

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
CRAIOVA**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**  
**Studiul diabetului zaharat și al riscului cardio-  
metabolic la populația din România**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:**

Prof. Univ. Dr. MARIA MOȚA

**STUDENT-DOCTORAND:**

SANDU (ROȘU) MARIA-MAGDALENA

**Craiova**

**2018**

# Cuprins

Cuprins.....	2
Introducere .....	3
Stadiul cunoașterii (partea teoretică) .....	3
Contribuția personală (partea practică).....	6
1. Importanța temei .....	6
2. Obiective .....	6
3. Material și metodă.....	6
4. Rezultate.....	13
Concluzii finale.....	23
Bibliografie.....	24

Cuvinte cheie: diabet, risc cardiovascular, scor WHO-ISH, studiu PREDATORR, hipertensiune arterială

## **Introducere**

În ultimii cincizeci de ani, o dată cu evoluția socială și modificări ale stilului de viață, bolile cronice, în special: obezitatea, diabetul zaharat (DZ) tip 2, tulburările metabolismului lipidic și boala coronariană, au devenit afecțiuni care amenință sănătatea umană, reprezentând la acest moment cele mai mari probleme de sănătate la nivel mondial.

Statisticile actuale arată că peste două miliarde de persoane prezintă supraponderare sau obezitate și peste 400 milioane de persoane au DZ.

Tranziția de la denutriție la supraalimentație indică faptul că populațiile în curs de dezvoltare nu au reușit să susțină dezvoltarea economică și securitatea alimentară, ducând la apariția bolilor cardiovasculare (BCV) și a altor boli cronice. Adoptarea unui stil alimentar de tip occidental asociat cu reducerea consumului de fructe și legume a fost asociată cu o epidemie de boli metabolice, cu variabilitatea tensiunilor arteriale (TA) și tulburări ale metabolismului glucidic.

Multe publicații au concluzionat că DZ reprezintă un factor de risc important pentru BCV, acestea reprezentând principala cauză de deces la persoanele cu DZ.

Evaluarea riscului pentru BCV trebuie să țină cont de factorii de risc majori, precum: fumatul, creșterea TA, tulburări ale metabolismului glucidic și lipidic, dar și de factori de risc predispozanți: creșterea greutateii corporale, obezitatea abdominală, sedentarismul, istoricul familial de BCV.

Identificarea factorilor de risc atât pentru DZ, cât și pentru BCV, reprezintă primul pas major pentru elaborarea unui plan pentru reducerea riscului de a dezvolta DZ și/sau BCV.

## **STADIUL CUNOAȘTERII (PARTEA TEORETICĂ)**

### **1.1 EPIDEMIOLOGIA PERTURBĂRILOR METABOLISMULUI GLUCIDIC (DIABET ZAHARAT, PREDIABET)**

DZ reprezintă la momentul actual una din cele mai mari provocări ale secolului nostru, dat fiind faptul că în ultimele două decade numărul celor cu această afecțiune s-a dublat, ajungând să afecteze în prezent sute de milioane de persoane la nivel mondial, fără a ține cont de sex, vârstă sau clasă socială [1]. Ultimele date publicate de Federația Internațională de Diabet (IDF) la sfârșitul anului 2017 au arătat că peste 425 milioane de persoane cu vârsta între 20 și 79 ani aveau DZ la nivel mondial,

prevalența globală fiind de 8.8% și se estimează că până în anul 2045 numărul acestora va ajunge la 628,6 milioane (9.9%) [1,2]. 79% din persoanele cu DZ trăiesc în țările cu venituri mici și mijlocii și se estimează că cele mai mari creșteri în prevalența DZ vor fi în regiunile unde veniturile vor crește [1,2]. Tot IDF estimează că 212.4 milioane de persoane (aproximativ 50% din totalul persoanelor cu DZ) sunt nediagnosticsate [1].

## **1.2 METODE DE ESTIMARE A RISCULUI DE A DEZVOLTA DIABET ZAHARAT**

În acest capitol au fost descrise diverse metode de estimare a riscului de a dezvolta DZ, precum Diabetes Risk Score, FINnish Diabetes Risc SCore (FINDRISC), Type 2 Diabetes Risk Test, GERMAN DIABETES RISK SCORE.

## **1.3 EPIDEMIOLOGIA BOLII CARDIOVASCULARE**

BCV reprezintă un grup de afecțiuni ale cordului și vaselor de sânge ce includ: afecțiuni coronariene și cerebro-vasculare, boala arterială periferică (BAP), afecțiunile reumatice ale cordului, afecțiuni congenitale, tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară [3].

BCV reprezintă încă principala cauză de deces la nivel mondial [3,4], numărul total de decese de cauză cardio-vasculară (CV) a crescut în ultima decadă cu aproximativ 12.5% [4,5]; peste 75% din decesele de cauză CV se întâlnesc în țările cu venituri mici și mijlocii [3].

În anul 2015 s-au înregistrat la nivel global peste 422 milioane de cazuri de BCV [4] și peste 17.9 milioane de persoane au decedat din cauza acestei afecțiuni, echivalent a 31% din toate decesele la nivel mondial [3,4]; se estimează că acest număr va crește la 23.3 milioane până în anul 2030 [6,7].

## **1.4 FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR**

Factorii de risc cardiovascular (RCV) sunt trăsături care se întâlnesc la subiecți sănătoși și care se pot corela statistic cu probabilitatea dezvoltării BCV aterosclerotice. Totuși, aceste asocieri nu exclud probabilitatea prezenței BCV la persoane fără factori de risc, precum și situația inversă: absența BCV la subiecți cu multipli factori de risc. Au fost descriși atât factorii de risc nemodificabili: vârsta, sexul, etnia, istoricul personal de BCV prematură, statusul socioeconomic, factorii genetici, dar și factorii de risc

modificabili: sedentarismul, fumatul, alimentația, nivelul lipidelor serice, hipertensiunea arterială (HTA), greutatea corporală, DZ.

## **1.5 METODE DE ESTIMARE A RISCULUI CARDIOVASCULAR**

Metodele de estimare a RCV iau în calcul un număr maxim de factori determinanți probabili, astfel încât contribuția fiecăruia din factorii de risc să poată fi constatată în diferite regiuni ale lumii [8-11]. Aceste metode identifică persoanele cu risc de BCV și le clasifică în diverse categorii de risc pentru a primi măsuri de prevenție și tratament corespunzătoare, pentru a preveni/întârzia apariția BCV sau a diverselor evenimente CV [12].

Au fost descrise: scorul Framingham, diagramele SCORE, Heart Risk Calculator, QRISK, diagramele elaborate de Organizația Mondială a Sănătății și Societatea Internațională de Hipertensiune (OMS/SIH), scorurile ASSIGN și riscul Reynolds.

## **1.6 ATEROSCLEROZA**

Ateroscleroza reprezintă o afecțiune inflamatorie ce constă în formarea unor structuri cu aspect de plăci (de aterom) în structura pereților vaselor arteriale, în special mari și medii, plăcile având în structură lipide, la care se adaugă componenta inflamatorie, fibroza și eventual, calcificarea [13]. Ateroscleroza este un proces difuz, ce începe din primele decade de viață, se dezvoltă lent, cu diverse perioade de acalmie relativă și exacerbare, fiind asimptomatic până în momentul când lumenul vascular este compromis.

Riscul de a dezvolta BCV pe parcursul vieții la persoanele cu DZ este de aproximativ zece ori mai mare, comparativ cu persoanele fără DZ, principalul motiv fiind faptul că la persoanele cu DZ procesul de ateroscleroză este mai accentuat [14].

Riscul de boală coronariană este de două – patru ori mai mare în cazul persoanelor cu DZ și se descrie că plăcile de aterom se dezvoltă mult mai rapid și că afectează mai multe vase, procentul segmentelor obstruate fiind direct proporțional cu vechimea DZ, riscul de infarct miocardic fiind foarte crescut. Persoanele cu DZ fără un infarct miocardic în antecedente au același risc ca o persoană fără DZ care a suferit un astfel de eveniment [14,15]. Se descrie în literatură că la persoanele cu DZ tip 2 procesul de ateroscleroză apare în medie cu 14.6 ani mai devreme, este mai severă, are o distribuție mai difuză, interesează în special arterele mici, distale, și este anulat

efectul protector al sexului feminin [15-18]. La persoanele cu DZ plăcile de aterom sunt mai voluminoase, sunt frecvent calcificate, au nucleul necrotic de dimensiuni mai mari, creșterea produșilor finali de glicozilare avansată și o accentuare a infiltrării macrofagelor și limfocitelor T [14].

