

CAPITOLUL 6 – DISLIPIDEMIA, ATEROGENEZA ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR

I. DISLIPIDEMIILE

Definiție

Anomaliile lipidelor plasmatice, atât de ordin cantitativ cât și de ordin calitativ:

- **Hiperlipidemiile** - creșterea colesterolului sau/și a trigliceridelor peste valorile admise ca normale.
- **Dislipidemiile** - creșterea lipidelor plasmatice în asociere cu scăderea HDL colesterolului < 35 mg/dl, sau scăderea izolată a HDL colesterolului < 35mg/dl (1).

Lipidele plasmatice

Lipidele sunt transportate în plasmă sub formă de lipoproteine, care reprezintă un complex de molecule hidrosolubile alcătuite dintr-un miez hidrofob, format din esteri de colesterol și trigliceride, acoperit de un strat de componenți polari, format din fosfolipide, colesterol liber și apolipoproteine.

Asocierea diverselor componente se face prin forțe necovalente și în timpul metabolismului intravascular al lipoproteinelor au loc schimburi și transferuri de lipide și proteine între diversele lipoproteine circulante sau între acestea și țesuturi.

Apolipoproteinele îndeplinesc funcții specifice:

- oferă situsuri de recunoaștere pentru receptorii de pe suprafața celulelor
- funcționează ca activatori sau inhibitori ai enzimelor care participă la metabolismul lipoproteinelor.

Metabolismul lipoproteinelor

Chilomicronii sunt sintetizați în celulele mucoasei intestinale și încorporează lipidele alimentare absorbite. Sunt secretați în vasele limfatice care drenează intestinul și la nivelul canalului toracic trec în plasmă. Particulele primare, imediat după secreți, se numesc chilomicroni născânzi, deoarece au o compoziție diferită de acelea circulante.

Chilomicronii sunt prezenți în plasmă după ingerarea de alimente bogate în grăsimi. După 6-7 ore de la ingestia de grăsimi, chilomicronii dispar din sânge, plasma se clarifică.

Chilomicronii sunt compuși dintr-un “miez” mare de trigliceride, acoperit de un strat de fosfolipide, colesterol neesterificat și apoproteine (AI,AIV,B-48). ApoC și ApoE le primesc în plasmă prin transfer de la HDL. Prezența apo B-48 în chilomicroni, în loc de apo B-100 întâlnită în VLDL și LDL, pare să prevină legarea chilomicronilor de receptorii LDL.

Catabolismul chilomicronilor se desfășoară sub acțiunea lipoproteinlipazei (LPL) - enzimă prezentă pe suprafața luminală a endoteliului vascular și în țesuturile extrahepatice (țesut adipos, mușchi scheletici, miocard etc) și este activată de apoCII, componentă a chilomicronilor. Aceasta hidrolizează trigliceridele componente până la glicerol și acizi grași.

Pe măsură ce hidroliza trigliceridelor avansează, componenții superficiali devin supranumerari. Colesterolul liber, fosfolipidele, apoC sunt transferate pe HDL născânde. Treptat, chilomicronii devin resturi chilomicronice. Aceste particule primesc apoE și esteri de colesterol de la HDL (2).

Resturile chilomicronice sunt captate de către ficat, captare facilitată de apoE care mediază legarea de proteina cuplată cu receptorul LDL (LRP sau receptorul de rest chilomicronic). Componentele resturilor chilomicronice sunt hidrolizate și utilizate în mod specific. Lipidele din resturile chilomicronice sunt, printre altele, utilizate pentru sinteza VLDL în ficat.

VLDL-sintetizate în ficat -“născânde”- au un conținut lipidic ridicat, sunt bogate în trigliceride (55-65%), alături de fosfolipide (12-18%), esteri de colesterol (12-14%) și colesterol liber (6-8%); conțin apoB100 (produsă în ficat) drept componentă proteică majoritară.

În plasmă VLDL “născânde” primesc apoC și apoE de la HDL. Funcția principală a VLDL este transportul trigliceridelor sintetizate în ficat spre țesuturile extrahepatice (3).

VLDL circulante, îmbogățite în apoCII activator al lipoproteinlipazei (LPL), sunt supuse acțiunii acestei enzime, care hidrolizează trigliceridele. Progresiv cu scăderea trigliceridelor, are loc și pierderea de apoCII care trece în HDL.

În același timp, particulele se îmbogățesc în colesterol furnizat de către HDL sau datorită lecitin colesterol aciltransferazei (LCAT) - enzima plasmatică activată de apoCI (componentă a VLDL).

În timpul acestui proces, trigliceridele sunt transferate și la HDL, la schimb cu esterii de colesterol. Acest schimb este mediat de către proteina de transfer a esterului colesterolic (CETP). VLDL sunt astfel convertite în resturi bogate în esteri de colesterol, numite lipoproteine cu densitate intermediară (IDL).

Unele IDL sunt metabolizate în ficat via apoE, dar o mare parte este hidrolizată mai departe în particule LDL, căraușii colesterolului în plasmă. Lipaza hepatică, o enzimă găsită în parenchimul hepatic catalizează această conversie. Apoproteina B-100 este păstrată fiind regăsită integral în IDL și apoi în LDL.

LDL au un conținut lipidic de 75-80% cu 35-40% colesterol esterificat, 5-10% colesterol liber, 20-25% fosfolipide și 8-12% trigliceride și au rolul de a furniza colesterol diverselor țesuturi. Apoproteina prezentă este apoB-100.

LDL se formează în plasmă din VLDL prin îndepărtarea trigliceridelor și îmbogățire în colesterol.

LDL plasmatic prin intermediul apoB-100 interacționează cu receptorii specifici de pe suprafața celulelor (4). Numărul de receptori pe un anumit tip de celulă este variabil - este reglat printr-un mecanism de feed-back de concentrația LDL.

Lipoproteinele fixate pe receptori sunt translocate în interiorul celulei și fuzionează cu lisosomii. În lisosomi componentele LDL sunt hidrolizate de enzimele lisosomale.

Colesterolul liber furnizat celulelor de LDL exercită o acțiune represivă asupra sintezei de novo a colesterolului prin inhibiția HMG-CoA reductazei, astfel sinteza colesterolului în țesuturi este menținută la un nivel scăzut.

Când acești receptori prezenți în ficat și țesuturile periferice sunt saturați, o cale alternativă de tip « scavenger » devine dominantă.

HDL au un conținut lipidic mai redus, de 50-55%, cu fosfolipide 20-30%, colesterol 17-23% și trigliceride 3-6%. Componenta proteică majoritară este apoA, alături de apoC și apoE, dar nu conțin apoB.

HDL reprezintă o clasă de lipoproteine foarte heterogenă, constituită din numeroase subspecii caracterizate prin densități, mărime, formă și antigenitate diferite.

Ultracentrifugarea distinge 2 clase de HDL: HDL₂ și HDL₃. Migrarea electroforetică a HDL este în zona alfa, dar 5% prezintă mobilitate prebeta. HDL plasmatic provine din trei surse: mucoasa intestinului subțire, ficatul și lipoliza chilomicronilor și a VLDL.

