

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Beneficiile educației terapeutice în controlul factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

---

Doctorand **Ramona Maria Ștefan**

---

Conducător de doctorat **Prof. dr. Nicolae Hâncu**

---



# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	13
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Impactul actual al diabetului zaharat</b>	17
1.1. Epidemiologia diabetului zaharat	17
1.2. Diabetul zaharat de tip 2- Considerații generale	18
1.2.1. Factori etiologici ai diabetului zaharat de tip 2	18
1.2.2. Complicații în diabetul zaharat de tip 2	20
<b>2. Boala cardiovasculară la pacienții cu diabet zaharat de tip 2</b>	23
2.1. Factori de risc cardiovascular	23
2.1.1. Mecanisme implicate în disfuncțiile vasculare	23
2.1.2. Factori de risc cardiovascular modificabili	26
2.1.2.1. Obezitatea	26
2.1.2.2. Activitatea fizică	26
2.1.2.3. Fumatul	27
2.1.2.4. Tensiunea arterială	28
2.1.2.5. Dislipidemia	29
2.1.2.6. Controlul glicemic	30
2.1.3. Factori de risc cardiovascular nemodificabili	31
2.1.3.1. Vârsta, sexul	31
2.1.3.2. Etnicitatea	31
2.1.3.2. Factorul genetic	31
<b>3. Managementul terapeutic al complicațiilor cardiovasculare în diabetul zaharat de tip 2</b>	33
3.1. Farmacoterapia multifactorială la pacienții cu diabet zaharat de tip 2	33
3.2. Terapia comportamentală la pacienții cu diabet zaharat de tip 2	37
3.2.1. Educația terapeutică a pacienților cu diabet zaharat de tip 2	38
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	43
<b>2. Metodologie generală</b>	43
<b>3. Studiul 1 – Evaluarea efectului timpuriu al terapiei multifactoriale intensive asupra riscului cardiovascular la pacienții nou diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2</b>	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	46
3.3. Material și metodă	47

3.4. Rezultate	51
3.5. Discuții	59
3.6. Concluzii	61
<b>4. Studiul 2 – Evaluarea comparativă a evoluției factorilor de risc cardiovascular modificabili la pacienții nou diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2 în urma aplicării terapiei intensive asociate și terapiei convenționale</b>	63
4.1. Introducere	63
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	64
4.3. Material și metodă	65
4.4. Rezultate	69
4.5. Discuții	78
4.6. Concluzii	81
<b>5. Studiul 3 – Evaluarea comparativă a riscului cardiovascular la pacienții nou diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2 în urma aplicării terapiei intensive asociate și a terapiei convenționale pe o perioadă de 1 an de la diagnostic</b>	83
5.1. Introducere	83
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	84
5.3. Material și metodă	85
5.4. Rezultate	88
5.5. Discuții	96
5.6. Concluzii	99
<b>6. Concluzii generale</b>	101
<b>7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	103
<b>REFERINȚE</b>	105
<b>ANEXE</b>	119

**Cuvinte cheie:** diabet zaharat de tip 2, pacienți nou-diagnosticați, factori de risc cardiovascular, risc de boală cardiacă coronariană, risc de atac vascular cerebral, scorul UKPDS, predictorii ai riscului cardiovascular

**Referințe:** 202

# Introducere

Diabetul reprezintă o problemă cu impact major asupra sănătății publice în întreaga lume. Prevalența globală a diabetului zaharat (DZ) este în continuă creștere ca urmare a modificării stilului de viață, urbanizării și îmbătrânirii populației.

În România, conform publicației IDF 2013, prevalența DZ de tip 2 la adulți cu vârsta cuprinsă între 20–79 ani a fost de 5.14%. Ulterior, studiul PREDATORR desfășurat la nivel național în 2013–2014 de către Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice în colaborare cu Societatea Română de Nefrologie a arătat că în rândul populației din categoria de vârstă 20–79 ani, prevalența diabetului este de  $11.6 \pm 1.43\%$ , iar prevalența prediabetului este de  $18.4\% \pm 1.96\%$ .

După cum se cunoaște, există un dezechilibru semnificativ între prevalența DZ de tip 1 și DZ de tip 2, aproximativ 90% din populație fiind diagnosticată cu DZ de tip 2. Această boală este frecvent asociată cu complicații grave, cum ar fi cele microvasculare și macrovasculare: retinopatia, nefropatia, neuropatia și multiple boli cardiovasculare. Aceste complicații sunt asociate cu o morbiditate și mortalitate crescută, cu probleme economice majore, precum și cu scăderea accentuată a calității vieții pacienților.

În prezent, s-a demonstrat că un control glicemic eficient reduce riscul apariției complicațiilor microvasculare și macrovasculare. Cu toate acestea, diverse studii clinice efectuate pe scară largă, cum ar fi ACCORD, ADVANCE și VADT nu au reușit să demonstreze că un control glicemic bun ar putea reduce incidența complicațiilor cardiovasculare. Una din explicațiile posibile este că în aceste studii au fost înrolați pacienți cu DZ de tip 2 de lungă durată și s-a observat că expunerea cronică la hiperglicemie ar putea provoca o memorie metabolică negativă. Memoria metabolică este un fenomen care are la bază principiul că normalizarea timpurie a glicemiei este capabilă să întrerupă procesele patologice induse de hiperglicemie (creșterea stresului oxidativ și glicarea proteinelor și lipidelor celulare). Studiul clinic UKPDS a avut ca scop reducerea riscului complicațiilor vasculare la pacienții nou diagnosticați cu DZ de tip 2. Evoluția bolii a fost urmărită pe o perioadă de 10 ani și s-a demonstrat că un control glicemic intensiv a redus semnificativ riscul complicațiilor microvasculare, însă nu a avut nici un impact asupra riscului apariției complicațiilor macrovasculare.