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ (PARTEA PRACTICĂ)**

### **2.1 Importanța temei**

BCV reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, fiind o consecință a unei mari varietăți de factori: genetici, epigenetici, socio-economici, de mediu, individuali.

România este încă una din țările europene cu risc cardiovascular crescut, așa cum arată ghidul Societății Europene de Cardiologie din anul 2016 [19]. Peste 62% din decesele înregistrate în țara noastră sunt cauzate de BCV, lucru ce face absolut necesar stabilirea prevalenței diverșilor factori de risc pentru a implementa rapid strategii de prevenție pentru încetinirea creșterii mortalității de cauză cardiovasculară.

### **2.2 Obiectivele studiului**

Studiul de față are următoarele obiective:

Obiectiv primar:

- Estimarea RCV la populația adultă a României (cu și fără DZ), cu ajutorul diagramelor elaborate de OMS/SIH (Figura 1, Figura 2).

Obiective secundare:

- Analiza factorilor de RCV la populația adultă a României
- Estimarea riscului de DZ la populația adultă a României cu ajutorul scorului Diabetes Risk Score.

### **2.3 Material și metode de lucru**

#### **2.3.1 DESIGNUL STUDIULUI**

Date generale

- Designul studiului: transversal (cross-sectional), epidemiologic, de prevalență
- Perioada și locul de desfășurare a studiului

Prezentul studiu face parte din studiul PREDATORR (Studiul Național Privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, Dislipidemieii, Hiperuricemiei și Boli Cronice de Rinichi din România), derulat în perioada decembrie 2012 – februarie 2014 în țara noastră, sub conducerea Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice și a Societății Române de Nefrologie – al cărui design a fost descris anterior, în cadrul altui studiu deja publicat [20].

### **2.3.2 CONSIDERAȚII ETICE**

Acest studiu s-a desfășurat în conformitate cu prevederile Ghidurilor pentru Buna Practică Epidemiologică elaborate de Societatea Internațională de Farmacoepidemiologie, Buna Practică Clinică și Declarației de la Helsinki – actualizată. Toți subiecții au primit informațiile necesare despre studiul în care urmau a fi înrolați și au semnat consimțământul informat [20].

În cadrul studiului PREDATORR investigatorii au fost 101 medici de familie, desemnați aleatoriu prin intermediul unui software, din toate regiunile administrative ale țării. Din lista de pacienți a fiecărui medic de familie au fost aleși tot întâmplător câte 27 de subiecți, repartizați pe grupe de vârstă pentru a fi asigurată reprezentativitatea populației de studiu, astfel: 4 subiecți în grupa de vârstă 20 – 39 ani, 10 subiecți din grupa 40 – 59 ani și 13 subiecți din grupa 60 – 79 ani, în total au fost incluși 2728 de subiecți cu vârsta între 20 și 79 ani [20].

#### **2.3.3 CRITERIILE DE INCLUDERE** ale studiului PREDATORR au fost [20]:

- Subiecți cu vârsta între 20 și 79 ani (inclusiv)
- Născuți și cu domiciliul stabil în România (nefiind obligatorie pentru participarea la studiu cetățenia sau etnia română)
- Subiecți care au trăit în ultimii zece ani în România, să fie pe lista unui medic de familie afiliat Casei Naționale de Asigurări de Sănătate
- Semnarea consimțământului informat în cunoștință de cauză.

#### **2.3.4 CRITERIILE DE EXCLUDERE** ale studiului PREDATORR au fost [20]:

- subiecții cu vârsta mai mică de 20 ani, precum și cei peste 79 ani
- subiecții născuți în afara României sau care au trăit majoritatea ultimilor zece ani în afara României

- subiecții care au refuzat sau care nu puteau semna consimțământul informat în cunoștință de cauză
- femeile însărcinate sau cele care alăptau.

După stabilirea criteriilor de eligibilitate, toți subiecții au participat la un interviu, unde s-au înregistrat date demografice, anamnestice, clinice, precum și analize specifice de laborator.

### 2.3.5 COLECTAREA DATELOR

a. *Date demografice:* vârstă, sex, regiune geografică, status marital, nivel educațional.

În funcție de statusul marital, subiecții au fost clasificați astfel: căsătoriți, necăsătoriți, divorțați, văduvi. Nivelul educațional a fost considerat scăzut la subiecții fără școală sau la cei cu școala primară și crescut: la subiecții care au urmat liceul/școala profesională și la cei cu studii superioare [20]. În ceea ce privește ocupația, subiecții au fost împărțiți astfel: studenți, angajați, agricultori, pensionari, ajutor social, șomeri cu și fără ajutor de șomaj.

b. *Date antropometrice/clinice:* înălțime, greutate actuală, greutate maximă în timpul vieții, circumferința șoldurilor, circumferința taliei, circumferința brațului drept, circumferința gâtului, circumferința coapsei drepte, circumferința articulației mâinii, indicele de masă corporală (IMC), raport circumferința taliei/circumferința șoldurilor, măsurarea TA, aliurii ventriculare, palparea pulsului periferic la nivelul arterelor pedioase și tibiale posterioare.

c. *Antecedente personale fiziologice:* menstruație regulată, avorturi spontane, naștere prematură, naștere de copii cu malformații/feți decedați, naștere de feți macrosomi, complicații în timpul sarcinii.

d. *Antecedente personale patologice:* DZ (tip 1, tip 2, gestațional, alte forme), complicații DZ (boală cardiacă ischemică, boală cerebro-vasculară, BAP, retinopatie diabetică, neuropatie diabetică, nefropatie diabetică), dislipidemie, hiperuricemie, obezitate, HTA, infarct miocardic, angină pectorală, bypass (coronarian, carotidian, artere periferice), accident vascular cerebral/accident ischemic tranzitor (AVC/AIT), amputații netraumatice, pancreatită acută/cronică, hepatită virală B sau C, insuficiență cardiacă, sindrom de ovar polichistic, afecțiuni renale, endocrine, cancer, alte afecțiuni.

e. *Antecedente heredocolaterale:* DZ, dislipidemie, hiperuricemie, obezitate, HTA, cardiopatie ischemică, afecțiuni renale, endocrine, cancer.



f. *Fumatul*: subiecții au fost considerați fumători dacă fumau mai mult de o țigară pe zi, zilnic sau ocazional, sau dacă au renunțat la fumat de mai puțin de un an. Subiecții nefumători au fost cei care nu fumează sau foștii fumători care au renunțat la fumat de mai mult de un an.

g. *Date referitoare la stilul de viață*: activitate fizică, fumat, consum alcool, somn, consum de fructe/legume/dulciuri, numărul de mese, medicație administrată la domiciliu.

h. *Analize de laborator*: glicemie a jeun, hemoglobina glicată (HbA1c), testul de toleranță la glucoză orală (TTGO), insulinemie plasmatică a jeun, colesterol-total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, non-HDL-colesterol, uree, creatinină serică, calculul ratei de filtrare glomerulară estimată, test de sarcină, albuminurie pe dipsticks, raport albumină/creatinină urinară.

Metode:

- Măsurarea înălțimii – cu ajutorul unui taliometru;
- Măsurarea greutății – cu ajutorul unui cântar electronic;
- Indicele de masă corporală s-a calculat astfel:  $IMC = \frac{\text{greutatea (G)}}{\text{înălțime (Î)}^2}$  în metri
- Circumferința taliei (CT): măsurarea s-a efectuat la jumătatea distanței dintre rebordul costal și creasta iliacă, cu centimetrul așezat orizontal. Obezitatea abdominală a fost definită la valori ale circumferinței abdominale (CA) peste 80 cm pentru femei și peste 94 cm pentru bărbați.
- Circumferința șoldurilor (CȘ): determinată la nivelul trohanterului mare.
- Măsurarea TA: s-a efectuat cu pacientul aflat în poziție șezândă, după 5 minute de repaus, cu manșeta la ambele brațe, la nivelul inimii. S-au efectuat trei măsurători, la interval de cel puțin un minut.