HDL de origine hepatică – “născânde” – au o formă discoidală, sunt bogate în fosfolipide, dar sărace în trigliceride și colesterol neesterificat. Se presupune că acest tip corespunde cu HDL prebeta. Prin schimburi cu celelalte lipoproteine plasmatic se transformă în HDL mature de formă sferică.

Lecitin colesterol aciltransferaza (LCAT) plasmatică activată de apoAII esterifică colesterolul din HDL. Colesterolul esterificat migrează în interiorul particulelor constituind

un miez hidrofob. Locurile rămase vacante în stratul superficial al HDL sunt ocupate de colesterol preluat din țesuturi și din alte lipoproteine plasmatiche (chilomicroni).

HDL sunt catabolizați în final la nivelul ficatului. Prin intermediul apoE, particulele interacționează cu receptorii de pe suprafața hepatocitelor.

HDL joacă un rol important în metabolismul colesterolului, participă la transportul acestuia din țesuturile extrahepatice în ficat, sediul catabolismului colesterolului (transformare în acizi biliari și excreție prin bilă) (5).

Factorii de risc ai dislipidemiilor (6)

1. Factori genetici

2. Stilul de viață nesănătos

- Alimentație hipercalorică, bogată în lipide saturate, AG trans și glucide rafinate
- Sedentarism
- Alcool > 30g/zi
- Fumat > 10 țigări/zi
- Cafea expreso (crește CT și LDLc)
- Stress-ul

3. Medicamente: β -blocante neselective, glucocorticoizi, diuretice tiazidice și de ansă, anticoncepționale orale, carbamazepine, retinoizi.

4. Dislipidemii secundare unor afecțiuni: sindrom nefrotic, dializă, transplant, boală renală cronică, hipotiroidism, sindrom Cushing, obezitate, DZ

5. Factori fiziologici: sarcină, alăptare, menopauză

Screeningul dislipidemiilor

Se indică în următoarele situații:

- Pacienți cu boli cardiovasculare sau indivizi cu factori de risc cardiovascular
- Antecedente heredocolaterale de dislipidemie
- Antecedente heredocolaterale de afecțiuni cardiovasculare precoce (< 55 ani la bărbați, < 65 ani la femei)
- Persoane cu xantomatoză sau arc corneean
- În endocrinopatii (hipotiroidism, hipercorticism);
- La subiecți cu boli metabolice cunoscute (diabet zaharat, hiperuricemii);
- În prezența unor boli hepatice cronice (hepatite, ciroză biliară primitivă, colestază);

- În prezența unor afecțiuni renale cronice (sindrom nefrotic, insuficiență renală, dializați);
- În prezența tratamentului cu contraceptive orale.

Clasificarea hiperlipidemiilor

Dislipidemiile se clasifică sub diferite aspecte:

1. Clasificarea fenotipică după Fredrickson (tabelul 1) (OMS, 1970)

Această clasificare are unele dezavantaje deoarece nu ia în considerare nivelul HDL-colesterolului, nu este o clasificare etiologică și nu diferențiază hiperlipidemiile primare de cele secundare.

Tabelul 1. Clasificarea Frederickson a hiperlipidemiilor

Fenotip	Lipoproteinele crescute	Nivelul colesterolului plasmatic	Nivelul trigliceridelor plasmatic	Aterogenitate
I	Chilomicroni	N sau ↑	↑↑↑↑	Nu
II _a	LDL	↑↑	Normal	+++
II _b	LDL și VLDL	↑↑	↑↑	+++
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++
IV	VLDL	N sau ↑	↑↑	+
V	VLDL și chilomicroni	↑ sau ↑↑	↑↑↑↑	+

2. Clasificarea etiopatogenetică (NCEP ATP III, 2002):

- Hiperlipidemii primare (genetice)
- Hiperlipidemii secundare
 - de origine alimentară
 - cauzate de alte boli
 - induse de unele medicamente

Tabelul 2. Hiperlipidemii primare

Hipercolesterolemie izolată		
Hipercolesterolemia familială	LDL↑-TipII _a	Mutație în gena pentru receptorul LDL
Defectul familial de Apo B100	LDL↑-TipII _a	Mutație în molecula de apoB100
Hipercolesterolemia poligenică	LDL↑-TipII _a	Mecanism genetic plurifactorial ce determină creșterea producției și reducerea catabolismului LDL
Hipertrigliceridemie izolată		
Hipertrigliceridemia endogenă familială	VLDL↑-TipIV	Mecanism genetic necunoscut ; reducerea catabolismului și creșterea producției de VLDL
Deficiența familială de lipoproteinlipază	Chilomicroni↑-TipI,V	Scăderea/ absența LPL (lipoproteinlipazei)
Deficiența familială de Apo C II	Chilomicroni↑-TipI,V	Deficiență în apo CII ce determină scăderea în activitatea LPL
Hipercolesterolemie + hipertrigliceridemie		
Hiperlipidemia familială combinată	VLDL↑,LDL↑-TipII _b	Defect genetic necunoscut, posibile mutații în gena LPL, apo AI, apo AIV, apo CIII
Disbetalipoproteinemia	VLDL↑,IDL↑; LDLnormal Tip III	Defect în apo E

Tabelul 3. Hiperlipidemii secundare

Hipercolesterolemie	Hipertrigliceridemie
Hipotiroidism	Obezitate
Colestaza hepatică	Diabet zaharat
Sindromul nefrotic	Insuficiență renală cronică
Anorexia nervoasă	Alcoolul
Porfirie acută intermitentă	Stresul
Medicamente: progesteron, ciclosporină	Sarcina
Tiazidice	Alăptarea
	Gamapatii monoclonale
	Medicamente: estrogeni, betablocante,
	Glucocorticoizi, tiazidice

3. Clasificare terapeutică (ESA - Societatea Europeană de Ateroscleroză) - clasificare mai practică

Tabelul 4. Clasificarea hiperlipidemiilor

Forma de dislipidemie	Colesterol(mg/dl)	Trigliceride(mg/dl)
Hipercolesterolemii: - de graniță - moderate - severe	190 – 249 250 – 300 > 300	< 180
Hipertrigliceridemii - moderate - severe	< 190	180 – 400 > 400
Hiperlipidemii mixte sau combinate: - moderate - severe	190 – 300 > 300	180 – 400 > 400

Diagnosticul dislipidemiilor

Anamneza

- Antecedente personale de hiperlipidemie
- Antecedente de BCV aterosclerotică: coronariană, cerebrală, aortică, renală, periferică
- Evaluarea determinantelor genetice:
 - antecedente heredocolaterale de hiperlipidemie
 - antecedente heredocolaterale de BCV aterosclerotică precoce
- Factori de risc

- vârstă, sex, menopauză
- erori alimentare, abuz de alcool
- fumat, obezitate, sedentarism
- stress
- Afecțiuni și condiții determinante (pentru dislipidemii secundare)
 - DZ dezechilibrat
 - hipotiroidism
 - sindrom nefrotic, boală renală cronică
 - icter obstructiv, ciroză biliară primitivă
 - sarcină
 - transplant renal, cardiac
 - medicamente
- Terapie hipolipemiantă anterioară
- Factori personali, familiali, sociali, de mediu

Examen clinic

Examinare clinică cuprinde:

- Înălțime, greutate, IMC, circumferința taliei
- Stigmate oculare (xantelasma, arc corneean, "lipemia retinalis")
- TA, AV
- Auscultație cardiacă și pulmonară
- Puls periferic la nivelul membrelor inferioare
- Manifestări gastrointestinale: dureri abdominale, manifestări de pancreatită, hepatosplenomegalie
- Manifestări clinice ale aterosclerozei coronariene, cerebrale, periferice

Parametrii de investigat:

1. *Aspectul macroscopic* al plasmei, la 24 ore conservare la 4 grade Celsius oferă informații despre prezența trigliceridelor (gulerăș chilomicronic sau opalescența plasmei).