Pentru a depăși această provocare, s-a realizat studiul clinic STENO-2 în Danemarca, al cărui obiectiv principal a fost evaluarea efectului aplicării terapiei multifactoriale intensive la pacienți cu DZ de tip 2 și microalbuminurie. Acest studiu a arătat că intervenția multifactorială intensivă a dus la scăderea cu aproximativ 50% a riscului apariției complicațiilor cardiovasculare și a deceselor datorate acestora după o perioadă de monitorizare de 7.8 ani.

# Contribuția personală

## Studiu 1. Evaluare efectului timpuriu al terapiei multifactoriale intensive asupra riscului cardiovascular la pacienții nou diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2

**Ipoteza de lucru.** Evaluarea efectului farmacoterapiei multifactoriale asociate cu optimizarea stilului de viață asupra factorilor de risc cardiovascular modificabili și evaluarea riscului de boală cardiacă coronariană (BCC) și accident vascular cerebral (AVC) la pacienții nou diagnosticați cu DZ de tip 2 în România, la un an post-diagnostic.

**Materiale și metodă.** Am efectuat un studiu observațional, prospectiv, care a inclus analiza descriptivă a datelor provenite de la 69 pacienți nou-diagnosticați cu DZ de tip 2 în cadrul spitalului privat "Regina Maria" (grupul Intensiv). Pacienții au urmat farmacoterapie multifactorială (controlul glicemic, lipidic și al tensiunii arteriale) și terapie educațională intensivă. Diagnosticul DZ de tip 2 s-a efectuat pe baza criteriilor definite de către IDF 2009. Programul de educație terapeutică și monitorizare a factorilor de risc cardiovascular s-a desfășurat individual la 0, 1, 3, 6 și 12 luni post-diagnostic. Au fost analizați parametri antropometrici: înălțimea și greutatea corporală, IMC (calculat prin formula:  $\text{Greutatea (kg)} / \text{Înălțimea}^2 \text{ (m)}$ ), circumferința abdominală și analiza compoziției corporeale (cu aparatul InBody 720, Biospace, Korea). S-a înregistrat aria grăsimii viscerale (AGV), procentul de grăsime corporală (PGC), masa musculară scheletică (MMS) și masa grăsimii corporale (MGC), tensiunea arterială (TA) sistolică și diastolică, precum și parametri biochimici: glicemia, hemoglobina glicozilată (HbA1c), colesterolul total, trigliceride (TG), HDL-C, nonHDL-C și LDL-C. Determinările biochimice au fost efectuate cu analizatorul automat Cobas Integra 400 Plus, Roche.

Riscul de boală cardiovasculară (BCV) a fost calculat utilizând modelul UKPDS, înainte și la 1 an post-diagnostic.

Datele înregistrate au fost prelucrate statistic utilizându-se soft-ul SPSS pentru Windows versiunea 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Analiza statistică descriptivă s-a realizat prin compararea rezultatelor obținute în perioadele succesive de timp. Valorile p au fost considerate semnificative statistic dacă  $p \leq 0.05$ .

### Rezultate

**Caracteristicile demografice ale populației studiate.** În studiu au fost incluși 69 pacienți nou diagnosticați cu DZ de tip 2. Vârsta medie la diagnostic a fost de 53.61 ani. Numărul bărbaților a fost de 3 ori mai mare decât numărul femeilor, iar procentul pacienților din mediul urban a fost mai mare decât al celor din mediul rural.

**Indicații terapeutice și evoluția diabetului zaharat de tip 2.** Terapia antidiabetică cea mai frecvent utilizată a fost pe bază de biguanide ( $\geq 91.3\%$  pacienți la fiecare vizită), fiind urmată de sulphonyluree (între 13%-26.1%) și DPP-4 inhibitori (între 10.1%-21.7%). Aceasta a fost completată terapie antihipertensivă, incluzând diuretice (20.3% pacienți la vizita 1, și 15.9% pacienți la vizita 5), inhibitori ai enzimei

de conversie a angiotensinei (43.5% și respectiv 39.1% pacienți), blocanți ai receptorilor angiotensinei (8.7% și respectiv 10.1% pacienți), blocante ale canalelor de calciu (20.3% și respectiv și 14.5% pacienți), beta-blocante (31.9% și respectiv 30.4% pacienți). Tratamentul antiplachetar a fost recomandat la 72.5% pacienți, iar tratamentul dislipidemieii a fost recomandat 73.9% pacienți (statina) și 37.0% pacienți (fibrat).

Screening-ul complicațiilor cronice a evidențiat prezența polineuropatiei diabetice la 8 (11.6%) pacienți și retinopatie diabetică la 2 (2.9%) pacienți.