Au fost considerați subiecți cu HTA, subiecții cu valori ale TAS  $\geq 140$ mmHg și/sau TAD  $\geq 90$ mmHg sau tratament antihipertensiv la domiciliu sau istoric personal de HTA. HTA a fost clasificată conform criteriilor ESH/ESC 2013 [21].

Pentru realizarea obiectivului primar - estimarea RCV la populația adultă a României - am utilizat diagramele elaborate de OMS/SIH în anul 2007 – varianta care utilizează valoarea colesterolului-total, specifică regiunii Europa B, unde se încadrează țara noastră (Figura 1 și 2). Acestea estimează riscul de a dezvolta un eveniment CV major, fatal sau non-fatal (infarct miocardic sau AVC) în următorii zece ani, utilizând

ca și factori de risc: vârsta, sexul, valoarea tensiunii arteriale sistolice (TAS), statusul fumatului, valoarea colesterolului-total (mmol/L) și prezența/absența DZ.

Criteriile de excludere ale prezentului sub-studiu de evaluare a RCV au fost:

- Vârsta sub 40 ani (au fost excluși subiecții aflați în grupa de vârstă 20 – 39 ani), întrucât diagramele se aplică la persoanele cu vârsta peste 40 ani, precum și subiecții cu vârsta peste 79 ani, diagramele aplicându-se numai până la această vârstă
- Subiecții cu antecedente personale de: boală coronariană, infarct miocardic, boală cerebro-vasculară (AVC, AIT), proceduri de revascularizare coronariană și cei cu BAP. Aceste afecțiuni au fost depistate anamnestic (prin declarațiile subiecților), prin examinare clinică sau documente medicale de la medicii specialiști (electrocardiograma, ecografie Doppler, arteriografie, etc).

A fost considerat subiect cu DZ, persoana care urma tratament cu insulină și/sau medicație antidiabetică sau cazurile noi de DZ, care au întrunit în timpul studiului criteriile de diagnostic conform OMS [20].

Colesterolul-total a fost recoltat a jeun (după o perioadă de 12 ore de post); valoarea acesteia obținută în mg/dl s-a împărțit la 38 pentru a obține valoarea în mmol/l, conform criteriilor de estimare a RCV. Hipercolesterolemia a fost definită ca valoarea colesterolului-total  $\geq 200$ mg/dL și/sau tratament cu statină, indiferent de valoarea colesterolului-total.

Subiecții rămași eligibili au fost împărțiți în 2 categorii: cu și fără diabet.

Pentru fiecare categorie, RCV a fost calculat folosind diagrama specifică.

Figura 1 – Diagrama de calcul a RCV pentru persoanele cu DZ – elaborată de OMS/SIH

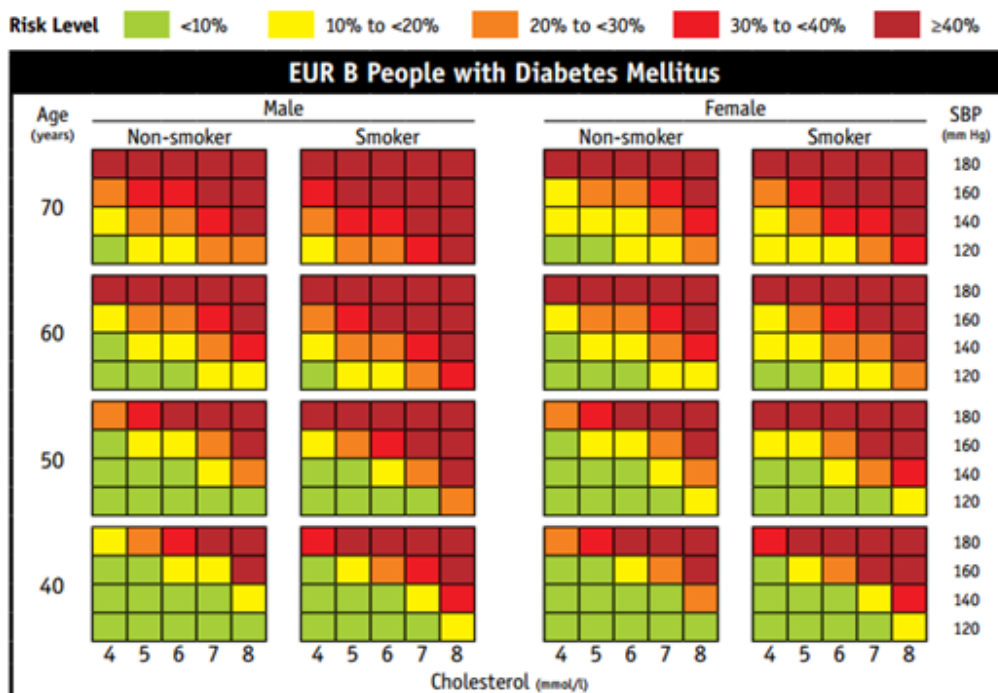
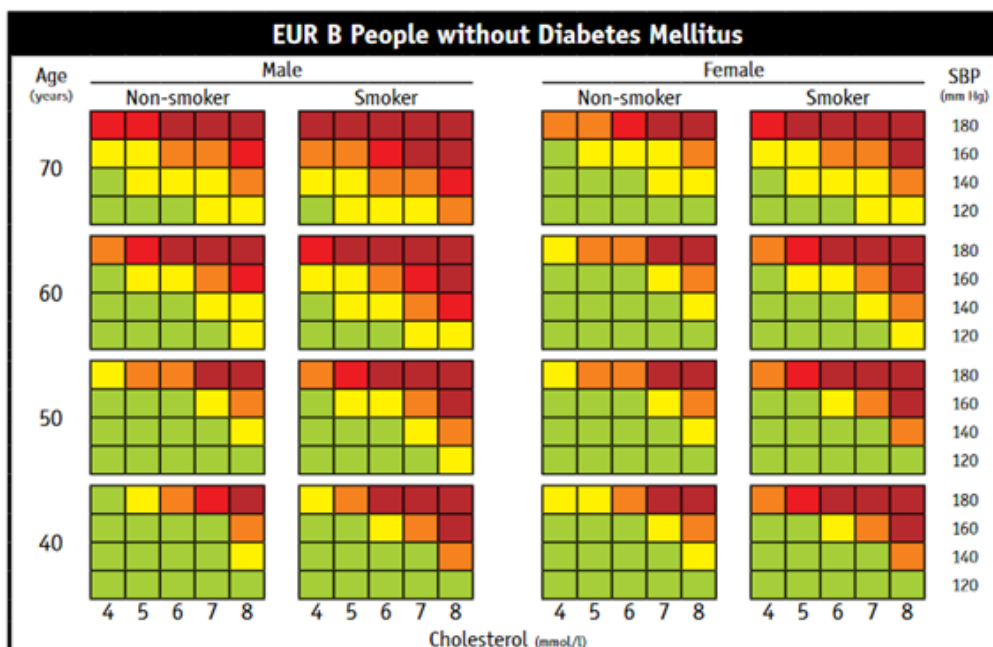


Figura 2 - Diagrama de calcul a RCV pentru persoanele fără DZ – elaborată de OMS/SIH



Pentru realizarea obiectivului secundar - analiza factorilor de RCV: singurul factor de RCV neanalizat a rămas HTA, întrucât ceilalți factori de risc: DZ, fumatul,

profilul lipidic sau statusul nutrițional au fost analizați în cadrul altor studii publicate [22,22,23] sau în curs de publicare.

Așadar, pentru analiza HTA au fost studiați toți subiecții incluși în studiul PREDATORR, al cărui design a fost descris anterior.