2. *Determinarea colesterolului și fracțiunilor sale* (metode colorimetrice, enzimatic, biochimie uscată).

Valori normale: - Colesterol total - N < 200mg%.

- HDL - colesterol - N > 45 mg% la bărbați; > 55 mg% la femei
- LDL - colesterol - N < 100mg%.

Formula FRIEDWALD de calcul pentru LDL colesterol este:

$$\text{LDL-CH} = \text{CH total} - (\text{HDL-CH} + \text{TG} / 5); \text{ numai dacă } \text{TG} < 400\text{mg\%};$$

Ca metodă alternativă se poate calcula non-HDLc, ale cărui valori sunt cu 30 mg/dl mai mari decât LDLc:

$$\text{Non-HDLc} = \text{CT} - \text{HDLc (mg/dl)}$$

La pacienții tratați pentru HC, nivelul LDLc constituie cel mai bun indicator al eficienței tratamentului.

3. *Determinarea electroforetică a lipoproteinelor* (electroforeză pe hârtie sau în agaroză sau în gel de poliacrilamid) este indicată numai când plasma este opalescentă și evidențiază:

- lipsa migrării (chilomicronii);
- migrare în bandă pre-beta (VLDL);
- migrare în bandă beta largă (IDL);
- migrare în bandă beta (LDL);
- migrare în bandă alfa (HDL).

4. *Determinarea trigliceridelor plasmatice* (metode colorimetrice, enzimatic, biochimie uscată). Valori normale: - 50 - 150mg%.

5. *Determinarea apoproteinelor* se poate face:

- cantitativ (imunochimic):

Valori normale: - Apo AI - N > 1,2g/l;

- Apo B100 - N < 1,3g/l;

- Lp (a) - N < 0,2 - 0,3g/l;

- prin electro-izofocalizare (Apo AI, C, E).

6. *Determinările enzimatic* sunt apanajul laboratoarelor ultraspecializate, necesitând tehnici de mare complexitate, pentru dozarea LPL, LCAT sau a proteinelor de transfer (CETP, PLTP).

7. *Tehnicile de biologie moleculară* reprezintă tehnicile viitorului.

Evaluarea riscului aterogen al dislipidemiilor

Calcularea raportului CT/HDLc (indicele de aterogenitate)

Raportul dintre colesterolul total și HDLc este mai puțin folosit în practică.

Valori mari ale acestuia ($>4,5$ la bărbați și >4 la femei), consecutive HC, sau valorilor scăzute ale HDLc indică un risc cardiovascular semnificativ.

Raportul LDL - colesterol / HDL - colesterol - N = 3,5 (bărbați); 3,2 (femei);

Raportul Apo B / Apo A - N = 1.

Explorarea pacientului cu alterări lipidice se va efectua în ansamblu, efectuând toate investigațiile uzuale, dar și explorări care au drept scop estimarea celorlalți factori de risc cardiovascular, inclusiv a prezenței cardiopatiei ischemice, bolii vasculare periferice, HTA, DZ, obezitate, etc.

Managementul dislipidemiilor

Obiective terapeutice

- reducerea nivelului seric al colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor;
- creșterea nivelului seric al HDL-colesterolului;
- diminuarea sindromului inflamator cronic, verigă importantă în ateroscleroză;
- scădere ponderală, la persoanele cu surplus ponderal, ce poate ameliora profilul lipidic;
- reducerea riscului de dezvoltare a afecțiunilor cardio-vasculare (HTA, cardiopatie ischemică, IMA), cerebro-vasculare (AVC), neoplasmelor;
- reducerea mortalității de cauză cardio-vasculară și a mortalității generale;
- adaptarea dietei în funcție de complicații și polimorbidități;
- studierea etichetelor tuturor produselor consumate;
- monitorizarea periodică a datelor clinice și biologice;
- evaluarea periodică a datelor clinice și biologice.

Principii:

- dietă hipocalorică;
- repartiția procentuală a macro-nutrienților din totalul caloric:
 - ✓ 55 – 60% hidrați de carbon;
 - ✓ 15 – 20% proteine;
 - ✓ 10 – 30% lipide, din care $< 7\%$ grăsimi saturate;
- înlocuirea alimentelor cu index glicemic mare cu cele cu un index glicemic mic;
- limitarea aportului de glucide rafinate, concentrate;

- evitarea îndulcitorilor și a produselor alimentare pe baza de fructoză, aceasta fiind responsabilă de creșterea nivelului seric de TG;
- dietă bogată în fibre alimentare, cu următoarele proprietăți:
 - leagă lipidele (pectinele) și scade absorbția acestora
 - leagă sărurile biliare, cu eliminarea acestora pe cale fecală, ce are ca efect creșterea la nivel hepatic a preluării colesterolului plasmatic pentru sinteza de noi săruri biliare, cu reducerea nivelului de LDL-colesterol

O atenție deosebită trebuie acordată calității lipidelor alimentare; indicația „de aur” în terapia nonfarmacologică a dislipidemiilor = **înlocuirea AG saturați** (se vor evita cărnurile grase: rață, gâscă, porc, pielea de pasăre) **și AG „trans” cu AGNS** (ulei de măsline, floarea soarelui, soia, porumb)

- îmbogățirea dietei cu AG ω -3 și ω -6 din surse ca: pește gras (somon, hering, macrou, păstrăv, ton) și fructe de mare
- raportul optim AG ω -6/ ω -3 = 2-3/1
- aport de alimente îmbogățite cu fitosteroli și fitostanoli, ce reprezintă lipide cu o structură asemănătoare cu cea a colesterolului
- utilizarea în diete a proteinelor de origine vegetală - soia, acestea având un conținut crescut de AGPNS și fibre alimentare
- evitarea preparării alimentelor prin prăjire; se vor prefera: fierberea, prepararea la cuptor și grătar

Particularizarea dietei în funcție de tipul DLP

Recomandări nutriționale în hipercolesterolemie

Recomandări nutriționale în hipercolesterolemie (*nivele serice crescute ale colesterolului total, ale LDL-colesterolului, ± nivele serice scăzute ale HDL-colesterolului*):

- dieta mediteraneană, de tip „cardio-protector”, hipocalorică, diversificată, bogată în legume și leguminoase, fructe, inclusive fructe oleaginoase (nuci), cereale integrale, carne slabă de pui, pește, lactate degresate
- alimentele cu cel mai important efect de scădere a colesterolului sunt reprezentate de:

- nuci , cu un conținut crescut de AGNS (poli- și mono-nesaturați) reduc LDL-colesterolul, neutre asupra HDL-colesterolului și a TG, iar conținutul în AGS este redus
- legume cu frunze verzi (broccoli, spanac)
- cereale integrale, bogate în fibre alimentare solubile
- semințe ce sunt bogate în minerale (K, Ca, Mg), vitamine (tocoferol, acid folic), fitosteroli, fitostanoli, cu rol în reducerea stresului oxidativ
- boabele de soia prin proteinele și fitoestrogenii conținuți
- alte leguminoase (fasole, mazăre boabe, linte) au un efect de reducere a colesterolului total
- ciocolata amăruie
- suplimentarea dietei cu ulei de măsline
- utilizarea concomitentă a nucilor, proteinelor din soia și a alimentelor bogate în fibre alimentare solubile, înregistrează o scădere cu 29% a colesterolului LDL, comparabilă cu scăderea înregistrată în cazul utilizării unor doze minime de statine
- limitarea aportului de AG „trans” la < 1% din rația calorică
- limitarea aportului de colesterol < 300 mg/zi, în absența bolii cardiovasculare și < 200 mg/zi în cazul bolii cardio-vasculare certificate
- evitarea consumului de alcool
- suplimentarea dietei, la nevoie, cu vitamine (grup B și C) și minerale (Mg, Cr, I)

Recomandări nutriționale la pacienții cu hipertrigliceridemie

- dietă hipocalorică, structurată în mese principale și gustări, o dată cu scăderea ponderală obținându-se o o scădere a valorii TG
- scăderea consumului de hidrați de carbon

- scăderea hidraților de carbon cu indice glicemic mare (glucide rafinate, smochine, curmale, migdale, răcoritoare de cofetărie), în favoarea celor cu index glicemic mic (cereale integrale)

Recomandări nutriționale la pacienții cu DLP mixtă (hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie) îmbină cele două tipuri de recomandări prezentate anterior.

Tratament farmacologic în dislipidemii

Tratamentul medicamentos se aplică atunci când dislipidemiile sunt încadrate corect și nu răspund la tratamentul nefarmacologic corect. Hipolipemiantul ideal trebuie să scadă atât colesterolul cât și trigliceridele, fără efecte secundare și la un cost redus, fiind utilizabil, adeseori, toată viața. În funcție de opțiunea/eficiența terapeutică hipolipemiantele se pot clasifica în:

- *hipolipemiente de primă linie*, incluzând statinele (simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina) eficiente în tratamentul hipercolesterolemiilor, mai ales la subiecții cu risc crescut, unde reduc LDL colesterolul și cresc HDL colesterolul, cu o bună toleranță (7);

- *hipolipemiente de linia a doua*, incluzând fibrații (fenofibrat, bezafibrat, gemfibrozil), eficienți în tratamentul hiperlipidemiilor mixte, unde reduc trigliceridele și cresc HDL colesterolul (8), unele dintre ele influențând și LDL colesterolul; au o toleranță relativ bună, fiind însoțite de frecvente efecte secundare digestive;

- *hipolipemiente de linia a treia*, incluzând terapia combinată: rezine în combinație cu statine sau cu fibrați sau cu derivați de acid nicotinic (9) sau acizi grași omega-3 (10).

Clasificarea hipolipemiantelor, după mecanismul de acțiune, este ilustrată în tabelul 5.

Tabelul 5. Hipolipemiante: mecanisme de acțiune, reprezentanți

Mecanism de acțiune	Reprezentanți
1. Interferarea circuitului entero- hepatic al colesterolului și acizilor biliari sau absorbția colesterolului exogen	- colestiramina - colestipol - betasitosterol - neomicina - ezetimib - colesevelam
2. Reducerea sintezei hepatice de VLDL	- acid nicotinic și derivați - probucol - fibrați
3. Favorizarea catabolismului VLDL, IDL și LDL	- fibrați - derivați de acid nicotinic - tiroxina
4. Scăderea sintezei hepatice a colesterolului	- statine
5. Interferarea penetrației lipo-proteinelor în peretele arterial	- sulfomucopolizaharide - piridinilocarbamat - dextran
6. Altele	- heparină - anabolizante steroidiene - L-carnitna - metformin
7. În perspectivă: - modularea receptorilor hepatici - sinteza apoproteinelor CII,E - controlul apoproteinelor B100, A - inhibitorii CETP/ACAT/MTP	-? -? -? -?

Monitorizarea, efectele secundare și interacțiunile medicamentoase ale principalelor clase de hipolipemiante sunt ilustrate în tabelul 6.

Tabelul 6. Hipolipemiante – contraindicații și efecte secundare

Clasă	Efecte secundare	Interacțiuni	Monitorizare contraindicații
Rezine	- discomfort abdominal, - constipație, diaree, steatoree - creșterea trigliceridelor, - scade absorbția altor medicamente, - scade absorbția vitaminelor liposolubile;	- anticoagulante cumarinice, glicozizi digitalici, hormoni tiroidieni, tetracicline, fenilbutazonă, propranolol, clorotiazidă, penicilina G;	- leucocite; <i>Contraindicații:</i> - obstrucție biliară completă, - ulcer peptic, - sarcină;
Statine	- flatulență, - miopatii, - erupții cutanate;	- nu se citează;	- teste hepatice, creatinkinaza; <i>Contraindicații:</i> - boli hepatice active, - hipersensibilitate, - sarcină, lactație;
Fibrați	- discomfort abdominal, greață, - erupții cutanate, - mialgii / miopatii - colelitiază, - aritmii,	- anticoagulante cumarinice;	- teste hepatice, creatinkinaza; <i>Contraindicații:</i> - insuficiență renală - insuficiență hepatică, - colecistopatii, - hipersensibilitate, - sarcină, lactație;
Probucol	- diareee, greață, - scăderea HDL, - dureri abdominale, - prelungire QT;	- nu se citează;	- EKG; <i>Contraindicații:</i> - aritmii ventriculare, hipokalemie, infarct miocardic acut, aritmii cu QT alungit;
Acid nicotinic	- rush facial, prurit, - dispepsii, greață, - hiperuricemie, - hiperglicemie (nu și pentru acipimox)	- hipoglicemiante orale;	- glicemie, ac. uric, teste hepatice; <i>Contraindicații:</i> - insuficiență hepatică, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic recent, sarcină, lactație, hiper- sensibilitate;

♦ TERAPIA HIPOLIPEMIANTĂ

- **Terapia cu statine**

- **Terapia cu non-statine**

- *Sechestranții de acizi biliari* – adăugați statinelor reduc LDL cu 15-30%
- *Ezetimib* – adăugat statinelor scade LDLc cu 13 – 20%
- *Inhibitorii PCSK 9* - adăugați statinelor reduc LDL de la 43 la 64 %
- *Niacinul și fibratii* – utili la pacienții cu hiper TG severă; scad ușor valoarea LDL-c la persoanele cu TG normale