**Evoluția diabetului zaharat de tip 2.** La un an post-diagnostic (vizita 5), s-a înregistrat o scădere a majorității parametrilor studiați. Testul Friedman a evidențiat o scădere semnificativă statistic a greutateii corporale și IMC de la vizita 1 (97.10 kg și 32.86 kg/m<sup>2</sup>, respectiv) la vizita 5 (87.87 kg și 30.02 kg/m<sup>2</sup>, respectiv). Rezultate similare au fost obținute pentru măsurătorilor compoziției corporale: circumferința abdominală a scăzut semnificativ de la 111.99 cm la vizita 1 până la 103.52 cm la vizita 5, PGC a scăzut de la 36.64% la 28.57 ± 13.18 % la vizita 5, AGV de la 178.48 cm<sup>2</sup> la 140.77 cm<sup>2</sup>, iar MGC de la 36.64 kg până la 28.57 kg. Pentru MMS, nu s-a observat o diferență semnificativă între valorile inițiale (34.51 kg) și cele de la finalul studiului (34.08 kg). Valorile TA sistolice și diastolice au prezentat a scădere semnificativă statistic de la vizita 1 (141.06 mmHg și 87.57 mmHg, respectiv) la vizita 5 (103.52 mmHg și 82.74 mmHg, respectiv). La parametri biochimici, s-a înregistrat o scădere semnificativă statistic a HbA1c (de la 08.11% la vizita 1, până la 5.99% la vizita 5), a colesterolului total (de la 221.84 mg/dl la vizita 1, până la 165.83 mg/dl la vizita 5), a nonHDL-C (de la 174.42 mg/dl la vizita 1, până la 117.56 mg/dl la vizita 5), a TG (de la 263.80 mg/dl la vizita 1, până la 123.92 mg/dl la vizita 5) și a raportului TG/HDL-C (de la 5.54 la vizita 1, până la 3.05 la vizita 5). Valorile HDL-C, au înregistrat o creștere semnificativă, și anume, de la 42.76 mg/dl (vizita 1) până la 49.17 mg/dl (vizita 5). Testul modelului linear general a evidențiat o scădere semnificativă a valorilor glicemiei (de la 174.25 mg/dl la vizita 1, până la 106.65 la vizita 5), LDL-C (de la 132.88 mg/dl la vizita 1, până la 94.78 mg/dl la vizita 5).

**Analiza riscului apariției bolilor cardiovasculare.** Riscul de apariție al BCV a fost calculat utilizând metoda UKPDS. Compararea valorilor obținute prin intermediul testului Wilcoxon Signed Ranks a indicat o scădere semnificativă statistic a riscului de apariție a BCC și BCC fatale la 12 luni după inițierea terapiei intensive, valoarea medie înregistrată fiind de 9.74 și respectiv 4.84, comparativ cu cea înregistrată inițial: 19.66 și respectiv 11.10. O tendință similară a fost observată și pentru valorile riscului AVC și AVC fatal; la finalul studiului, valorile riscului au fost 8.30 și respectiv 1.04, fiind semnificativ reduse față de valorile înregistrate în luna 0 (7.89 și respectiv 1.38).

**Concluzii.** Instituirea timpurie a terapiei asociate intensive la pacienții cu DZ de tip 2 a determinat reducerea semnificativă a factorilor de risc modificabili implicați în apariția BCV la un an după diagnostic. Totodată, a dus la reducerea riscului de apariție a BCC și AVC fatale și non-fatale. Prin urmare, recomandăm medicilor practicieni asocierea tratamentului DZ de tip 2 cu farmacoterapia țintită a factorilor de risc cardiovasculari modificabili și responsabilizarea pacienților în vederea adoptării unui stil de viață echilibrat, încă de la debutul timpuriu al bolii.

## **Studiu 2. Evaluarea comparativă a evoluției factorilor de risc cardiovascular modificabili la pacienții nou diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2 în urma aplicării terapiei intensive asociate și a terapiei convenționale**

**Ipoteza de lucru.** Evaluarea efectului terapiei intensive asociate (farmacoterapie multifactorială și educație terapeutică) comparativ cu terapia convențională asupra factorilor de risc cardiovasculari modificabili la pacienții cu DZ de tip 2 nou diagnosticat, prin monitorizarea evoluției parametrilor antropometrici, biochimici și TA și analiza lor comparativă pe durata unui an post-diagnostic.

**Material și metode.** Am efectuat un studiu observațional, prospectiv, care a inclus analiza datelor provenite de la 138 pacienți nou diagnosticați cu DZ de tip 2. Dintre aceștia, 69 au fost diagnosticați și supuși farmacoterapiei multifactoriale și terapiei educaționale intensive în cadrul spitalului privat "Regina Maria" (grupul Intensiv, descris în capitolul anterior), iar restul pacienților au urmat tratament convențional (grupul Control) în spitalul public „Spitalul Județean de Urgență Bistrița-Năsăud”. Consecutiv analizei descriptive preliminare a datelor grupului Intensiv (detaliate în capitolul anterior), în acest studiu, datele obținute au fost analizate în comparație cu datele provenite de la grupul Control. În ambele locații, diagnosticul DZ de tip 2 s-a efectuat pe baza criteriilor definite de către IDF 2009. Programul de educație terapeutică și monitorizare a factorilor de risc modificabili la grupul Intensiv este detaliat în capitolul anterior, iar la grupul Control s-a desfășurat la 0, 6 și 12 luni. La grupul Intensiv, durata unei vizite a fost de 50 minute, și a inclus detalierea noțiunilor specifice fiecărui factor de risc cardiovascular și importanței acestuia în prevenirea BCV. La grupul Control, educația terapeutică detaliată a fost efectuată în momentul diagnosticului, iar vizitele ulterioare au vizat monitorizarea parametrilor antropometrici, biochimici și TA și s-au reluat discuțiile referitoare la stilul de viață în limita timpului acordat fiecărei consultații (20 minute). Metodele de evaluare a factorilor de risc cardiovascular sunt descrise în capitolul anterior. Datele înregistrate au fost prelucrate statistic utilizându-se soft-ul SPSS pentru Windows versiunea 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Rezultatele obținute au fost analizate comparativ între grupul Intensiv și grupul Control. Valorile p au fost considerate semnificative statistic dacă  $p \leq 0.05$ .

### **Rezultate**

**Caracteristicile demografice ale populației luate în studiu.** În studiu au fost incluși un număr total de 138 pacienți nou diagnosticați cu DZ de tip 2, dintre care 69 în grupul Intensiv și 69 în grupul Control. Vârsta medie în momentul diagnosticului a fost de 57.02 ani.

**Indicații terapeutice în diabetului zaharat de tip 2.** Farmacoterapia multifactorială a fost recomandată individual, în funcție de modificările parametrilor studiați. Pe parcursul studiului s-au observat modificări semnificative statistic ale procentelor de pacienți care au primit terapie multifactorială pe bază de sulfoniluree, inhibitori ai DPP-4, sartani și blocante ale canalelor de calciu.



