8]. Available from: <https://www.mdpi.com/2071-1050/13/19/11038>
133. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose

Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019 Apr 23;139(17):2022–31.

134. Marx N, McGuire DK, Perkovic V, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, et al. Composite Primary End Points in Cardiovascular Outcomes Trials Involving Type 2 Diabetes Patients: Should Unstable Angina Be Included in the Primary End Point? *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1144–51.
135. Hupfeld C, Mudaliar S. Navigating the ‘MACE’ in Cardiovascular Outcomes Trials and decoding the relevance of Atherosclerotic Cardiovascular Disease benefits versus Heart Failure benefits. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Aug;21(8):1780–9.
136. Katkade VB, Sanders KN, Zou KH. Real world data: an opportunity to supplement existing evidence for the use of long-established medicines in health care decision making. *J Multidiscip Healthc*. 2018;11:295–304.
137. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther*. 2018 Nov;35(11):1763–74.
138. Saisho Y. SGLT2 Inhibitors: the Star in the Treatment of Type 2 Diabetes? *Dis Basel Switz*. 2020 May 11;8(2):14.
139. Muscoli S, Barilla F, Tajmir R, Meloni M, Della Morte D, Bellia A, et al. The New Role of SGLT2 Inhibitors in the Management of Heart Failure: Current Evidence and Future Perspective. *Pharmaceutics*. 2022 Aug 18;14(8):1730.
140. Ni L, Yuan C, Chen G, Zhang C, Wu X. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Jun 26;19(1):98.
141. Brown E, Wilding JPH, Alam U, Barber TM, Karalliedde J, Cuthbertson DJ. The expanding role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardiorenal protection. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):2072–89.
142. Jiang Y, Yang P, Fu L, Sun L, Shen W, Wu Q. Comparative Cardiovascular Outcomes of SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol*. 2022;13:802992.
143. Heuvelman VD, Van Raalte DH, Smits MM. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res*. 2020 Apr 1;116(5):916–30.
144. Caruso I, Cignarelli A, Sorice GP, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Cardiovascular and Renal Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonists vs. Other Glucose-Lowering Drugs in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Metabolites*. 2022 Feb 15;12(2):183.

145. Sheahan KH, Wahlberg EA, Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgrad Med J*. 2020 Mar;96(1133):156–61.
146. Andreasen CR, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. Understanding the place for GLP-1RA therapy: Translating guidelines for treatment of type 2 diabetes into everyday clinical practice and patient selection. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Sep;23 Suppl 3:40–52.
147. Melo M, Gavina C, Silva-Nunes J, Andrade L, Carvalho D. Heterogeneity amongst GLP-1 RA cardiovascular outcome trials results: can definition of established cardiovascular disease be the missing link? *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Jul 27;13(1):81.
148. Top WMC, Kooy A, Stehouwer CDA. Metformin: A Narrative Review of Its Potential Benefits for Cardiovascular Disease, Cancer and Dementia. *Pharm Basel Switz*. 2022 Mar 4;15(3):312.
149. Jorsal A, Persson F, Bruun JM. Comments on the 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):328.
150. Harrington JL, de Albuquerque Rocha N, Patel KV, Verma S, McGuire DK. Should Metformin Remain First-Line Medical Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease? An Alternative Approach. *Curr Diab Rep*. 2018 Jul 14;18(9):64.
151. Kheniser KG, Kashyap SR, Kasumov T. A systematic review: the appraisal of the effects of metformin on lipoprotein modification and function. *Obes Sci Pract*. 2019 Feb;5(1):36–45.
152. Jenkins AJ, Welsh P, Petrie JR. Metformin, lipids and atherosclerosis prevention. *Curr Opin Lipidol*. 2018 Aug;29(4):346–53.
153. Petrie JR, Rossing PR, Campbell IW. Metformin and cardiorenal outcomes in diabetes: A reappraisal. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jun;22(6):904–15.
154. Sheldon TA, Wright J. Twin epidemics of covid-19 and non-communicable disease. *BMJ*. 2020 Jun 30;369:m2618.
155. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119.
156. Dobrică EC, Găman MA, Cozma MA, Bratu OG, Pantea Stoian A, Diaconu CC. Polypharmacy in Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from an Internal Medicine Department. *Med Kaunas Lith*. 2019 Aug 3;55(8):436.
157. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019 May 21;321(19):1926–7.

158. Salmen T, Pietrosel VA, Reurean-Pintilei D, Iancu MA, Cimpeanu RC, Bica IC, et al. Assessing Cardiovascular Target Attainment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Tertiary Diabetes Center in Romania. *Pharmaceuticals*. 2024 Sep;17(9):1249.
159. **Salmen, T.;** Pietrosel, V.-A.; Urzica, F.-V.; Visan, D.-E.; Salmen, B.-M.; Cimpeanu, R.-C.; Reurean-Pintilei, D.; Popoviciu, M.-S.; Pantea Stoian, A. Evaluating Cardio-Protective Molecules by Efficacy Based on Weight Reduction and HbA1c Targets. *Biomedicines* 2025, 13, 2306.
160. Piovani D, Nikolopoulos GK, Bonovas S. Non-Communicable Diseases: The Invisible Epidemic. *J Clin Med*. 2022 Oct 8;11(19):5939.
161. Knai C, Suhrcke M, Lobstein T. Obesity in Eastern Europe: an overview of its health and economic implications. *Econ Hum Biol*. 2007 Dec;5(3):392-408.
162. Logminiene Z, Norkus A, Valius L. Tiesiogines ir netiesiogines islaidos ligoniams, sergantiems cukriniu diabetu [Direct and indirect diabetes costs in the world]. *Medicina (Kaunas)*. 2004;40(1):16-26.