Așa cum am mai menționat, măsurarea TA s-a efectuat cu pacientul aflat în poziție șezândă, după 5 minute de repaus, cu manșeta la ambele brațe, la nivelul inimii. S-au efectuat trei măsurători, la interval de cel puțin un minut. Au fost considerați subiecți cu HTA, subiecții cu valori ale TAS  $\geq 140$ mmHg sau tensiune arterială diastolică (TAD)  $\geq 90$ mmHg în timpul studiului sau cei cu valori tensionale în limite, dar cu tratament antihipertensiv la domiciliu sau subiecții cu istoric personal de HTA [20].

Astfel subiecții fără TA au fost considerați cei cu valori ale TAS  $< 140$ mmHg sau TAD  $< 90$ mmHg – în timpul studiului, subiecții fără tratament antihipertensiv sau cei fără istoric personal de HTA.

HTA cunoscută anterior a fost considerată la subiecții cu istoric personal de HTA și/sau prezența medicației antihipertensive la domiciliu.

HTA depistată activ în timpul studiului a fost considerată atunci când subiecții incluși în studiu au declarat că nu se cunosc hipertensivi, nu aveau tratament antihipertensiv la domiciliu, dar ar avut valori crescute ale TA (TAS  $\geq 140$ mmHg, TAD  $\geq 90$ mmHg) în timpul vizitelor de studiu.

Tratamentul antihipertensiv a fost clasificat în funcție de diferitele clase terapeutice: inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), beta – blocant, diuretic, antagonist al receptorilor angiotensinei II/sartan, blocant al canalelor de calciu, inhibitor adrenergic central.

Pentru realizarea celui de-al treilea obiectiv: estimarea riscului de DZ la populația adultă a României am utilizat algoritmul Diabetes Risk Score, ce reprezintă un instrument de predicție a riscului de DZ, disponibil online la adresa: <https://riskscore.diabetes.org.uk/start> [24].

Acesta ține cont de șapte caracteristici neinvazive, precum: vârstă, sex, etnie, istoric familial de DZ - la rudele de gradul 1 (părinte, soră/frate, copii), CT, IMC, istoric personal de HTA.

Chestionarul Diabetes Risk Score cuprinde 7 întrebări, fiecare întrebare având mai multe variante de răspuns; pentru fiecare răspuns se primește un anumit punctaj, la finalul chestionarului calculându-se totalul punctelor, în funcție de care riscul poate

fi clasificat în una din cele 4 categorii [25]: risc scăzut (0-6 puncte), risc ușor crescut (7 – 15 puncte), risc moderat (16 – 24 puncte), risc înalt (25 – 47 puncte).

Pentru îndeplinirea acestui obiectiv am exclus toți subiecții diagnosticați anterior cu DZ, iar la restul subiecților am calculat riscul de DZ tip 2, subiecții fiind împărțiți în diversele categorii de risc în funcție de punctaj.

## **2.4 ANALIZA STATISTICĂ A DATELOR**

Datele colectate de către cei 101 medici de familie au fost introduse într-o bază de date, codificate și ulterior analizate cu ajutorul Pachetului Statistic pentru Științe Sociale (SPSS) – varianta 19.00 (IBM Corporation, Armonk, NY, Statele Unite ale Americii), nivelul de semnificație statistică a fost dat data de  $p \leq 0.05$ . Toate datele au fost analizate în funcție de grupa de vârstă și sex. Testul chi-pătrat a fost utilizat pentru a compara procentele, iar testul-t a lui Student pentru a compara valorile medii.

Alte teste statistice utilizate au fost: corelații Spearman, corelații Pearson, regresie logistică, curba ROC, ponderarea datelor a fost făcută în funcție de rezultatele ultimului recensământ din anul 2011, calcularea intervalelor de confidență (95%).

## **2.5 REZULTATE**

### **I. Obiectivul primar**

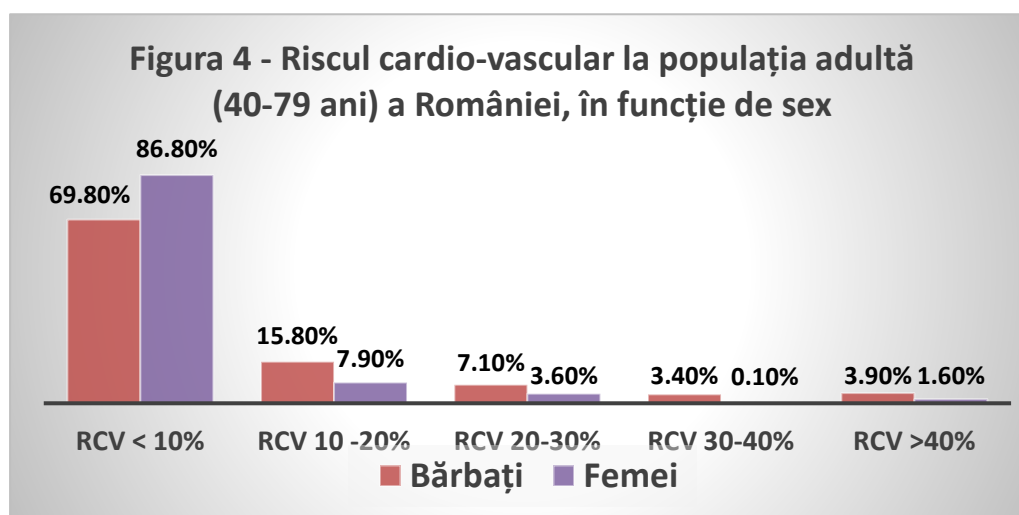
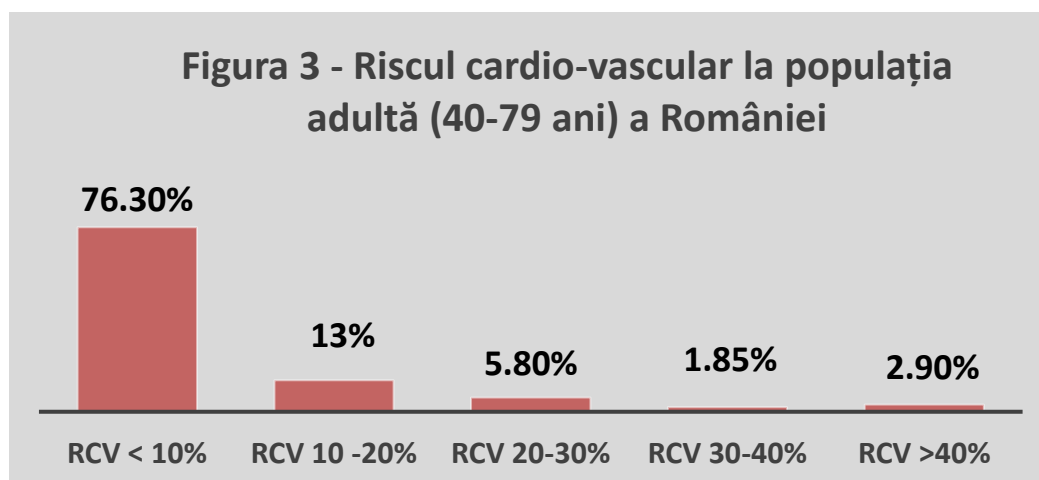
#### **A. Estimarea RCV la populația adultă a României (cu și fără DZ), cu ajutorul diagramelor elaborate de OMS/SIH.**

După aplicarea criteriilor de excludere, din totalul de 2728 de subiecți incluși în studiu, un număr de 1631 de subiecți au îndeplinit criteriile de includere în prezentul studiu, 45.1% bărbați și 54.9% femei.

Analizând factorii de RCV, am observat că hipercolesterolemia a fost cea mai frecventă, urmată de HTA, fumat și diabet. Prevalența hipercolesterolemiei a fost de 69.1% (95% IC 66.3% - 71.9%), fără diferență semnificativă statistic între cele două sexe. Prevalența DZ în lotul nostru a fost de 14.9% (95% IC 10.3% - 19.5%), mai mare în cazul bărbaților 17.4% (95% IC 12.5% - 22.3%), comparativ cu femeile 12.8% (95% IC 8.6% - 17.1%), diferență semnificativă statistic între cele două sexe ( $p = 0.006$ ). Fumatul s-a regăsit într-un procent relativ mare: 40.91% (95% IC 37.1% - 44.7%) în rândul subiecților din grupul studiat, procentul bărbaților fumători: 56.1% (95% IC

52.2% - 59.9%) a fost semnificativ statistic ( $p < 0.0001$ ) mai mare decât cel al femeilor care fumează 28.3% (95% IC 24.8% - 31.8%), aproximativ dublu.