***Evoluția factorilor de risc cardiovascular modificabili pe parcursul a 1 an de monitorizare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.*** La finalul studiului, compararea rezultatelor obținute la grupul grupul Intensiv vs. grupul Control a evidențiat: valorilor IMC nu au prezentat o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri (29.40 vs. 31.25 kg/m<sup>2</sup>). Circumferință taliei a fost semnificativ mai redusă la grupul Intensiv (103.52 cm) vs. control (107.23 cm). Glicemia a atins valori optime în ambele grupuri, iar diferența a fost semnificativă statistic între grupul Intensiv (107.00 mg/dl) și grupul control (117.00 mg/dl). Deasemenea, s-a înregistrat o diferență semnificativă între grupul Intensiv vs. grupul Control pentru: HbA1c (5.98% vs. 6.59%), colesterol total (160.00 vs. 195.00 mg/dl), trigliceride (126.00 vs. 154.50 mg/dl), LDL-C (94.78 vs. 120.99), nonLDL-C (112.00 vs. 148.00) și HDL-C (49.17 vs. 44.71 mg/dl). TA sistolică a prezentat valori mai mici în grupul Intensiv (126.39 mm Hg) comparativ cu controlul (145.67 mm Hg), deși un procent mai mare de pacienți din grupul Control au folosit medicație antihipertensivă. Scorul Reaven (TG/HDL-C) a fost <3 numai în cazul grupului Intensiv, iar diferența dintre cele 2 grupuri a fost semnificativă statistic (grup Intensiv: 2.66 vs. grup Control: 3.62).

**Concluzii.** Farmacoterapia multifactorială asociată cu modificările stilului de viață a determinat îmbunătățirea semnificativă a factorilor de risc cardiovascular comparativ cu grupul supus terapiei convenționale. Rezultatele obținute indică importanța managementului terapeutic intensiv al factorilor de risc cardiovascular modificabili, precum și importanța aplicării timpurii a intervențiilor terapeutice, în vederea menținerii sub control strict a factorilor de risc cardiovascular la pacienții diabetici.

### **Studiu 3. Evaluarea comparativă a riscului cardiovascular la pacienții nou diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2 în urma aplicării terapiei intensive asociate și a terapiei convenționale pe o perioadă de 1 an de la diagnostic**

**Ipoteza de lucru.** Evaluarea riscului cardiovascular în urma farmacoterapiei multifactoriale și managementului strict al stilului de viață comparativ cu terapia convențională la pacienții nou diagnosticați cu DZ de tip 2 în România. Obiective: calcularea riscului BCC fatală și non-fatală, și AVC fatal și non-fatal, evaluarea comparativă între cele 2 grupuri a riscului BCV în momentul diagnosticului DZ de tip 2 și la 1 an post-diagnostic și identificarea factorilor de risc cardiovascular cu rol de predictorii.

**Material și metodă.** Riscul BCV a fost calculat înainte și la 1 an după instituirea terapiei multifactoriale și educației terapeutice (grupul Intensiv) și a terapiei convenționale (grupul Control). Calcularea BCV a fost efectuată utilizând modelul UKPDS. S-a calculat riscul BCC fatale/non-fatale și riscul AVC fatal/non-fatal.

Analizele statistice au fost efectuate utilizând soft-ul SPSS pentru Windows versiunea 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Pentru a compara gradul de reducere a riscului BCV între cele două grupuri, a fost calculat Delta risc, utilizând următoarea formulă: Delta risc = Riscul în 12 luni – Riscul în luna 0. Rezultatele obținute pentru Delta risc au fost comparate între grupuri utilizând testul „Independent Samples Mann-

Whitney U test”. Deoarece în momentul diagnosticului majoritatea caracteristicilor demografice ale celor două grupuri au fost semnificative statistic, s-a utilizat modelul statistic linear general pentru a evalua Delta riscul din luna 12 ajustat în funcție de Delta risc din luna 0. Pentru identificarea factorilor de risc care au contribuit la modificarea riscului cardiovascular în luna 12 comparativ cu luna 0, a fost utilizat modelul statistic “Multivariate Linear Regression Model”. Factorii incluși în analiză ca și predictorii au fost următorii: grup, sex, mediu, IMC, circumferința taliei, TG, LDL-C și riscul BCV în luna 0. Pentru toate testele efectuate, valoarea lui p a fost considerată semnificativă statistic dacă  $<0.05$ .

## **Rezultate**

**Evaluarea riscului cardiovascular.** În luna 0, între grupul Intensiv și grupul Control nu a fost înregistrată o diferență semnificativă statistic a riscului BCC (14.85% vs. 19.00%, respectiv) și BCC fatal (6.85% vs. 11.45%, respectiv), în timp ce în luna 12 riscurile au fost semnificativ mai reduse la Grupul Intensiv comparativ cu controlul (BCC: 7.5% vs. 17.95%; BCC fatal: 3.1% vs. 10.3%). În ceea ce privește riscurile AVC și AVC fatal, diferența între grupuri a fost semnificativă în luna 0, fiind mai mică în Grupul Intensiv. Pentru a depăși acest neajuns care are fi putut afecta analizele ulterioare am ajustat riscurile calculate în luna 12 în funcție de valorile de bază. Acest lucru ne-a permis compararea riscurilor și excluderea valorilor fals inferioare în grupul Intensiv. După ajustarea pentru valorile de referință ale BCC fatal (grup Intensiv: 4.55, grup Control: 7.53), AVC (grup Intensiv: 3.73, grup Control: 6.49) și AVC fatal (grup Intensiv: 0.45, grup Control: 0.86), riscurile calculate în luna 12 au rămas semnificativ mai reduse la grupul Intensiv comparativ cu grupul Control. Diferența dintre riscul BCC dintre cele două grupuri nu a mai fost semnificativă (grup Intensiv 10.28, grup Control: 12.70).

