

PARTICULARITĂȚILE PROFILULUI GLUCIDIC LA PACIENȚII HIPERTENSIVI ÎN FUNCTIE DE OBEZITATE

Valeriu Revenco, Viorica Ochișor, Georgeta Mihalache
Catedra Cardiologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The characteristics of the glucidic profile in patients with hypertension in relation with obesity

There were evaluated 80 patients with hypertension I-II degree in accordance with the changes of the glucidic spectrum in relation with obesity. In patients with I-II degree hypertension in 37,5% there were established changes of the glucidic spectrum: 18,8% were with diabetes mellitus type 2, 16,3% - impaired glucose tolerance, 2,5% - modified basal glycemia, and 62,4% patients with hypertension were with normal glucose regulation. In hypertension the indices of glucidic metabolism changed in accordance with the body mass: in obese patients with hypertension more frequently there was established diabetes mellitus type 2 and increased values of the insulinresistant indices: ultrasensitive insuline $\geq 12,2$ $\mu\text{IU/ml}$ (37,1% obese patients vs 13,3% non-obese; $p < 0,05$) and HOMA_{IR} index $> 2,5$ (40,0% obese vs 16,7% non-obese; $p < 0,05$).

Rezumat

Au fost evaluați 80 pacienți hipertensivi gr. I-II în contextul modificărilor spectrului glucidic în funcție de obezitate. La pacienți hipertensivi gr. I-II în 37,5% s-au constatat modificări ale spectrului glucidic: 18,8% au prezentat DZ tip 2, 16,3% - TAG, 2,5% - GBM, iar 62,4% pacienți hipertensivi au manifestat reglare normală a glucozei. În hipertensiunea arterială indicii metabolismului glucidic au variat în funcție de greutatea corporală: la hipertensivii obezi mai frecvent a fost constatat diabet zaharat tip 2 și valori sporite ale indicilor insulinorezistenței: insulina ultrasensitivă $\geq 12,2$ $\mu\text{IU/ml}$ (37,1% obezi vs 13,3% nonobezi; $p < 0,05$) și indicele $\text{HOMA}_{\text{IR}} > 2,5$ (40,0% obezi vs 16,7% nonobezi; $p < 0,05$).

Actualitatea problemei

Prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) este în creștere, astfel în țările economic dezvoltate maladia afectează 15-37 % din populația adultă și 50% din populația de peste 60 ani [5]. În Republica Moldova (studiul CINDI) prevalența HTA la persoanele cu vârstele cuprinse între 25 și 64 ani constituie cca 30% [15].

Prevalența DZ tip 2 este în creștere, fiind de aproximativ 2,8% în anul 2000, se estimează a fi 5% în 2030 [6]. Se estimează, că DZ tip 2 va atinge un nivel pandemic: de la 171 milioane diabetici în 2000 la 366 milioane în 2030 [12]. Aproximativ 197 milioane de oameni prezintă toleranță alterată la glucoză (TAG). Un recent studiu indică o prevalență a TAG de 10,6% în populația australiană. HTA afectează aproximativ 70% dintre pacienții diabetici și se întâlnește de două ori mai frecvent la pacienții cu DZ tip 2 vs cei fără diabet [12]. DZ tip 2 este un factor independent de risc pentru maladii coronariene și riscul crește substanțial în cazul când HTA este prezentă. La nivel mondial, 200 de milioane de oameni au diabet și 80% dintre ei mor de complicații cardiovasculare [13]. Dereglarea metabolismului glucidic este o manifestare frecventă în obezitate, dar în majoritatea cazurilor ea nu este diagnosticată, deoarece posedă o evoluție latentă. O dereglare evidentă a metabolismului glucidic induce starea de hiperglicemie, care se poate modifica în timp în dependență de procesul patologic ce stă la bază. DZ tip 2, cu insulinorezistența (IR) și scădere relativă și progresivă a secreției de insulină, are o evoluție lungă asimptomatică sau oligosimptomatică [11]. Se apreciază că durata dintre debutul real și

diagnostic ar fi de aproximativ 7 ani, diagnosticul fiind făcut cu ocazia evaluării unei complicații cronice majore. Formele subclinice se prezintă prin glicemia bazală modificată (GBM) și TAG. Aspectele etiopatogenetice ale dereglărilor metabolismului glucidic în contextul hipertensiunii arteriale indică studiul particularităților profilului glucidic la pacienții hipertensivi în funcție de obezitate.