RCV l-am calculat folosind diagramele elaborate de OMS și SIH, așa cum am menționat anterior, iar rezultatele au arătat că 2.9% (95% IC 2.8% - 3.1%) din populația adultă a României au un risc > 40% de a dezvolta un eveniment CV major, fatal sau non-fatal (infarct miocardic sau AVC) în următorii zece ani, în timp ce 1.85% (95% CI 1.8% - 1.9%) au un RCV între 30% și 40% (Figura 3). RCV a crescut o dată cu înaintarea în vârstă și a fost mai mare în grupul persoanelor de sex masculin, comparativ cu femeile (Figura 4).



RCV a fost mai mare la bărbații cu obezitate și suprapondere, comparativ cu femeile.

În ceea ce privește fumatul, RCV a fost mai mare în grupul subiecților fumători,

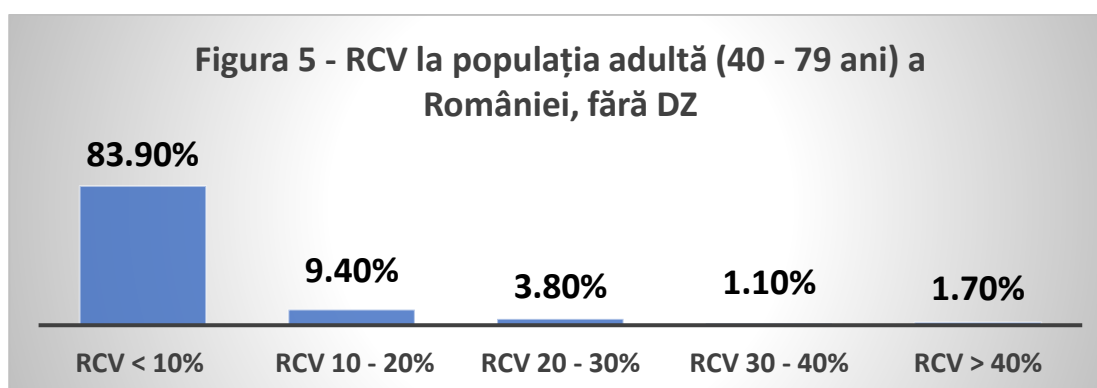
comparativ cu cei nefumători. 32.8% din fumători s-au încadrat în grupele de RCV  $\geq$  10%, spre deosebire de 18% din nefumători care s-au aflat în aceleași categorii de risc. Atunci când am analizat RCV în funcție de nivelul educațional am constatat că RCV a fost mai mare în cazul subiecților cu un nivel educațional scăzut (atât bărbați, cât și femei). La analiza RCV în funcție de sex și ocupație, am observat că cel mai mare risc s-a regăsit în rândul subiecților cu ajutor social, atât bărbați 33.3% (95% IC 0% - 87.8%), cât și femei: 14.3% (95% IC 0% - 40.7%), urmați de bărbații pensionari: 5.7% (95% IC 3.2% - 8.3%). La polul opus, cu cel mai mic RCV (toți subiecții s-au încadrat în grupa de RCV  $<$  10%) s-au situat studenții, femeile șomere cu și fără ajutor de șomaj, femeile ce lucrează în agricultură, dar și bărbații șomeri ce primesc ajutor de șomaj.

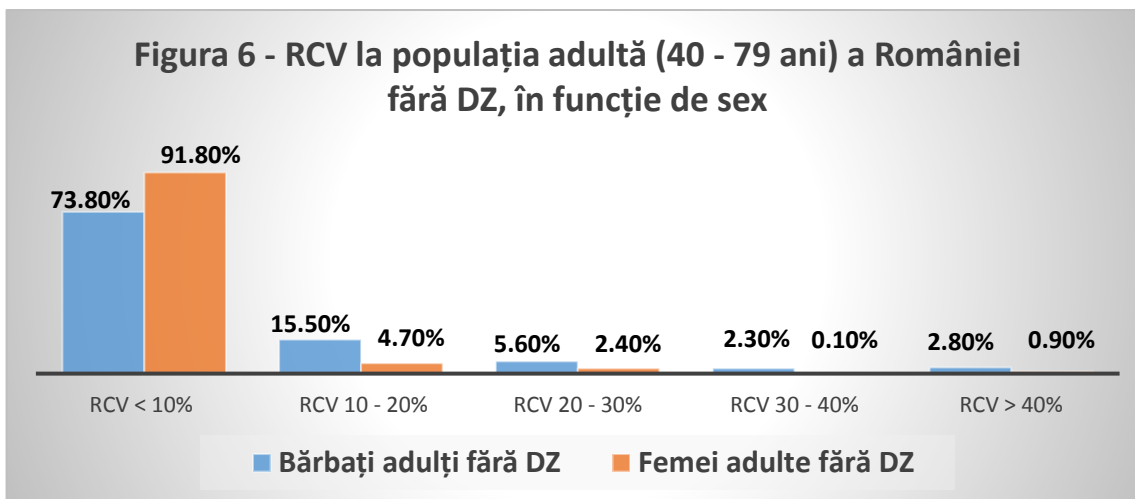
### **B. Estimarea RCV la populația adultă a României – fără DZ**

Obiectivul acestui sub-studiu a fost de a estima RCV la populația adultă a României fără DZ, cu ajutorul diagramelor elaborate de OMS/SIH.

Criterii de excludere au fost cele menționate la studiul inițial plus subiecții cu DZ, rămânând astfel 1388 subiecți cu vârsta între 40 și 79 ani, fără antecedente personale CV și fără DZ. Dintre aceștia, 43.8% (nr = 608) au fost bărbați și 56.1% (nr = 780) au fost femei.

Estimarea RCV cu ajutorul diagramelor OMS/SIH a arătat că 83.9% (95% IC 82% - 85.9%) din subiecți au un risc scăzut, sub 10%, de a dezvolta un eveniment cardiovascular major fatal sau non-fatal în următorii zece ani. La polul opus: 1.1% (95% IC 0.5% - 1.6%) și 1.7% (95% IC 1% - 2.4%) dintre subiecți au avut un RCV înalt (RCV 30 – 40%) și foarte înalt (RCV  $>$  40%) de a dezvolta un eveniment CV major (Figura 5).





RCV a crescut o dată cu înaintarea în vârstă, cel mai mare risc a fost înregistrat în grupa de vârstă 70 – 79 ani și a fost semnificativ mai mare în cazul subiecților de sex masculin (Figura 6).