Gradul de scădere al riscurilor (risc estimat la 12 luni minus risc estimat în luna 0) a fost semnificativ mai mare la grupul Intensiv comparativ cu grupul Control numai pentru BCC (grup Intensiv: -9.9, grup Control: - 6,5). Pentru riscul BCC fatal (grup Intensiv: -3.2, grup Control: -3.15) și riscul AVC (grup Intensiv: -0.30, grup Control: 0.10), deși scăderea riscurilor calculate a fost mai mare în grupul Intensiv comparativ cu grupul Control, acestea nu au atins o semnificație statistică. O scădere similară a riscurii AVC fatal a fost observată în ambele grupuri (grup Intensiv: - 0,10, grup Control: -0.10).

**Predictori ai riscului cardiovascular.** Pentru riscul BCC au fost identificați ca și predictorii grupul de studiu, valoarea LDL-C din luna 0 și riscul BCC din luna 0; pentru BCC fatal, predictorii au fost grupul de studiu și riscul BCC fatal din luna 0; pentru AVC predictorii au fost: grupul de studiu și riscul AVC din luna 0; pentru AVC fatal, predictorii au fost grupul de studiu și riscul AVC fatal din luna 0.

**Concluzii.** În studiul de față, am arătat că asocierea farmacoterapiei multifactoriale cu intervențiile stricte asupra stilului de viață (obiceiurile alimentare, activitatea fizică și educația continuă a pacientului) pe durata unei perioade de monitorizare de 1 an a determinat reducerea cu aproximativ 50% a riscului BCC și BCC fatal, și a riscului AVC și AVC fatal la pacienții nou diagnosticați cu DZ de tip 2.

Analiza predictorilor care ar fi putut contribui la reducerea riscului BCV a arătat că pentru toate riscurile calculate, grupul de studiu și riscul calculat inițial au avut o semnificație statistică pentru estimarea riscului BCV la 12 luni după inițierea terapiei.

Mai mult, am arătat că acest tip de intervenție intensivă este fezabilă în practica de zi cu zi nu numai în studiile clinice, fără a reprezenta o extindere a sarcinilor cadrelor medicale sau a pacienților. Ar fi necesar doar rechemarea pacienților la 1 lună și 3 luni din momentul diagnosticului în plus față de 6 și 12 luni (momentul chemării la control în practica curentă), precum și extinderea cu aproximativ 30 minute a fiecărei ședințe din cadrul vizitelor medicale pentru a acorda mai mult timp terapiei educaționale.

## **Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

La nivel național, lucrarea de față aduce un aport științific deosebit prin detalierea unei metode de abordare a pacienților nou diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2 care ar putea îmbunătăți semnificativ calitatea vieții pacienților în România, printr-un efort minim din partea medicilor practicieni și a pacienților. Descrierea detaliată a pașilor parcurși de către cadrul medical împreună cu pacientul pe parcursul unui an de la diagnosticul bolii, care cuprinde momentele accesului la serviciile medicale, analizele efectuate și monitorizarea riscului cardiovascular, precum și abordarea pacientului în vederea controlului stresului afectiv, problemelor comportamentale și educarea pacientului în vederea responsabilizării și auto-controlului individual pe termen lung ar putea constitui o metodă ușor de implementat în practica medicală curentă.

La nivel internațional, lucrarea de față aduce un aport științific important prin sugerarea unui protocol terapeutic care duce la reducerea semnificativă a riscului de apariție a bolilor cardiace coronariene și atacului vascular cerebral la pacienții nou-diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, pe parcursul unui an de la diagnostic.



SYNOPSIS OF PHD THESIS

# The benefits of therapeutic education in the control of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes

---

PhD Student **Ramona Maria Ștefan**

---

Coordinator **Prof. MD. Nicolae Hâncu**

---



# Table of content

<b>INTRODUCTION</b>	13
<b>STATE OF ART</b>	
<b>1. Type 2 diabetes global impact</b>	17
1.1. Diabetes epidemiology	17
1.2. Type 2 diabetes – Generalities	18
1.2.1. Etiology of type 2 diabetes	18
1.2.2. Complications of type 2 diabetes	20
<b>2. Cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes</b>	23
2.1. Cardiovascular disease risk factors	23
2.1.1. Mechanism of vascular dysfunction	23
2.1.2. Modifiable cardiovascular risk factors	26
2.1.2.1. Obesity	26
2.1.2.2. Physical activity	26
2.1.2.3. Smoking	27
2.1.2.4. Blood pressure	28
2.1.2.5. Dislipidemia	29
2.1.2.6. Glycemic control	30
2.1.3. Non-modifiable cardiovascular risk factors	31
2.1.3.1. Age, gender	31
2.1.3.2. Race	31
2.1.3.2. Genetics	31
<b>3. Therapeutic management of cardiovascular complications in type 2 diabetes</b>	33
3.1. Multifactorial pharmacotherapy in patients with type 2 diabetes	33
3.2. Behavioral interventions in patients with type 2 diabetes	37
3.2.1. Therapeutic education in patients with type 2 diabetes	38
<b>PERSONAL RESEARCH</b>	
<b>1. Primary objectives/endpoints</b>	43
<b>2. General methodology</b>	43
<b>3. Study 1 – Effect of the early intensive multifactorial therapy on the cardiovascular risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes</b>	45
3.1. Introduction	45
3.2. Aims/endpoints	46
3.3. Material and methods	47
3.4. Results	51