Obiectivul lucrării

Evaluarea particularităților indicilor spectrului glucidic la pacienții hipertensivi în funcție de obezitate.

Material și metode de cercetare

În studiu au fost incluși 80 de pacienți cu HTA esențială, diagnosticată conform recomandărilor Societății Europene Cardiologie (2007). Criteriul principal de includere în studiu a fost HTA gradul I-II. Criterii de excludere au fost: HTA severă (gr. III), insuficiența cardiacă cronică (cl. III-IV NYHA), angina pectorală, infarctul miocardic acut, aritmiile severe, boală cerebrovasculară de tip ischemic sau hemoragic și DZ tip 2, tratat cu insulină. Concomitent cu evaluarea clinică standard au fost efectuate și unele evaluări selective. Antropometria a fost evaluată prin aprecierea masei corporale (m), înălțimii (h), CT. Ulterior a fost apreciat indicele masei corporale ($IMC = \text{kg/m}^2$), care a permis stabilirea gradului de obezitate. Glicemia bazală (GB) a fost apreciată prin metoda de glucozoxidare (DZ tip 2 diagnosticat dacă glicemia a jeun $\geq 7,0$ mmol/l). Pacienților cu GB $< 7,0$ mmol/l li s-a efectuat testul de toleranță la glucoza orală (TTGO). În funcție de rezultatele TTGO pacienții au fost divizați în trei grupuri: 1) DZ tip 2 (dacă la 2 ore glucoza a fost $\geq 11,1$ mmol/l), 2) TAG (dacă la 2 ore glucoza a fost $\geq 7,8$ mmol/l și $< 11,1$ mmol/l), 3) GBM (dacă GB $\geq 6,1$ mmol/l și $< 7,0$ mmol/l și glucoza la 2 ore $< 7,8$ mmol/l). Hemoglobina glicozilată (HbA_{1C}) a fost detectată prin metoda spectrofotometrică cu schimbul de ioni, valoarea de referință fiind $\leq 6,5\%$ (IDF-Europe, Ghid diabet, pre-diabet, maladii cardiovasculare, 2007). Insulina ultrasenzitivă s-a apreciat prin metoda chemiluminiscentă sistem ACCESS (analiză imunoenzimatică pentru determinarea cantitativă a nivelului seric sau plasmatic al insulinei cu ajutorul substratului chemiluminiscent Lumi-Phos 530). Ulterior s-a apreciat indicele $HOMA_{IR}$ (Homeostasis Model Assessment for Insulinoreistance), propus de D.R. Matthews, R.C. Turner. Pacienții au fost considerați insulinorezistenți la o valoare a insulinei bazale $> 12,2$ $\mu\text{IU/ml}$ (McAuley) sau a indicelui $HOMA_{IR} > 2,5$.

Rezultate și discuții

Lotul pacienților nonobezi l-au constituit 34 (42,5%) hipertensivi, iar lotul pacienților obezi l-au constituit 46 (57,5%) hipertensivi. Din numărul total de pacienți la 46 (57,5%) pacienți li s-a diagnosticat HTA gr. I, iar la 34 (42,5%) – HTA gr. II.

Conform datelor literaturii majoritatea pacienților hipertensivi sunt supraponderali. HTA se întâlnește aproape de 6 ori mai frecvent la obezi vs nonobezi. Adăugarea în masa corporală este aproape invariabil asociată cu majorarea TA și constituie un factor de risc pentru o ulterioară dezvoltare a HTA [14]. Datele studiului NHANES au constatat că odată cu majorarea IMC crește și prevalența HTA, au indicat o remarcabilă relație liniară între majorarea IMC și TAS, TAD, presiunea pulsului. Astfel, pentru IMC < 25 kg/m^2 prevalența HTA constituie 15% și pentru IMC ≥ 30 kg/m^2 prevalența HTA se majorează la 42% - pentru bărbați, un pattern similar manifestând și femeile [3].

Estimând indicii metabolismului glucidic pentru pacienții lotului general al studiului, la 30 (37,5%) pacienți hipertensivi s-a constatat diferit grad de modificări ale spectrului glucidic: astfel 15 pacienți (18,8%) au prezentat DZ tip 2, cu o durată medie de $4,5 \pm 1,18$ ani (diapazon cuprins în limitele: de la primar depistat până la 17 ani), 13 (16,3%) pacienți au manifestat TAG, 2 (2,5%) pacienți – GBM, iar 50 (62,4%) pacienți hipertensivi au manifestat reglare normală a glucozei (fig. 1).