Tabelul 7. Efectul medicamentelor hipolipemiante

Efect intens	Efect moderat	Efect scăzut
Reducere LDL-C $\geq$ 50%	Reducere LDL-C cu 30% - 49%	Reducere LDL-C < 30%
Atorvastatin (40 mg) 80 mg Rosuvastatin 20 mg (40 mg)	Atorvastatin 10 mg (20 mg) Rosuvastatin (5 mg) 10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40 mg (80 mg) Lovastatin 40 mg (80 mg) Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 1-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg

INDICAȚII ALE TRATAMENTULUI CU STATINE - 4 categorii de pacienți –

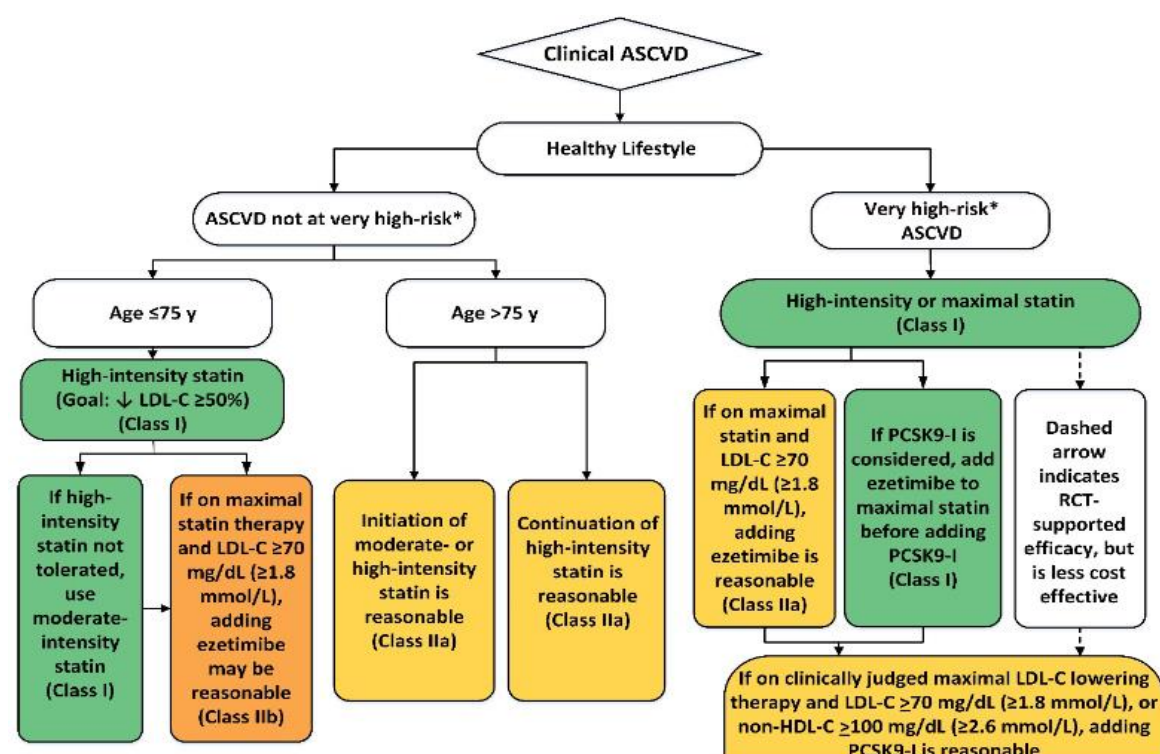
1. Prevenția secundară la pacienții cu ASCVD clinică
2. Hipercolesterolemia severă ($\text{LDL} \geq 190 \text{ mg/dl}$)
3. Diabet zaharat la adulții cu vârsta 40-75 ani și $\text{LDL-c} = 70 - 189 \text{ mg/dl}$
4. Prevenție primară de-a lungul vieții

Tabelul 8. CLASE DE RECOMANDĂRI

Clase de recomandări	Definiție	Formularea sugerată de folosire
Clasa I	Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau procedură este benefică, util, eficient	Este recomandat/Este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergență de opinie privind utilitatea/eficiența unui tratament sau proceduri	
Clasa IIa	Ponderea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficienței	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficiența sunt mai puțin stabilite de dovezi/opinii	Poate fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general că tratamentul sau procedura nu este util/eficient și în unele cazuri poate fi dăunător	Nu este recomandat

- Prima categorie beneficiară a tratamentului cu statine -

PREVENȚIA SECUNDARĂ LA PACIENȚII CU ASCVD CLINICĂ



Tabelul 9. Risc foarte înalt pentru viitoare evenimente ASCVD*

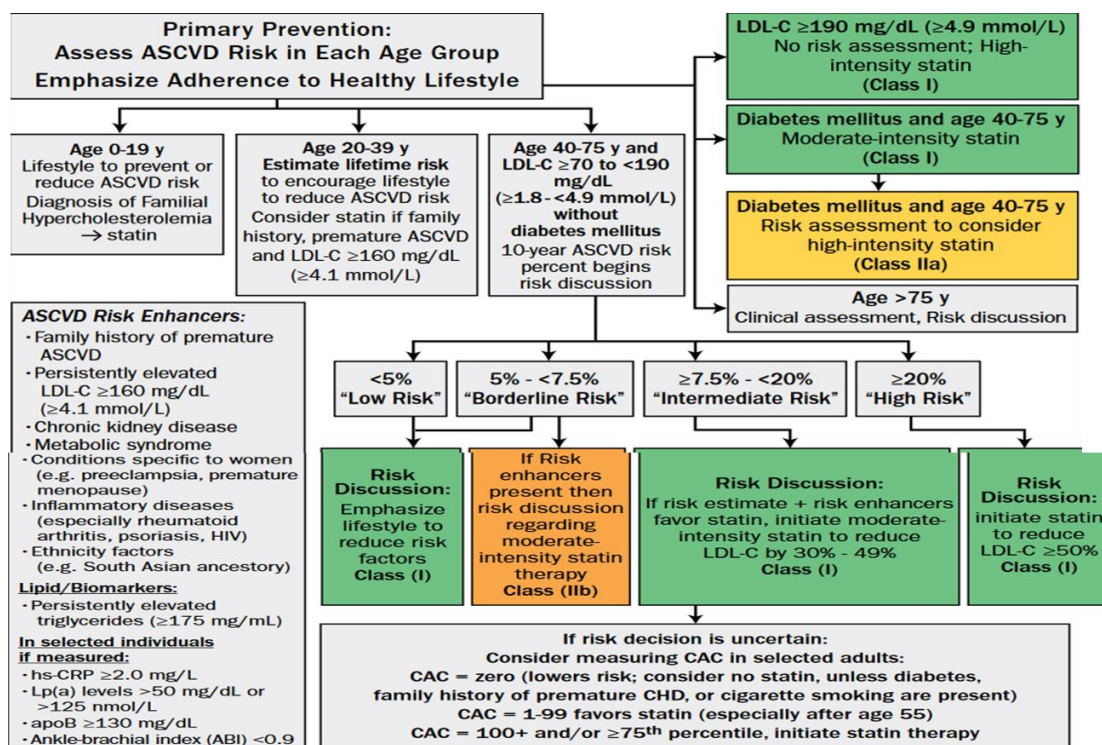
Evenimente majore ASCVD
Sindrom coronarian acut recent (< 12 luni)
Istoric de infarct miocardic
Istoric de AVC
Boală arterială periferică simptomatică (istoric de claudicație intermitentă cu IGB < 0,85, revascularizare sau amputații)
Condiții cu risc înalt
Vârsta ≥ 65 ani
Hipercolesterolemie familială
Istoric de bypass coronarian / PCI
HTA
Boală cronică de rinichi (eGDR = 15-59 ml/mn/1,73 m ²)
LDL-c persistent crescut ≥ 100 mg/dl în tratament cu statină în doza maximă tolerată și ezetimib
Istoric de ICC