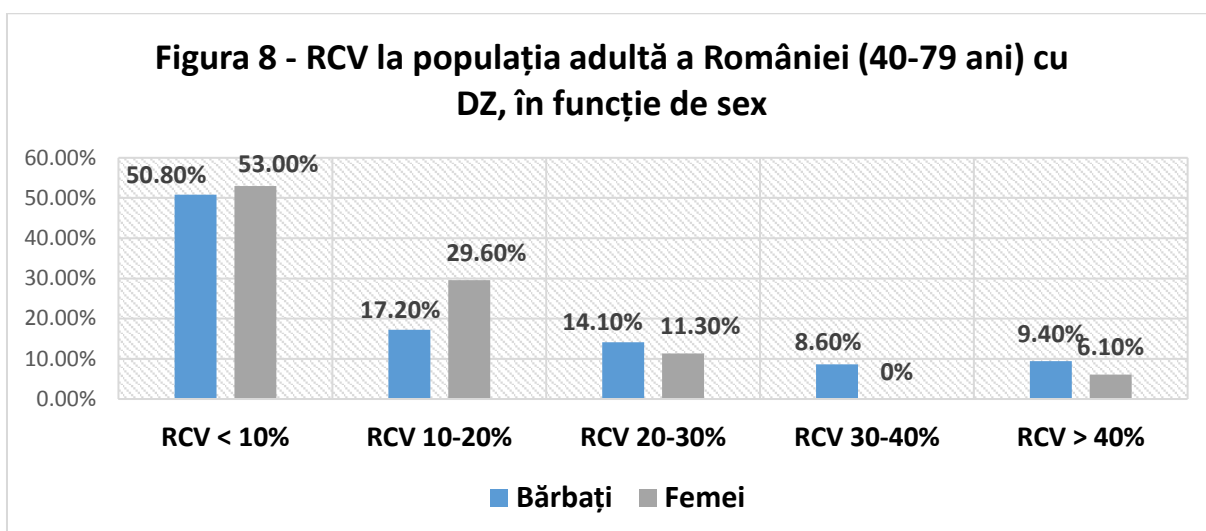
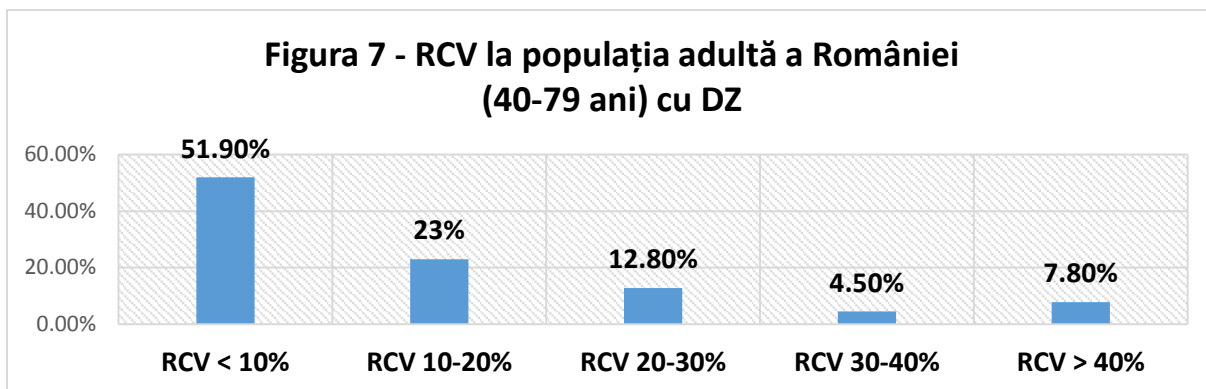
### C. Estimarea RCV la populația adultă a României – cu DZ

Obiectivul prezentului sub-studiu a fost de a evalua RCV la populația adultă a României cu DZ, prin intermediul diagramelor OMS/SIH.

De această dată, pe lângă criteriile de excludere inițiale am adăugat subiecții fără DZ, astfel au rămas 243 de subiecți cu vârsta între 40 și 79 ani, cu DZ preexistent sau depistat în timpul studiului PREDATORR. Dintre aceștia, 52.6% (nr = 128) au fost bărbați și 47.4% (nr = 115) au fost femei.

Analizarea RCV cu ajutorul diagramelor elaborate de OMS/SIH a indicat că jumătate din subiecți: 51.9% (95% IC 45.4% - 58.3%) au avut un risc mic, sub 10%, de a dezvolta un eveniment CV major, fatal sau non-fatal în următorii zece ani. De cealaltă parte: 4.5% (95% IC 1.9% - 7.2%) și 7.8% (4.4% - 11.3%) dintre subiecții cu DZ au avut un RCV înalt (RCV 30 – 40%) și respectiv foarte înalt (RCV > 40%) (Figura 7). S-a observat și în acest caz că RCV crește o dată cu înaintarea în vârstă, cel mai mare risc fiind determinat în grupa de vârstă 70 – 79 ani, și de asemenea se observă că este mai mare în cazul subiecților de sex masculin, comparativ cu femeile (Figura 8).





Legat de fumat, RCV a fost mai mare în cazul subiecților cu DZ fumători, comparativ cu cei care nu fumează.

## II. Obiectiv secundar:

### 1. ANALIZA FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR LA POPULAȚIA ADULTĂ A ROMÂNIEI

Întrucât analiza majorității factorilor de risc a fost publicată sau este în curs de publicare în cadrul altor studii, singurul factor de risc care a rămas neanalizat a fost HTA.

Astfel, pentru analiza HTA au fost incluși 2727 subiecți, din care 47.40% (nr = 1294) au fost bărbați și 52.60% (nr = 1433) femei. Se poate observa că cei mai mulți subiecți (atât bărbați, cât și femei) s-au încadrat în grupa de vârstă 60 – 79 ani, au avut un nivel educațional crescut și au fost căsătoriți (Tabel 1).

Tabel 1 – Caracteristicile lotului studiat pentru analiza HTA

<b>Grupa de vârstă</b>	<b>Bărbați</b>		<b>Femei</b>	
	Număr (nr)	Procent (%)	Număr (nr)	Procent (%)
20 – 39 ani	200	15.46%	208	14.51%
40 – 59 ani	472	36.47%	547	38.17%
60 – 79 ani	622	48.06%	678	47.31%
Total	1294	47.40%	1433	52.60%
Total	2727 (100%)			
<b>Stare civilă</b>				
<i>Văduvi</i>	Număr (nr)	Procent (%)	Număr (nr)	Procent (%)
20 – 39 ani	0	0%	1	0.50%
40 – 59 ani	4	0.80%	43	7.90%
60 – 79 ani	60	9.60%	235	34.70%
<i>Divorțați</i>				
20 – 39 ani	6	3.00%	6	2.90%
40 – 59 ani	25	5.30%	50	9.10%
60 – 79 ani	30	4.80%	46	6.80%
<i>Necăsătoriți</i>				
20 – 39 ani	75	37.50%	53	25.50%
40 – 59 ani	14	3.00%	27	4.90%
60 – 79 ani	7	1.10%	19	2.80%
<i>Căsătoriți</i>				
20 – 39 ani	117	58.50%	146	70.20%
40 – 59 ani	428	90.70%	426	77.90%
60 – 79 ani	524	84.20%	375	55.30%
<b>Nivel educațional</b>				
<i>Scăzut</i>				
20 – 39 ani	8	4.00%	11	5.30%
40 – 59 ani	20	4.30%	45	8.30%
60 – 79 ani	107	17.30%	219	32.40%
<i>Crescut</i>				
20 – 39 ani	191	96.00%	196	94.70%
40 – 59 ani	449	95.70%	500	91.70%
60 – 79 ani	513	82.70%	456	67.60%

Când am analizat valorile TA măsurate în timpul studiului PREDATORR, am observat că atât valorile medii ale TAS, cât și ale TAD cresc semnificativ statistic ( $p < 0.05$ ) o dată cu înaintarea în vârstă în cazul ambelor sexe și că valorile medii ale TAS sunt semnificativ statistic ( $p < 0.001$ ) mai mari în cazul subiecților de sex masculin, comparativ cu femeile. Și valorile medii ale TAD sunt mai mari la subiecții de sex masculin, comparativ cu valorile TAD medii la subiecții de sex feminin ( $p < 0.05$ ).

HTA cunoscută anterior studiului (istoric de HTA și/sau tratament antihipertensiv la domiciliu) s-a regăsit în proporție de: 10.7% în cazul subiecților cu vârsta între 20 și

39 ani, la 43.1% din cei cu vârsta între 40 și 59 ani și la peste trei sferturi (75.1%) din subiecții cu vârsta între 60 și 79 ani. În ceea ce privește repartiția pe sexe se observă că la subiecții cu vârsta între 20 și 59 ani, HTA cunoscută anterior a fost mai frecventă în cazul bărbaților, în timp ce în grupa de vârstă 60 – 79 ani, HTA a fost mai frecventă în cazul femeilor. Un procent destul de mare din subiecții cunoscuți cu HTA, nu au avut valori ale TA în ținte, astfel: 27.2% din subiecții cu vârsta între 20 – 39 ani, 41.3% din cei cu vârsta între 40 și 59 ani și 48.7% din cei din categoria 60 - 79 ani au avut valori ale TA > 140/90 mmHg. Procentul bărbaților cu HTA cunoscută anterior și valori ale TA > 140/90 mmHg a fost mai mare comparativ cu cel al femeilor cu HTA cunoscută - necontrolată terapeutic la categoriile de vârstă 20 – 39 ani (28.5% vs 25.0%) și 60 – 79 ani (51.1% vs 46.6%), situația inversă fiind întâlnită la subiecții hipertensivi de vârstă medie (40 – 59 ani).