3.5. Discussions	59
3.6. Conclusions	61
<b>4. Study 2 – Comparative assessment of modifiable cardiovascular risk factors’ evolution following intensive and conventional therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes</b>	63
4.1. Introduction	63
4.2. Aims/endpoints	64
4.3. Material and methods	65
4.4. Results	69
4.5. Discussions	78
4.6. Conclusions	81
<b>5. Study 3 – Comparative assessment of cardiovascular risk after intensive and conventional therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes at 1 year after diagnosis</b>	83
5.1. Introduction	83
5.2. Aims/endpoints	84
5.3. Material and methods	85
5.4. Results	88
5.5. Discussions	96
5.6. Conclusions	99
<b>6. General conclusions</b>	101
<b>7. Novelty of the current research</b>	103
<b>REFERENCES</b>	105
<b>APPENDIX</b>	119

**Key words:** type 2 diabetes, newly diagnosed patients, cardiovascular risk factors, coronary heart disease risk, stroke, UKPDS score, predictors of cardiovascular risk

**References:** 202

# Introduction

Diabetes is a major public health problem worldwide. Type 2 diabetes prevalence (T2D) is increasing due to lifestyle changes, urbanization and population aging.

In Romania, most recent IDF estimates (2013) indicate a prevalence of 5.14% of T2D in the population aged 20–79 years. A national study PREDATORR, conducted during 2013–2014 time period by the Romanian Society of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases in collaboration with the Romanian Society of Nephrology showed a prevalence of  $11.6 \pm 1.43\%$  of T2D for the 20–79 years age category, and a prevalence of  $18.4\% \pm 1.96\%$  of prediabetes.

A significant imbalance between the prevalence of type 1 and type 2 diabetes was demonstrated. Around 90% of the diabetic population is diagnosed with T2D. This disease is commonly associated with severe complications such as microvascular and macrovascular diseases (e.g. retinopathy, neuropathy, multiple cardiovascular diseases, etc). These complications are leading to increased morbidity and mortality, decreased quality of life and major economic issues.

Up to date, it has been shown that glycemic control can decrease microvascular complications occurrence. However, ACCORD, ADVANCE and VADT trials were not able to show that glycemic control may decrease cardiovascular complications in patients with T2D. These outcomes may have been due to enrollment of patients with long-term duration of T2D. It was also noticed that long-term exposure to hyperglycemia may cause a negative metabolic memory. This phenomenon suggests that early glycemia normalization may stop the pathological processes related to hyperglycaemia that lead to increased oxidative stress and glycation of cellular lipids and proteins. Metabolic memory is a recently described phenomenon, and large randomized trials suggest that early intensive glycaemic control decreased diabetic complications.

The UKPDS study aimed to reduce the cardiovascular complications in patients newly diagnosed with T2D. After a 10 year follow-up period, it has been demonstrated that intensive glycemic control significantly reduced the risk of microvascular complications. No improvement of macrovascular complications risk was observed. Furthermore, STENO-2 trial, that enrolled patients with T2D and microalbuminuria, focused its research on intensive multi-factorial therapy. After a 7.8 year follow-up period demonstrated that intensive interventions decreased the cardiovascular complications risk and death by 50%.



# Personal research

## **Study 1. Effect of the early intensive multifactorial therapy on the cardiovascular risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes**

**Aims.** To assess the effect of early intensive multi-factorial treatment associated with lifestyle management on modifiable cardiovascular risk factors and to evaluate coronary heart disease (CHD) and stroke risk in patients newly diagnosed with T2D during 1 year follow-up period.

**Material and methods.** We conducted an observational, prospective study. Data from 69 subjects (Intensive group) with newly diagnosed T2D (at “Regina Maria” Private Practice) were collected and a descriptive analysis was carried out. T2D was diagnosed based on IDF 2009 criteria. Multi-factorial treatment (glycemic, lipidic and blood pressure control) associated with intensive therapeutic patient education was performed. Therapeutic education and cardiovascular risk factor evaluation was done individually at study months 0, 1, 3, 6 and 12. The following anthropometric parameters were recorded: body height and weight, body mass index (BMI) calculated by formula: [weight (kg)/height<sup>2</sup> (m)]. Body composition measurements were done by the bioelectrical impedance analysis (InBody 720, Biospace, Korea). Waist circumference, visceral fat area (VFA), percentage of body fat (PBF), skeletal muscle mass (SMM) and body fat mass (BFM) were recorded. Systolic and diastolic blood pressure, and blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), nonHDL-C were recorded. Reaven score was calculated using the formula TG/HDL. The biochemical parameters were determined by a fully automated analyzer (Cobas Integra 400 Plus, Roche).

The cardiovascular disease risk was calculated by the UKPDS Risk Engine before and 1 year after T2D diagnosis.

Statistical analyses were performed using the SPSS software for Windows version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The descriptive analysis compared the data collected at successive timepoints. P-value was considered statistically significant if  $p \leq 0.05$ .

### **Results**

**Demographic characteristics.** A total number of 69 patients newly diagnosed with T2D were included in the analysis. The mean age at diagnosis was 53.61 years. The number of men was 3-times higher than women and a higher percentage of patients originated from urban area than from rural area.

**Type 2 Diabetes therapeutic indications and monitoring.** The most frequently antidiabetic treatment was biguanides (for  $\geq 91.3\%$  patients at each visit), sulfonylureas (ranged between 13%-26.1% at study visits) and DPP-4 inhibitors (ranged between 10.1%-21.7%). In addition, patients received antihypertensive treatment, including diuretics (20.3% patients at visit 1, and 15.9% at visit 5), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) (43.5% patients at visit 1, and 39.1%

at visit 5), angiotensin receptor blockers (8.7% patients at visit 1, and 10.1% at visit 5), calcium channel blockers (20.3% patients at visit 1, and 14.5% at visit 5), beta-blockers (31.9% patients at visit 1, and 30.4% at visit 5). Around 72.5% patients were on antiplatelet treatment, and 73.9% and 37% on dyslipidemia treatment, including statin and fibrate, respectively.