**HIPERCOLESTEROLEMIA SEVERĂ – a - II - a categorie beneficiară a
tratamentului cu statine (tabelul 10)**

Nivel de indicație	Recomandări
I	La pacienții cu vârsta 20 - 75 ani, cu LDLc ≥ 190 mg/dl, este recomandată doza maximă de statină
II a	La pacienții cu vârsta 20 - 75 ani, cu LDLc ≥ 190 mg/dl, care nu au atins cel puțin 50 % reducere nivelul LDL pe doza maximă tolerată de statină sau cu LDLc ≥ 100 mg/dl – este rezonabilă terapia cu ezetimib
II b	La pacienții cu vârsta 20 - 75 ani, cu LDLc ≥ 190 mg/dl, care nu au atins cel puțin 50 % reducere nivelul LDL, cu TG fasting < 300 mg/dl, aflați pe doză maxim tolerată de statină și ezetimib, adăugarea unui secretant de acid biliar poate fi considerată
II b	La pacienții cu vârsta 30 - 75 ani, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, LDLc ≥ 100 mg/dl pe doza maxim tolerată de statină și ezetimib, adăugarea unui inhibitor PCSK9 poate fi considerată
II b	La pacienții cu vârsta 40 - 75 ani, cu o valoare bazală a LDLc ≥ 220 mg/dl, la valori ale LDLc 130 mg/dl sub doza maxim tolerată de statină și ezetimib, poate fi considerată adăugarea unui inhibitor PCSK9

- a IV - a categorie beneficiară a tratamentului cu statine -

Prevenția primară – ACC/AHA 2018



Tabelul 11. Categoriile de risc și intervenții

Risc scăzut (<5%)	Evaluarea riscului și promovarea SVS pentru a reduce FR (I)
Risc "borderline" (5% - <7,5%)	- Dacă pacientul are FR se inițiază tratamentul cu statine în doză moderată (II b). - Dacă decizia privind utilizarea statinei este incertă la adulții cu risc borderline, este recomandată utilizarea unui scor CAC pentru decizia de amânare sau inițiere a terapiei cu statine.
Risc intermediar (≥7,5% , <20%)	- Se consideră terapia cu statine în doză moderată (I). Pentru pacienții care necesită scăderea agresivă a LDL-C, dar nu pot tolera statinele în doză maximă, se ia în considerare adăugarea unui medicament nonstatinic la terapia cu statină în doză moderată. - Se va utiliza un scor CAC dacă decizia privind utilizarea statinelor rămâne incertă. Dacă scorul CAC = 0, se temporizează terapia cu statine și se reevaluează situația peste 5-10 ani (dacă nu există condiții de risc mai mare). Dacă scorul CAC = 1- 99, se inițiază tratamentul cu statine pentru pacienții cu vârsta ≥ 55 de ani. Dacă scorul CAC ≥100 se inițiază tratamentul cu statine.
Risc înalt (≥20%)	Pentru pacienții cu risc crescut cu mai mulți factori de risc, terapia cu statine se inițiază pentru a reduce LDL-C cu ≥ 50% (I)

Tratamentul hipertrigliceridemieii

- La adulți cu vârsta ≥ 20 ani cu hiperTG moderată se cercetează stilul de viață, existența unor factori secundari și/sau medicamente care cresc trigliceridele.
- La adulții cu hiperTG severă și în special la cei cu $TG \geq 1000$ mg/dl pe termen lung, identificarea și tratarea altor cauze ale hiperTG este benefică.

INDICAȚII:

- La adulți cu vârsta 40 - 75 de ani cu hiperTG moderată/severă și ASCVD
- La adulți cu vârsta 40 - 75 de ani cu hiperTG severă și cu risc $ASCVD \geq 7,5\%$, este rezonabil să se ia în considerare riscul de apariție sau intensificare a terapiei cu statine.

Dacă TG rămân ridicate sau crescute, se indică o dietă cu conținut scăzut de grăsimi, cu eliminarea carbohidraților rafinați și a alcoolului, adăugarea de acizii grași omega-3.

În plus, dacă este necesar pentru a preveni pancreatita acută, se indică tratamentul cu fibrati.

II. ATEROGENEZA

1. Dislipidemiile și aterogeneza

Hiperlipoproteinemii contribuie la dezvoltarea leziunilor ateromatoase atât în mod direct, prin pătrunderea lipoproteinelor aterogene în spațiile subendoteliale, cât și prin mecanisme indirecte, cum ar fi afectarea funcțiilor celulelor endoteliale, sau prin modificări ale echilibrului hemostatic, propice accidentelor trombotice.

LDL-colesterolul

Evenimentul primar în cascada aterogenică constă în acumularea de lipide (în special LDL) în spațiul subendotelial.

Acumulările de colesterol în peretele arterial survin ca urmare a unui dezechilibru între pătrunderea de IDL și LDL în spațiile subendoteliale pe de o parte și mecanismele care asigură îndepărtarea excesului de colesterol din peretele arterial, pe de altă parte. În general, concentrațiile plasmatice crescute produc un gradient de concentrație transendotelial, care duce la creșterea LDL în endoteliu.

LDL se clasifică în:

-LDL mari, largi sau LDL subclasa A;

-LDL mici, dense sau LDL subclasa B cu risc mult crescut.

Mecanismul prin care LDL mici și dense conferă creșterea riscului aterosclerotic nu a fost bine determinată și poate fi o combinație de mecanisme. LDL mici și dense, au un conținut scăzut de acid sialic, care poate crește capacitatea de legare a LDL de proteoglicanii localizați pe peretele arterial.

Foarte importantă este existența receptorului celular pentru LDL, care este situat pe membrana tuturor celulelor și care are o mare afinitate pentru lipoproteinele ce conțin apoproteina B-100 și a lipoproteinelor înrudite, ce conțin apoproteina E.

Numărul receptorilor este variabil în funcție de necesitățile celulelor în colesterol. Numărul receptorilor de pe suprafața aceleiași celule variază în funcție de cantitatea de colesterol intracelular, fiind reglat printr-un mecanism de feed-back.

Celulele care epurează lipoproteinele din intima arterială (“scavenger cells” – celule gunoier) sunt prevăzute cu alt tip de receptor LDL decât cei clasici și anume receptori pentru acetil-LDL sau de tip “scavenger”. Acești receptori nu sunt reglabili de către excesul de LDL intracelular, ceea ce explică apariția celulelor supraîncărcate lipidic în intimă.