Cei mai mulți dintre subiecții diagnosticați cu HTA în timpul acestui studiu au avut vârsta cuprinsă între 40 și 59 ani: 11.1% (12.9% - bărbați și 9.5% femei), urmați de cei cu vârsta peste 60 ani: 9.7% (13.6% - bărbați și de două ori mai puține femei: 6.0%), cei mai puțini subiecți cu HTA nedagnosticată au fost subiecții tineri, cu vârsta între 20 și 39 ani: 5.8% (8.0% - bărbați și 3.8% femei). Se poate observa că frecvența cazurilor noi de HTA, depistate activ în timpul studiului a fost mai mare în cazul subiecților de sex masculin, la toate categoriile de vârstă. Cei mai mulți dintre subiecții cu HTA diagnosticată în timpul studiului au avut valori ale TAS între 140 și 159 mmHg (HTA gradul 1).

În tabelul 2 este descrisă prevalența HTA la populația adultă din România (datele au fost ponderate conform ultimului recensământ din anul 2011).

Prevalența totală a HTA la populația adultă a României a fost de 47.38%, numărul subiecților cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 ani hipertensivi a fost estimat la 7153920. Procentul bărbaților hipertensivi: 48.62% (nr = 3560964) a fost mai mare decât cel al femeilor cu această afecțiune: 46.23% (nr = 3592956). Cum era de așteptat, prevalența HTA crește o dată cu înaintarea în vârstă (Tabel 2).

**Tabel 2 – Prevalența HTA la populația adultă a României (date ponderate)**

Grupe de vârstă	Bărbați (% , nr)		Femei		Total	
20 – 39 ani	21%	614645	11.5%	322481	16.35%	937126
40 – 59 ani	56.3%	1562612	52.2%	1474617	54.23%	3037229

60 – 79 ani	<b>85.3%</b>	<b>1383707</b>	<b>83.77%</b>	<b>1795858</b>	<b>84.43%</b>	<b>3179565</b>
Total	<b>48.62%</b>	<b>3560964</b>	<b>46.23%</b>	<b>3592956</b>	<b>47.38%</b>	<b>7153920</b>

În ceea ce privește influența altor factori, HTA a fost înalt semnificativ statistic ( $p < 0.001$ ) mai frecventă la subiecții cu suprapondere (odds ratio = 2.03; 95% IC 1.59% - 2.59%) și obezitate (odds ratio = 4.25; IC 95% 3.27% - 5.51%), comparativ cu subiecții normoponderali; de asemenea, HTA a fost semnificativ statistic ( $p < 0.001$ ) corelată cu tulburările de metabolism glucidic, prevalența acesteia fiind de aproape trei ori mai mare la subiecții cu DZ comparativ cu cei cu toleranță normală la glucoză (odds ratio la subiecții cu DZ cunoscut = 2.76 IC 95%: 1.97% - 3.86% și odds ratio la subiecții cu DZ necunoscut = 2.93 IC 95%: 1.59% - 5.39%). HTA a fost mai frecventă la subiecții cu BCI ( $p < 0.001$ ), la fumători ( $p=0.392$ ) și la cei cu nivel educațional scăzut.

Analiza de regresie logistică a arătat că bărbații cu HTA au avut valori tensionale mai puțin controlate terapeutic decât femeile ( $p<0.001$ ) ; de asemenea, un control slab al valorilor tensionale s-a înregistrat o dată cu înaintarea în vârstă ( $p = 0.018$ ), la subiecții cu suprapondere și obezitate ( $p = 0.004$ ), la cei cu DZ necunoscut, depistat în timpul studiului, la foștii și actualii subiecți fumători și la cei cu un nivel educațional scăzut.

Atunci când am analizat tratamentul antihipertensiv, am observat că 18.7% din subiecții diagnosticați cu HTA nu urmau tratament antihipertensiv, 27.7% aveau tratament antihipertensiv în monoterapie, 34.7% tratament antihipertensiv în dublă terapie, iar cei mai mulți dintre ei (37.6%) aveau în schema de tratament trei sau mai multe medicamente hipotensoare.

Printre medicamentele cel mai frecvent utilizate în monoterapie au fost: beta-blocantele (37.68%), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) (29.78%), diureticele (18.54%) și în proporție mai mică antagoniștii receptorilor angiotensinei II (7.90%) și blocantele canalelor de calciu (6.07%).

Atunci când dubla terapie a fost aleasă pentru tratamentul pacienților hipertensivi, cele mai folosite combinații au fost: diuretic + IECA (36.89%), beta – blocant asociat cu IECA (17.71%), diuretic + beta – blocant (13.83%), diuretic + antagonist al receptorilor angiotensinei II (8.73%), beta – blocant + antagonist al receptorilor angiotensinei II (7.52%) și în procente mai mici diuretic + blocant al canalelor de calciu (3.88%) și beta – blocant + blocant al canalelor de calciu (2.66%).

Per total, cele mai frecvent folosite clase de medicație antihipertensivă au fost: diureticele (60.23%), beta-blocantele (54.92%), IECA (54.50%), blocantele de calciu (24.51%), antagoniștii receptorilor angiotensinei II (19.03%) și inhibitorii adrenergici centrali (2.52%).

## 2. OBIECTIV SECUNDAR - ESTIMAREA RISCULUI DE DZ TIP 2 CU AJUTORUL ALGORITMULUI DIABETES RISK SCORE

Pentru realizarea acestui sub-studiu, din totalul de 2728 de subiecți incluși în studiul PREDATORR au fost excluși subiecții cu istoric personal de DZ, precum și cei care nu au avut toate datele necesare complete.

Astfel, au fost analizați 2031 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 ani, din care 54.40% (nr = 1105) au fost femei cu vârsta medie  $54.58 \pm 14.10$  ani și 45.59% (nr = 926) bărbați cu vârsta medie  $54.33 \pm 14.38$  ani.

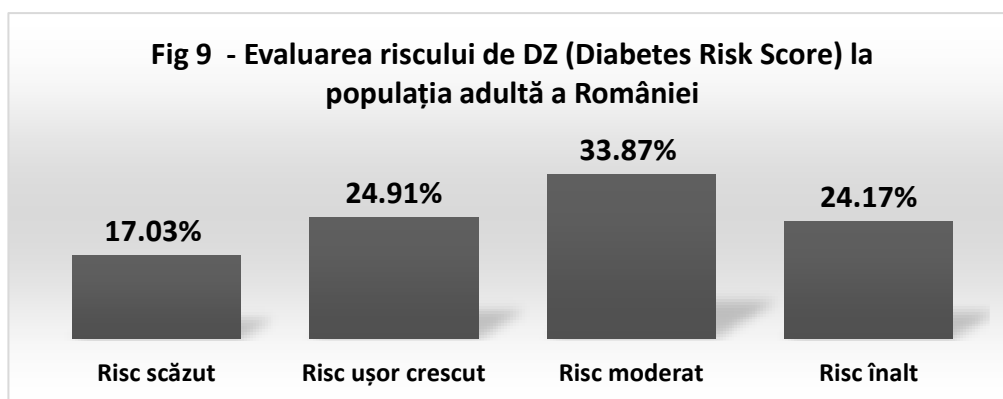
Caracteristicile lotului analizat în acest sub-studiu sunt redată în tabelul 3.