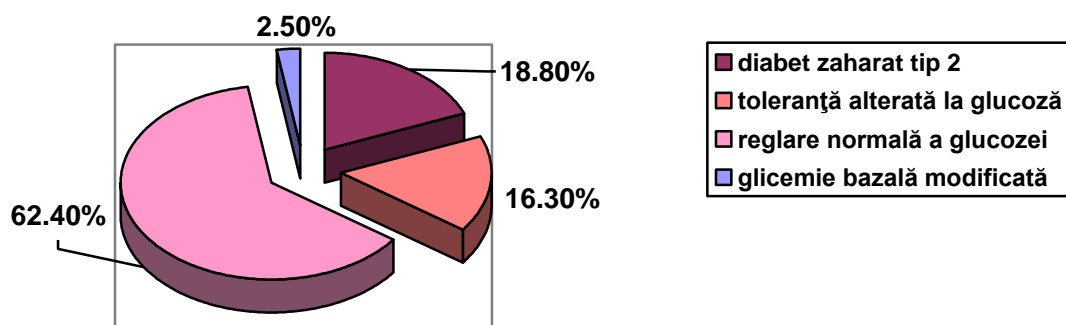
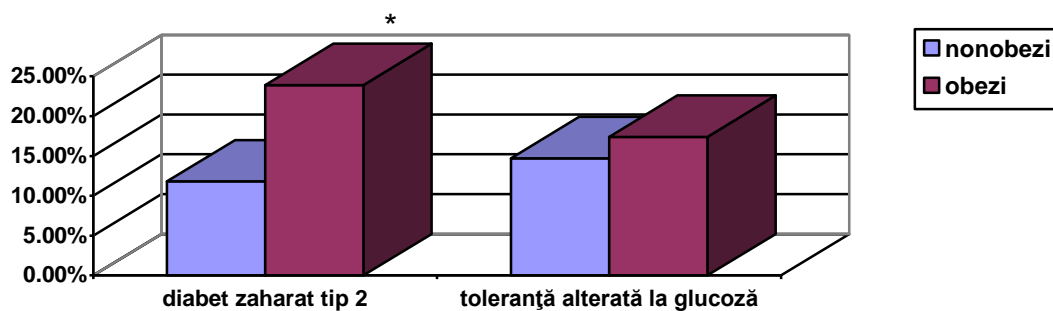


Figura 1. Modificările spectrului glucidic în lotul general de studiu

Sursele literaturii relatează că prevalența DZ tip 2 crește odată cu vârsta: 10% la subiecții cu vârsta sub 60 ani, 10-20% la subiecții cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 ani, 15-20% la subiecții cu vârstă înaintată. Prevalența TAG crește liniar odată cu vârsta, la populația de vârstă medie fiind de ~ 15%, în timp ce la populația cu vârstă înaintată constituie 35-40% [2]. Prevalența DZ tip 2 este de 2,9 ori mai mare la persoanele supraponderale, având un IMC >27,8 kg/m², față de normoponderali la vârste cuprinse între 20 și 75 ani, iar dacă se analizează grupul de vârstă 20-45 de ani, riscul este de 3,8 ori mai mare [16].

Analizând pe loturi rezultatele modificărilor spectrului glucidic, s-a constatat la 4 (11,8%) pacienți DZ tip 2 în lotul I vs 11 (23,9%) pacienți în lotul II ($p < 0,05$) (fig.2). Pentru pacienții cu DZ tip 2 din lotul I valoarea medie a HbA_{1c} a fost de $7,42 \pm 0,72\%$ vs $7,31 \pm 0,40\%$ pentru lotul II ($p > 0,05$). Ereditate agravată cu privire la DZ tip 2 au prezentat 21 (26,3%) pacienți hipertensivi.

Prezența TAG s-a atestat la 5 (14,7%) pacienți nonobezi vs 8 (17,4%) pacienți obezi ($p > 0,05$). GBM s-a constatat la 1 (2,9%) pacient nonobez vs 1 (2,2%) pacient obez ($p > 0,05$). Așadar, în lotul pacienților obezi au prevalat pacienții cu DZ tip 2 comparativ cu lotul pacienților nonobezi. În contextul TAG, loturile nu s-au deosebit statistic semnificativ.