LDL plasmatic pătrunde subendotelial prin traversarea endoteliului și nu a joncțiunilor interendoteliale.

LDL pot fi oxidate ca rezultat al expunerii la celulele endoteliale, celulele musculare netede sau macrofagele care eliberează radicali liberi de oxigen.

Oxidarea minimă a LDL ar avea loc la trecerea LDL prin endoteliu, sau imediat subintimal. Astfel LDL oxidate nu mai sunt recunoscute de receptorii de LDL normali, numiți și receptori B/E. Sunt recunoscute mai intens de receptorii celulelor “scavenger” (“gunoier”) de pe suprafața macrofagelor care se încarcă astfel cu lipide devenind celule spumoase.

LDL oxidat contribuie la aterogeneză prin (11):

-*acțiune directă citotoxică*, contribuind la disfuncția endotelială sau la pierderea integrității endoteliului,

-*inactivarea EDRF* (endothelium – derived relaxing factor) sau *oxidul nitric*, care menține tonusul vascular și împiedică agregarea plachetelor și adeziunea leucocitelor la suprafața endotelială,

-*creșterea sintezei de proteină chemotactică monocitară 1* (MCP-1); aceasta este produsă de celulele musculare netede și celulele endoteliale având rol în atragerea monocitelor spre spațiul subendotelial,

-*creșterea sintezei de interleukină – 1*, polipeptid sintetizat de macrofage, care acționează prin stimularea proliferării celulelor musculare netede,

-*scăderea activității fibrinolitice*, cu scăderea activării proteinei C.

Monocitele migrate în spațiul subendotelial suferă un proces de diferențiere – activare în macrofage. Acestea sunt rapid convertite în celule spumoase “foam cells” prin preluarea în spațiul subendotelial a unor mari cantități de lipoproteine, cum ar fi LDL și Lp(a) oxidate, care sunt depozitate sub forma unor esteri de colesterol.

Acumularea subendotelială de macrofage, încărcate cu lipide, constituie prima leziune aterosclerotică – striul lipidic. Striurile lipidice cresc în dimensiuni prin chemoatrakția continuă a monocitelor în intimă și prin migrarea de celule musculare netede, care sunt atrase din medie în intimă, unde încep de asemenea să acumuleze lipide.

Factorii care determină migrarea celulelor musculare netede din medie în regiunea subintimală prin întreruperea laminei elastice interne sunt PDGF (platelet derived growth factor) și LDL oxidate. Cea mai importantă caracteristică a celulelor musculare netede migrate subintimal este capacitatea de proliferare. Proliferarea lor poate să se însoțească sau nu de acumularea de lipide. Atunci când se încarcă cu LDL oxidat formează celulele spumoase.

Procesul se autoîntreține și se amplifică dacă factorii inițiali continuă să acționeze și placa aterosclerotică se mărește și ulterior devine leziune complicată prin fisurare, ulcerare, tromboză.

HDL-colesterolul

HDL are rolul de a transporta colesterolul esterificat la ficat, unde este preluat de acesta și eliminat în timpul procesului de sinteză a acizilor biliari.

Acest transport invers de colesterol este de obicei invocat ca model pentru a explica relația inversă între nivelurile HDL seric și riscul coronarian. (12)

Un alt aspect al rolului HDL îl constituie relația acestuia cu VLDL. Între cele 2 tipuri de lipoproteine au loc schimburi permanente, trigliceridele fiind transferate spre HDL, la schimb cu esterii de colesterol.

HDL îmbogățit cu trigliceride ajung la ficat, unde acestea sunt metabolizate de lipaza hepatică, iar VLDL îmbogățite cu esteri de colesterol suferă procese de lipoliză împreună cu IDL, LDL și resturile chilomicronice.

De aceea, când clearance-ul plasmatic al acestor particule este mare, HDL nu mai participă la aceste schimburi, iar nivelul HDL plasmatic va crește, reprezentând astfel, mai

degrabă un marker al eficienței procesului de clearance plasmatic, decât un factor de protecție.

Proprietățile antiaterogenice atribuite HDL sunt reprezentate de (13):

- reducerea oxidării și agregării LDL;*
- inhibarea expresiei moleculelor de adeziune celulară ;*
- activarea fibrinolizei și interferarea cu agregarea trombocitară prin stabilizarea prostaciclinei.*

-*efect antioxidant*, realizat prin două enzime asociate HDL și anume paraoxonaza și PAFAH (platelet activating factor acetylhidroxilaza). HDL transportă paraoxonaza în peretele arterial, unde protejează LDL de oxidare și PAFAH completează această acțiune catabolizând lipoproteinele oxidate.

HDL colesterol, principala formă de revers-transport și epurare a colesterolului din celule, constituie un factor de risc antiaterogen care acționează doar în prezența excesului de LDL; dacă LDL sunt scăzute, supraîncărcarea lipidică a endoteliului nu are loc; dacă LDL sunt crescute, HDL în exces poate preveni excesul lipidic celular; în schimb dacă HDL sunt scăzute, aterosleroza se dezvoltă rapid la indivizii cu LDL în exces și apare destul de repede și la cei cu LDL normale.

VLDL (Trigliceridele)

Subiecții hipertrigliceridemici prezintă VLDL-uri mari care par a avea o afinitate mai mare pentru receptorii LDL (legându-se la fel de bine ca LDL), decât VLDL-urile mici de la subiecții normotrigliceridemici, posibil din cauza unei conformații diferite ale apoE de pe suprafața lipoproteinelor.

Participarea lipoproteinelor bogate în trigliceride în aterogenează este posibilă fie direct prin recunoașterea lor de către receptorii macrofagelor, ceea ce duce la acumularea colesterolului în celule; și/sau indirect - creșterea lipoproteinelor plasmatic bogate în trigliceride crește schimburile trigliceride – esteri de colesterol între VLDL și HDL.

VLDL încărcat cu esteri de colesterol îi poate transporta pe aceștia la macrofage, în timp ce HDL bogate în trigliceride sunt metabolizate în continuare și curățate rapid (14).

Nivelurile mari de trigliceride plasmatic promovează de asemenea producția unor subspecii de mici și dense LDL, care au fost asociate cu creșterea riscului coronarian.

Date recente corelează nivelurile trigliceridelor cu alterarea sistemului coagulării. Creșterea trigliceridelor este asociată cu creșterea unor factori ai coagulării (VIIc, VIIIc și Xc).

Lipoproteina(a)

Nivelul lipoproteinei(a) reprezintă un factor de risc independent pentru cardiopatia ischemică.

Structural Lp(a) este identică cu LDL, având în plus o moleculă de apoproteină(a), care este atașată printr-o legătura disulfidică de apoB-100. Nivelul normal este sub 20 mg/dl.

Mecanismul prin care Lp(a) poate crește riscul cardiovascular este complex. Lp(a) poate interfera cu generarea plasminei, datorită unei similitudini structurale între apo(a) și plasminogen (15).