Diabetic polyneuropathy and retinopathy were recorded as complications in 8 (11.6%) and 2 (2.9%) patients throughout the end.

**Evolution of type 2 diabetes.** One year post-diagnosis (visit 5), the majority of the cardiovascular risk factors were significantly improved.

Friedman's test showed a statistically significant decrease of body weight and BMI at visit 5 (87.87 kg and 30.02 kg/m<sup>2</sup>, respectively) compared to visit 1 (97.10 kg and 32.86 kg/m<sup>2</sup>, respectively). Similar results were obtained for body composition measurements: waist circumference significantly decreased from 111.99 cm (visit 1) to 103.52 cm (visit 5), BFM decreased from 36.64 kg to 28.57 kg, and VFA decreased from 178.48 cm<sup>2</sup> to 140.77 cm<sup>2</sup>, respectively. Systolic and diastolic blood pressure significantly decreased from visit 1 (141.06 mmHg and 87.57 mmHg, respectively) to visit 5 (103.52 mmHg and 82.74 mmHg, respectively). Regarding the biochemical parameters, it was recorded a statistically significant decrease of HbA1c (from 08.11% at visit 1 to 5.99% at visit 5), total cholesterol (from 221.84 mg/dl to 165.83 mg/dl, respectively), nonHDL-C (from 174.42 mg/dl to 117.56 mg/dl, respectively), triglycerides (from 263.80 mg/dl to 123.92 mg/dl, respectively), TG/HDL-C (from 5.54 to 3.05, respectively), and a statistically significant increase of HDL-C from 42.76 mg/dl (visit 1) up to 49.17 mg/dl (visit 5). The General Linear Model analysis showed a significant decrease overtime of blood sugar (from 174.25 mg/dl at visit 1 to 106.65 mg/dl at visit 5), LDL-C (from 132.88 mg/dl to 94.78 mg/dl, respectively) and PBF (from 36.64% to 28.57%, respectively). The SMM values were comparable at different time points.

**Cardiovascular disease risk analysis.** The cardiovascular risk was calculated using UKPDS engine. Wilcoxon Signed Ranks Test indicated a statistically significant decrease of the CHD and fatal CHD risks at visit 5 (mean value: 9.74 and 4.84, respectively) compared to visit 1 (mean value: 19.66 and 11.10, respectively). Similar trend was observed in the risk of stroke and fatal stroke; the mean value at visit 5 (8.30 and 1.04, respectively) was statistically significant decreased compared to the mean value at visit 1 (7.89 and 1.38, respectively).

**Conclusions.** Early intervention based on multifactorial treatment associated with intensive lifestyle intervention in patients newly diagnosed with T2D led to a significant improvement of the majority of the cardiovascular risk factors together with the significant decrease of non-fatal/fatal CHD and stroke risk during the 1-year follow-up period. We encourage the healthcare professionals to recommend T2D treatment together with the treatment of multiple cardiovascular risk factors and lifestyle management early in the diabetes disease trajectory in order to prevent or postpone diabetes-related complications by reducing significantly the risk of cardiovascular diseases.

## **Study 2. Comparative assessment of modifiable cardiovascular risk factors' evolution following intensive and conventional therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes**

**Aims.** To assess the effect of intensive (multifactorial therapy and therapeutic education) and conventional therapy on the modifiable cardiovascular risk factors in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. Blood pressure, anthropometric and biochemical parameters were evaluated during 1 year follow-up period.

**Material and methods.** We conducted an observational, prospective cohort study, including data from 138 diabetic patients. Of these, 69 patients were diagnosed with T2D and followed-up at "Regina Maria" Private Practice as described in study 1 (Intensive group). The data from patients receiving conventional therapy (Control group) were collected from a public hospital, County Emergency Hospital Bistrița-Năsăud. The dataset of the Intensive group underwent a previous preliminary descriptive analysis (reported in study 1), and here we performed a comparative analysis between the two groups. In both locations, IDF 2009 criteria were used for T2DM diagnosis. The procedures applied to the Intensive group are detailed in Study 1. (50 minutes were allocated to each visit). In the Control group, therapeutic education was performed at diagnosis, and modifiable cardiovascular risk factor evaluation was done at study months 0, 6 and 12; therapeutic education at visits 6 and 12 was limited to 20 minutes/patient. Methods used for blood pressure, anthropometric and biochemical parameters assessment are detailed in study 1.

Statistical analyses were performed using the SPSS software for Windows version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A comparative analysis between Intensive and Control groups was performed. P-value was considered statistically significant if  $p \leq 0.05$ .

### **Results**

**Demographic characteristics.** Data from all 138 enrolled patients were included in the analysis (69 in the Intensive group and 69 in the Control group). The mean age at diagnosis was 57.02 years.

**Type 2 Diabetes therapeutic recommendations.** Multi-factorial pharmacotherapy was recommended individually depending on patient's needs. During the 1 year follow-up period, the overall/group analysis showed significant changes in the percentages of participants receiving sulphonylureas, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sartans, and calcium channel blockers medication in the Intensive group compared to the control.