**Tabel 3 – Caracteristicile lotului analizat pentru estimarea riscului de a dezvolta DZ tip 2**

Vârsta	Bărbați		Femei		Total	
	Nr	%	Nr	%	Nr	%
20-49 ani (0p)	334	16.44%	372	18.31%	706	34.76%
50-59 ani (5p)	182	8.96%	255	12.55%	437	21.51%
60-69 ani (9p)	277	13.63%	329	16.19%	606	29.83%
>70 ani (13p)	133	6.54%	149	7.33%	282	13.88%
Total	926	45.59%	1105	54.40%	2031	100%
Rude gr 1 cu DZ	Nr	%	Nr	%	Nr	%
Da (5p)	172	18.57%	216	19.54%	388	19.10%
Nu (0p)	754	81.42%	889	80.45%	1643	80.89%
Circumferința abdominală	Nr	%	Nr	%	Nr	%
< 90 cm (0p)	151	16.30%	453	40.99%	604	29.73%
90-99.9 cm (4p)	249	26.88%	289	26.15%	538	26.48%
100-109.9 cm (6p)	318	34.34%	221	20.00%	539	26.53%

≥ 110 cm (9p)	208	22.46%	142	12.85%	350	17.23%
Indicele de masă corporală (IMC)	Nr	%	Nr	%	Nr	%
IMC <25kg/m <sup>2</sup> (0p)	232	25.05%	361	32.66%	593	29.19%
IMC 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> (3p)	431	46.54%	347	31.40%	778	38.30%
IMC 30-34.9 kg/m <sup>2</sup> (5p)	202	21.81%	270	24.43%	472	23.23%
IMC >35 kg/m <sup>2</sup> (8p)	61	6.58%	127	11.49%	188	9.25%
HTA	Nr	%	nr	%	Nr	%
Da (5p)	561	60.58%	632	57.19%	1193	58.73%
Nu (0p)	365	39.41%	473	42.80%	838	41.26%

Riscul de a dezvolta DZ tip 2 în următorii 10 ani la subiecții incluși în acest studiu a fost repartizat astfel: 17.03% din subiecți - risc scăzut, 24.91% din subiecți - risc ușor crescut, 33.87% din subiecți - risc moderat și 24.17% din subiecți - risc înalt.



În cazul subiecților de sex masculin: 11.23% din bărbații incluși în acest sub-studiu au avut un risc scăzut, 26.56% - risc ușor crescut, 35.96% - risc moderat și peste un sfert, 26.24% - risc înalt.

Riscul de a dezvolta DZ tip 2 la subiecții de sex feminin incluși în acest sub-studiu: 21.90% - risc scăzut, 23.52% - risc ușor crescut, 32.12% - risc moderat și 22.44% - risc înalt.

Riscul de a dezvolta DZ tip 2 a fost mai mare în cazul subiecților de sex masculin, mai puțin la categoria de vârstă 70 – 79 ani, unde diferența dintre sexe a fost ne semnificativă statistic ( $p = 0.623$ ). Riscul de a dezvolta DZ tip 2 a crescut înalt semnificativ statistic ( $p < 0.0001$ ) o dată cu înaintarea în vârstă în cazul ambelor sexe.

## **CONCLUZII:**

Studiul realizat cuprinde evaluarea riscului cardio-metabolic, dar și a factorilor de risc la populația adultă a României cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 ani ce au fost înrolați în studiul epidemiologic național PREDATORR.

Acest studiu a condus la elaborarea următoarelor concluzii, ce pot avea aplicabilitate în practica clinică în prevenirea și întârzierea apariției bolilor cardiovasculare, a diabetului zaharat, dar și a factorilor de risc:

- România este o țară cu risc cardiovascular înalt, conform ghidului din anul 2016 elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie (19): 1.85% din populația adultă s-a încadrat în categoria de RCV 30 – 40% și 2.90% în categoria de RCV > 40%
- În cazul subiecților cu diabet, 4.50% s-au încadrat în categoria de RCV 30 – 40% și 7.80% în categoria de RCV > 40%
- 47.38% din populația adultă a României (20 – 79 ani) prezintă hipertensiune arterială; prevalența HTA în cazul subiecților de sex masculin a fost de 48.62%, iar la cei de sex feminin: 46.23% (date ponderate)
- 18.7% din subiecții cu HTA nu urmau tratament antihipertensiv, 27.7% din subiecți urmau tratament cu un singur agent antihipertensiv, 34.7% - dublă terapie antihipertensivă, iar 37.6% - aveau în schema de tratament trei sau mai multe medicamente antihipertensive
- Cele mai folosite clase de antihipertensive au fost: diureticele (60.23%), beta-blocantele (54.92%), IECA (54.50%), blocantele canalelor de calciu (24.51%), antagoniștii receptorilor angiotensinei II (19.03%) și inhibitorii adrenergici centrali (2.52%)
- 17.03% din subiecți au avut un risc scăzut de a dezvolta diabet zaharat tip 2, în timp ce peste trei sferturi din subiecții incluși în studiul PREDATORR s-au încadrat în categoriile ce reprezintă un risc crescut de a dezvolta DZ tip 2 în următorii 10 ani, astfel: 24.91% din subiecți au avut un risc ușor crescut, 33.87% - risc moderat și 24.17% - risc înalt

- Riscul de a dezvolta DZ tip 2 a fost mai mare în cazul subiecților de sex masculin, mai puțin la categoria de vârstă 70 – 79 ani, unde diferența dintre cele două sexe a fost ne semnificativă.

### **CONTRIBUȚIE SPECIALĂ**

Prezenta lucrare este singurul studiu care evaluează riscul cardiovascular la populația adultă a României cu ajutorul diagramelor elaborate de Organizația Mondială a Sănătății și Societatea Internațională de Hipertensiune.

De asemenea, această teză cuprinde și singurul studiu din România care evaluează riscul de a dezvolta diabet zaharat tip 2, cu ajutorul chestionarului Diabetes Risk Score sau cu alte chestionare.

### **Bibliografie**

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas – 8th Edition. Accesat la: <http://diabetesatlas.org/across-the-globe.html> pe 22 iulie 2018
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281.
3. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Accesat la: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/) pe 5 martie 2018
4. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1-25.
5. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res.* 2017;121(6):677-694.
6. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
7. Sardarinia M, Akbarpour S, Lotfaliany M, Bagherzadeh-Khiabani F, Bozorgmanesh M, Sheikholeslami F, et al. Risk Factors for Incidence of Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality in a Middle Eastern Population over a Decade Follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167623.



8. Ghorpade AG, Shrivastava SR, Kar SS, Sarkar S, Majgi SM, Roy G. Estimation of the cardiovascular risk using World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO/ISH) risk prediction charts in a rural population of South India. *Int J Health Policy Manag.* 2015;4(8):531-6.
9. Mendis S, Lindholm LH, Mancia G, Whitworth J, Alderman M, Lim S, et al. World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries. *J Hypertens.* 2007;25(8):1578-82.
10. Zhang X-F, Attia J, D'Este C, Yu X-H, Wu XG. A risk score predicted coronary heart disease and stroke in a Chinese cohort. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(9):951-8.
11. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
12. Hobbs FD, Jukema JW, Da Silva PM, McCormack T, Catapano AL. Barriers to cardiovascular disease risk scoring and primary prevention in Europe. *QJM.* 2010;103(10):727-39.
13. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8 Suppl):C7-12.
14. Siracuse JJ, Chaikof EL. The Pathogenesis of Diabetic Atherosclerosis. In: Shrikhande GV, McKinsey JF (editori). *Diabetes and Peripheral Vascular Disease: Diagnosis and Management, Contemporary Diabetes.* Springer Science+Business Media New York. 2012; p 13-26.
15. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287(19):2570-81.
16. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016;133(24):2459-502.
17. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006;368(9529):29-36.
18. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon K-W, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(4):255-62.

19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
20. Mota M, Popa SG, Mota E, Mitrea A, Catrinoiu 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.
21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertensionThe Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
22. Popa S, Moța M, Popa A, Moța E, Serafinceanu C, Guja C, et al. Prevalence of overweight/obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome and atypical cardiometabolic phenotypes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(9):1045-53.
23. Popa SG, Moța M, Mihălțan FD, Popa A, Munteanu I, Moța E, et al. Associations of smoking with cardiometabolic profile and renal function in a Romanian population-based sample from the PREDATORR cross-sectional study. *Eur J Gen Pract*. 2017;23(1):164-70.
24. Diabetes UK – Know Your Risk of Type 2 diabetes. [citat 16 august 2018]. Valabil la: <https://riskscore.diabetes.org.uk/start>
25. Diabetes UK - Know your Risk - professionals Diabetes UK. [citat 22 august 2018]. Valabil la: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/diabetes-risk-score-assessment-tool>