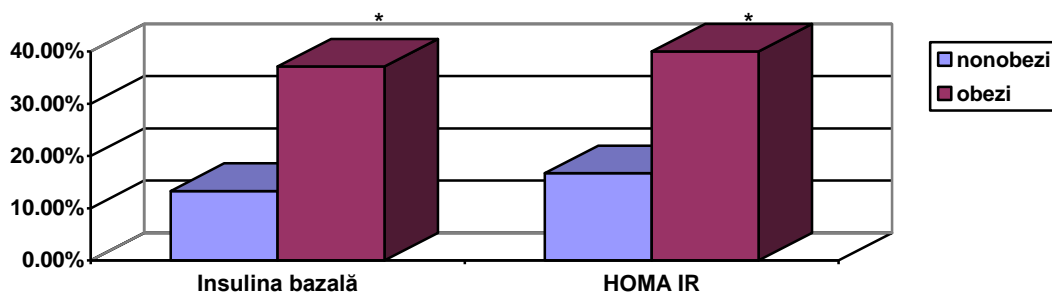
* - $p < 0,05$ veridicitatea indicilor la pacienții obezi vs nonobezi

Figura 2. Modificările spectrului glucidic la pacienții hipertensivi nonobezi și obezi

Reieșind din datele studiului actual, aproximativ mai mult decât fiecare al treilea pacient a prezentat alterarea homeostazei glucozei, manifestată fie prin DZ tip 2, fie prin TAG, fie prin GBM. Efectuând TTGO („standardul de aur” în depistarea homeostazei alterate a glucozei), au fost depistați 3,8% pacienți hipertensivi cu DZ tip 2 primar depistat, 16,3% pacienți hipertensivi cu TAG, 2,5% pacienți cu GBM. Astfel, este subliniată importanța efectuării pe larg a TTGO în diagnosticul dereglărilor metabolismului glucidic la pacienții hipertensivi, precum și în estimarea riscului cardiovascular total la acești pacienți, aceasta fiind una dintre recomandările Societății Europene de Cardiologie în managementul HTA [7]. În acest context, sunt de menționat datele studiului DECODE, care conchid că subiecții cu TAG la o GB $\leq 6,0$ mmol/l formează un grup cu cea mare rată de deces [9]. În studiul Finnish, utilizând TTGO, s-a diagnosticat DZ tip 2 la 6%,

iar TAG la 20% pacienți hipertensivi, din studiu fiind excluși pacienți cu DZ tip 2 cunoscut [17]. Salmasi et al. au diagnosticat, prin utilizarea TTGO, la 58% pacienți hipertensivi homeostaza alterată a glucozei, dintre care 24% pacienți cu DZ tip 2 și 18% cu TAG. Datele literaturii demonstrează că riscul relativ de a dezvolta DZ tip 2 crește exponențial odată cu majorarea IMC [1]. Un alt studiu demonstrează un risc semnificativ înalt de progresie către DZ tip 2 a subiecților cu TAG și GBM, astfel se poate explica predominarea numărului de cazuri de DZ tip 2 la pacienții obezi din studiul nostru [11].

Analizând unii indici ai IR, s-a constatat că valoarea medie a insulinei ultrasenzitive bazale pentru pacienții hipertensivi ai lotului general a fost de $9,16 \pm 0,56 \mu\text{IU/ml}$. Este important de menționat, că, apreciind valoarea medie a insulinei ultrasenzitive bazale, s-a atestat o diferență statistic semnificativă comparând rezultatele pentru nonobezi vs obezi. Astfel, valoarea medie a insulinei ultrasenzitive bazale pentru pacienții nonobezi vs obezi a constituit $7,43 \pm 0,66 \mu\text{IU/ml}$ vs $10,55 \pm 0,80 \mu\text{IU/ml}$ ($p < 0,01$). Din lotul general de pacienți 17 (26,2%) hipertensivi au manifestat valoarea insulinei ultrasenzitive $\geq 12,2 \mu\text{IU/ml}$. În lotul pacienților obezi vs pacienții nonobezi mai frecvent s-a atestat valoarea insulinei ultrasenzitive $\geq 12,2 \mu\text{IU/ml}$: 13 (37,1%) vs 4 (13,3%) ($p < 0,05$). Calculând indicele insulinoresistenței HOMA_{IR} , s-a constatat pentru pacienții nonobezi valoarea medie a acestuia de $1,55 \pm 0,15$ vs $2,26 \pm 0,18$ pentru pacienții obezi ($p < 0,01$). Pentru pacienții lotului general 19 (29,2%) hipertensivi au manifestat indicii $\text{HOMA}_{\text{IR}} > 2,5$. Mai frecvent s-a atestat depășirea acestei valori în lotul pacienților obezi vs pacienții nonobezi: 14 (40,0%) vs 5 (16,7%) ($p < 0,05$). Astfel, pacienții obezi în comparație cu cei nonobezi au prezentat mai frecvent valori sporite ale indicilor IR: insulinei ultrasenzitive, HOMA_{IR} (fig. 3). Însușind numărul de pacienți hipertensivi cu DZ tip 2 și cei cu HI sau cu un indice $\text{HOMA}_{\text{IR}} > 2,5$, vom constata IR respectiv la 45,0%-48,0% hipertensivi, ce constituie o rată mai înaltă comparativ cu numărul de pacienți evaluați prin TTGO: 37,5% hipertensivi, evaluarea insulinemiei bazale și indicelui HOMA_{IR} permițând un screening mai eficient al pacienților insulinoresistenți.