**Modifiable cardiovascular risk factor evolution during the 1 year follow-up period.** Month 6 and 12 statistical analysis showed the improvement of the majority of the modifiable cardiovascular risk factors. One year post-diagnosis, the following results were recorded: BMI decreased overtime, but no statistically significant difference was recorded between the Intensive and control groups (29.40 vs. 31.25 kg/m<sup>2</sup>, respectively). Body waist was significantly reduced in the Intensive (103.52 cm) group compared to the Control group (107.23 cm). Blood sugar levels reached

optimal values in both groups, but even so the difference between them was statistically significant with a more visible improvement in the Intensive group (107.00 mg/dl) compared to control (117.00 mg/dl). In addition, a statistically significant difference was recorded for: HbA1c (5.98% in the Intensive group vs. 6.59% in the Control group), total cholesterol (160.00 vs. 195.00 mg/dl, respectively), triglycerides (126.00 vs. 154.50 mg/dl, respectively), LDL-C (94.78 vs. 120.99 mg/dl, respectively), nonLDL-C (112.00 vs. 148.00 mg/dl, respectively) and HDL-C (49.17 vs. 44.71 mg/dl, respectively). Systolic blood pressure was decreased in the Intensive group (126.39 mm Hg) compared to the Control (145.67 mm Hg) even if in the latter a higher number of patients received antihypertensive therapy. Reaven score (TG/HDL-C) was <3 in the Intensive group only, and the difference between groups was significant (Intensive group: 2.66 vs. Control group 3.62).

**Conclusions.** Multi-factorial pharmacotherapy associated with intensive lifestyle changes led to a significant improvement of the majority of the cardiovascular risk factors. These results suggest the importance of an appropriate early intensive therapeutic approach targeting all the modifiable cardiovascular risk factors in patients newly diagnosed with T2D.

### **Study 3. Comparative assessment of cardiovascular risk after intensive and conventional therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes at 1 year after diagnosis**

**Aims.** To assess the effect of multi-factorial pharmacotherapy associated with intensive lifestyle changes on the cardiovascular risk as compared to conventional therapy in patients with newly diagnosed T2D. Fatal and non-fatal coronary heart disease and stroke risks were calculated at diagnosis and after 1-year follow up period, and predictors related to CVD outcomes were identified.

**Material and methods.** CVD risks were calculated by UKPDS model. Fatal/non-fatal coronary heart disease, and fatal/non-fatal stroke risk were calculated in both Intensive and Control groups.

Statistical analyses were done by the SPSS software for Windows version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). In order to compare the level of CVD risk reduction between groups, Delta risk was calculated by the formula: calculated risk at 12 months minus calculated risk at month 0. Results were interpreted using the Independent Samples Mann-Whitney U Test. Because the demographic characteristics at diagnosis were not comparable between groups, the Univariate General Linear Model was used to evaluate the delta risk adjusted for risk at month 0. A Multivariate Linear Regression Model was used to predict which of the risk factors have contributed to CVD risk change at month 12. The following factors were included in the analysis as predictors: group, gender, living area, BMI, waist circumference, TG, LDL and CVD at month 0. For all tests p-value was considered statistically significant if  $\leq 0.05$ .

## Results

**Cardiovascular disease risk assessment.** At baseline no statistically significant difference was recorded between the Intensive and Control groups in terms of CHD (14.85% vs. 19.00%, respectively) and fatal CHD (6.85% vs. 11.45%, respectively) risks, while at month 12 the risks were significantly lower the Intensive group compared to the Control (CHD: 7.5% vs. 17.95%; fatal CHD: 3.1% vs. 10.3%). The stroke related risks were significantly lower at baseline in the Intensive care group. To overcome this, we adjusted the calculated risk at month 12 for the baseline values. This allowed us to compare the risks and to exclude the false lower values in the Intensive group. After adjustment for the baseline values the fatal CHD (Intensive group: 4.55, Control group: 7.53), stroke (Intensive group: 3.73, Control group: 6.49) and fatal stroke (Intensive group: 0.45, Control group: 0.86) risks at month 12 remained statistically significant lower in the Intensive group versus control. The difference between the CHD risks groups was no longer significant (Intensive group: 10.28, Control group: 12.70).

The level of risks' decreases (estimated risk at month 12 minus risk at month 0) was significantly higher in the Intensive group compared to the Control group only for CHD (Intensive group: -9.9, Control group: -6.5). For fatal CHD (Intensive group: -3.2, Control group: -3.15) and stroke (Intensive group: -0.30, Control group: 0.10), although the decrease in the calculated risks was higher in the Intensive group than in the Control group, no statistically significant difference was observed. Similar decreases in the fatal stroke risks were observed in both groups (Intensive group: -0.10, Control group: -0.10).

**Cardiovascular risk predictors.** For CHD, the following variables were identified as predictors at 12 months: the study group, LDL-C at month 0 and CHD risk at month 0; for fatal CHD, the study group and fatal CHD risk at month 0; for stroke: the study group and stroke risk at month 0; and for fatal stroke: the study group and the fatal stroke risk at month 0.

**Conclusions.** We showed that the multi-factorial pharmacotherapy associated with intensive lifestyle changes (dietary habits, physical activity and patient continuous education) during 1 year follow-up period is associated with approximately 50% decrease of estimated CHD/fatal CHD and stroke/fatal stroke risk burden in patients with newly diagnosed T2D.

Predictors' analysis showed that study group and risk at month 0 significantly contributed to the value of the risk at month 12 in all study groups.

In addition, we suggest that this type of intervention is feasible in daily practice, not only in clinical trials, without posing any significant burden on the physicians or patients. It would only involve a 30 minutes extension of each patient visit and two additional visits compared to the current clinical practice (at 1 and 3 months, in addition to the 6 and 12 month visits).

## **Novelty of the current research**

Our work brings an important scientific contribution to medical practitioners and patients in Romania by detailing a novel approach to patients newly diagnosed with T2D that may significantly improve patients' quality of life by a minimal input from both sides. The current work includes the detailed description of the steps followed by health care professionals together with the patient within one year from T2D diagnosis, including timing for the health services, analysed parameters, cardiovascular disease risk monitoring, and patient education in order to control affective stress, behavioral problems and self-empowerment. This approach constitutes a reliable method that may be implemented in the current clinical practice.

Internationally, our research brings an scientifically important intake by suggesting a therapeutic protocol which significantly reduce the risk of coronary heart disease and stroke in patients newly diagnosed with T2D during 1 year follow-up period.