* - $p < 0,05$ veridicitatea indicilor la pacienții obezi vs nonobezi

Figura 3. Rata pacienților hipertensivi care au depășit valorile normale ale unor indici ai insulinoresistenței

IR este cheia de legătură dintre HTA și dereglările metabolice asociate acesteia. Aproximativ 50% de hipertensivi sunt insulinoresistenți [13]. Pentru măsurarea cantitativă a IR în HTA au fost efectuate mai multe încercări. În acest sens metoda de glucose clamp este considerată „standardul de aur” în contextul măsurării directe a sensibilității insulinice, metodă care furnizează date cantitative despre sensibilitatea insulinică la nivel hepatic și periferic. Procedura, necesitând condiții speciale de laborator, fiind și costisitoare, este impracticabilă pe o scară largă în studii populaționale. Cu toate aceste inconveniente, Lind et al., utilizând euglicemic clamp la pacienți hipertensivi fără antecedente de DZ sau hiperglicemie bazală, a constatat 27% de subiecți insulinoresistenți. Acești pacienți au prezentat și valori majorate ale TG, obezitate abdominală, precum și valori diminuate ale HDL Co [8]. Asocierea dintre IR și HTA a fost confirmată prin studiul IRAS [4]. În aceste condiții, evaluarea indirectă a IR prin utilizarea markerilor surrogat, a fost de o necesitate imperativă. Utilitatea și semnificația

estimărilor surogat ale IR depind de gradul în care corelează cu estimările directe. Yeni-Komshian et al. a descris TTGO drept una dintre cele mai bune măsurări surogat ale IR. Laakso M. et al., precum și Hanson RL et al. au raportat, că insulina bazală corelează semnificativ cu IR, sugerând utilizarea acesteia drept marker surogat al IR. Astfel, insulina bazală se prezintă un marker surogat calitativ, simplu, ieftin și de încredere al insulinorezistenței [8]. În această ordine de idei a fost cercetat și un alt indice indirect al IR, care se bazează pe nivelurile bazale ale glucozei și insulinei și poate fi calculat printr-o formulă simplificată sau printr-un program pe calculator - HOMA_{IR} [10]. Lansang et al. au demonstrat o corelare semnificativă între glucoze clamp și HOMA_{IR} la pacienții hipertensivi și a sugerat utilizarea indexului în calitate de marker surogat al IR. Abasi F. și Reaven G. au raportat o corelare aproape perfectă a valorilor HOMA_{IR} cu măsurarea directă prin glucoze clamp a IR.

Concluzii

1. La pacienți hipertensivi gr. I-II în 37,5% s-au constatat modificări ale spectrului glucidic: 18,8% au prezentat DZ tip 2, 16,3% pacienți au manifestat TAG, 2,5% pacienți – GBM, iar 62,4% pacienți hipertensivi au manifestat reglare normală a glucozei.

2. În hipertensiunea arterială indicii metabolismului glucidic au variat în funcție de greutatea corporală. Astfel, la pacienții hipertensivi obezi mai frecvent a fost constatat diabet zaharat tip 2 și valori sporite ale indicilor insulinorezistenței: insulina ultrasensitivă $\geq 12,2$ $\mu\text{IU/ml}$ (37,1% obezi vs 13,3% nonobezi; $p < 0,05$) și indicele HOMA_{IR} $> 2,5$ (40,0% obezi vs 16,7% nonobezi; $p < 0,05$).

Bibliografie

1. Bell D. Hypertension and Diabetes-A Toxic Combination. *Endocrine Practice*. 2008, vol. 14, nr 8, p. 1031-1039.
2. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010, vol. 33, nr.1, p. 62-69.
3. Duvnjak L., Bulum T., Metelko Ž. Hypertension and Metabolic syndrome. *Diabetologia Croatica*. 2008, vol. 37, nr 4, p. 83-89.
4. Garmes H. Value of genetic studies to identify type 2 diabetes susceptibility genes. *Indian Journal of Medical Sciences*. 2008, vol. 62, nr.7, p. 257-258.
5. Girish D., Gareth B. Hypertension in ethnic groups: epidemiological and clinical perspectives. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2009, vol. 7, nr 8, p. 955-963.
6. Grossman E., Messerli F. Hypertension and Diabetes. *Cardiovascular Diabetology: Clinical, Metabolic and Inflammatory Facets*. 2008, vol. 45, p. 82-106.
7. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2007. *European Heart Journal*. 2007, vol. 28, nr 12, p. 1462-14536.
8. Hwu C. Measurements of insulin resistance in hypertension: where are we now? *Journal of Human Hypertension*. 2007, vol. 21, p. 693-696.
9. Hyvärinen M. și alții. The impact of diabetes on coronary heart disease differs from that on ischaemic stroke with regard to the gender. *Cardiovascular Diabetology*. 2009, vol.8,nr. 17, p. 1-5.
10. Keskin M. și alții. Homeostasis Model Assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005, vol. 115, nr 4, p. 500-503.
11. Korhonen P. și alții. Glucose homeostasis in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2008, vol. 51, p. 945-949.
12. Lago R., Premranjan P., Nesto R. Diabetes and hypertension. *Nature clinical practice Endocrinology & Metabolism*. 2007, vol. 3, nr 10, p. 667.

13. Lima N. și alții. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2009, vol. 22, nr 1, p. 106-111.

14. Pi-Sunyer F. Obesity and hypertension. *Obesity Management*. 2009, vol. 5, nr 2, p. 57-61.

15. Popovici M. și alții. Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. *Curierul medical*. 2005, nr. 4, p. 5-10.

16. Tugrul A. și alții. An Evaluation of Glucose Tolerance in Essential Hypertension. *Yonsei Medical Journal*. 2009, vol. 50, nr 2, p. 195–199.

17. Wikström K. și alții. Educational attainment and effectiveness of lifestyle intervention in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2009, vol. 86, nr.1, p.1-5.

GRACE VERSUS TIMI ÎN EVALUAREA PACIENȚILOR CU INFARCT MIOCARDIC ACUT

**Natalia Caproș, Natalia Șavga, Doina Josan, Tatiana More,
Ion Colesnic, Valeriu Chimovschi**

Universitatea Stat Medicină și Farmacie N. Testemițanu,
Catedra Medicină Internă No 5, SCM Sfânta Treime

Summary

GRACE versus TIMI in evaluation of patients with acute myocardial infarction

Distinguishing patients with high risk of major cardiac events is optimized standard in the management of acute myocardial infarction. Both the TIMI risk score and the GRACE risk score were predictive of major outcome events and support the idea that can be applied in stratification of patients with acute myocardial infarction.

Rezumat

Evidențierea pacienților cu risc crescut de evenimente cardiace este standardul optimizat în managementul pacienților cu infarct miocardic acut. Cunoscutele scoruri de risc GRACE și TIMI au fost potențiale în predicția evenimentelor cardiace majore și susțin ideea că pot fi utilizate pentru stratificarea pacienților cu IMA.

Actualitate

Infarctul miocardic acut (IMA) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică cu o mortalitate de 28,1% estimată în 2009 în IMSP SCM *Sfânta Treime* și tendință de creștere (24,5%) comparativ cu anul precedent. Majoritatea deceselor în infarctul miocardic revine în primele ore de la debut. Reducerea recurenței evenimentelor cardiace este un deziderat crucial pentru prevenirea decesului cardiovascular și îmbunătățirea pronosticului pacienților cu infarct miocardic.

Stratificarea precoce a riscului de evenimente cardiace are un rol important în managementul optimal al pacienților cu IMA, care reprezintă o populație heterogenă cu pronostic variabil, recent și la distanță. În ultimele decenii au fost propuse o mulțime de scoruri de risc pentru a preveni decesul cardiovascular: Ghidurile Societății Europene de Cardiologie sugerează o mulțime de scoruri de risc acut și cronic pentru pacienții IMA [1,2]. Scorurile PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb-IIIa in Unstable angina Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) au derivat din studii clinice populaționale și registrul internațional GRACE (Global Registry of Acute Cardiac Events) [3]. Deși au fost validate, nu este clar, dacă aplicarea acestor scoruri poate ameliora evaluarea riscului în practica clinică de rutină.