De asemenea Lp(a), care a fost modificată de către malonilaldehidă, este preluată de receptorii “scavenger” ai macrofagelor, cu o rata de peste 20 de ori mai mare decât Lp(a) nativă. Lp(a) pare să fie mai susceptibilă la modificările oxidative decât LDL și astfel să fie preluată preferențial de receptorii scavenger (16).

2. Diabetul zaharat și aterogeneza

Modificările aterogenice ale lipoproteinelor plasmatice au fost asociate cu hiperglicemia asimptomatică, diabetul de tip 1 și diabetul de tip 2 (17).

Hiperglicemia conduce la glicozilarea LDL, cu importante implicații aterogenice. Recunoașterea LDL glicozilate de către receptorii LDL este dereglată. Drept urmare, LDL glicozilate sunt curățate mult mai încet din plasmă decât LDL native, iar clearance-ul printr-o cale aterogenică de receptor non-LDL este mai mare pentru LDL glicozilate.

Macrofagele internalizează LDL glicozilate la o rată mai mare, astfel glicozilarea LDL stimulează formarea celulelor spumoase. LDL glicozilate sunt imunogenice, iar la diabetici s-a demonstrat prezența complexelor circulante de imunoglobuline cu LDL glicozilate.

Aceste complexe imune sunt internalizate de către macrofage într-un mod neregulat, favorizând formarea celulelor spumoase. În plus LDL glicozilate determină creșterea agregării plachetare.

Mecanismele aterogenice ale hiperglicemiei sunt reprezentate și de efectul negativ al acesteia asupra endoteliului: scăderea secreției de oxid nitric, stimularea proliferării celulelor endoteliale, creșterea permeabilității endoteliului, creșterea exprimării moleculelor de adeziune.

Anomaliile principale ale lipoproteinelor în diabetul de tip 2 sunt creșterea nivelului trigliceridelor, scăderea HDL colesterolului și prevalența LDL mici și dense. Aceste fracțiuni ale LDL cu densitate mică sunt mai aterogenice. În același timp, lipemia postprandială la pacienții diabetici este mai intensă și mai prelungită (18).

Rezultatele studiului NHANES II au demonstrat prezența nivelelor scăzute al HDL colesterolului și nivelele crescute ale trigliceridelor la pacienții cu diabet de tip 2. Acest lucru a fost observat atât la femei, cât și la bărbați, atât la albi cât și la negri. Totodată diabetul de tip 2 este strâns legat de prezența predominantă a particulelor mici și dense de LDL (subclasa B), cu înalt grad de aterogenitate (19).

În diabetul de tip 1 netratat, o deficiență a lipoproteinlipazei determină reducerea clearance-lui VLDL și chilomicronilor. Astfel nivelele plasmatice ale lipoproteinelor bogate în trigliceride sunt crescute. În același timp nivelele acizilor grași liberi sunt crescute datorită creșterii activității lipazei hormon sensibile, enzima responsabilă pentru hidroliza trigliceridelor de depozit din țesutul adipos. Această enzimă este supresată de către insulină.

Când insulina este prezentă într-o cantitate redusă, dar suficientă să permită lipogeneza hepatică și sinteza proteică, creșterea fluxului de acizi grași liberi către ficat furnizează substratul pentru producția de VLDL și secreția de VLDL este crescută.

Ateroscleroza în diabet este deseori complicată și de starea de hipercoagulabilitate existentă și de tendința la trombogeneză.

În diabet s-a demonstrat că există o creștere a agregabilității plachetare și a nivelului PAI-1.

3. Sindromul metabolic și aterogeneza

Sindromul metabolic reunește multipli factori de risc cardiovascular, iar prevalența sa este în creștere la nivel mondial, paralel cu creșterea prevalenței supraponderiei și obezității, în asociere cu creșterea sedentarismului. Alte denumiri utilizate au fost de sindrom de insulinorezistență, diabetesity, quartet mortal, sindrom plurimetabolic, sindrom dismetabolic

Elementele admise până acum ca definitorii sunt obezitatea (mai ales de tip abdominal), tulburările de glicoreglare (ca marker al insulinorezistenței), dislipidemia, hipertensiunea arterială și microalbuminuria, la aceștia adăugându-se numeroase alte anomalii metabolice și hormonale, încă nestandardizate (20).

Identificarea și abordarea terapeutică precoce a subiecților încadrabili în sindromul metabolic poate conduce la diminuarea incidenței diabetului zaharat și a riscului cardiovascular.

Definirea acestui sindrom și cunoașterea / recunoașterea lui în practica medicală nu au numai valențe teoretice ci, în primul rând, au implicații practice în prevenirea / tratarea precoce și corectă a bolilor cardiovasculare aterosclerotice, ținând cont că toți parametrii sunt recunoscuți ca factori de risc independenți pentru acestea.

Pentru a facilita identificarea și abordarea cât mai precoce a acestui sindrom au fost elaborate două definiții de lucru, cea a OMS (1999) și a USA-NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III).

Diferența majoră dintre aceste două definiții o reprezintă hiperglicemia, (marker al insulinorezistenței), obligatorie în definiția OMS în timp ce după NCEP ATP III ea este unul din cei cinci factori de risc (Tabel 12, 13).

A treia definiție a fost publicată de Asociația Americană de Endocrinologie Clinică care include sindromul de ovar polichistic și un IMC de peste 25Kg/m².

Tabel 12. Definirea sindromului metabolic (după OMS-modificat).

FACTOR DE RISC	VALOAREA PARAMETRILOR
-Insulinorezistența (diabet zaharat tip 2, hiperglicemie matinală, scăderea toleranței la glucoză) asociată cu cel puțin doi alți parametri din următoarele:	-Diabet zaharat (DZ) = glicemie preprandială mai mare de 126mg/dL; -Hiperglicemie matinală = glicemie preprandială peste 100mg/dL (recomandare ADA 2005); -Scăderea toleranței la glucoză = glicemie preprandială sub 126mg/dL și peste 200mg/dL la două ore după încărcarea cu glucoză.
- Obezitate abdominală	-Indice de masă corporală (IMC) peste 30kg/m; -Indice abdomino-fesier (IAF) peste 0,90 la bărbați și peste 0,85 la femei; -Talie peste 94 cm la bărbați și peste 80 la femei; -Trigliceride peste 150mg/dL;
-Hipertrigliceridemie	-HDL-colesterol sub 35mg/dL la femei și sub 30mg/dl la bărbați;
-Hipo HDL-colesterolemie	-Tensiune arterială mai mare sau egală cu 140/90 mmHg sau tratament antihipertensiv;
-Hipertensiune arterială	-Excreție de albumină peste 20mg/min sau raport albumină/creatinină peste 30mg/g;
-Microalbuminurie	

Tabel 13. Definirea sindromului metabolic (după NCEP ATP III-modificat)

FACTOR DE RISC	VALORILE PARAMETRILOR
Cel puțin trei din următorii parametri: -Obezitate abdominală -Hipertrigliceridemie -Hipo-HDL-colesterolemie -Hiperglicemie -Hipertensiune arterială	-Talie > 80cm la femei (F) și 94cm la bărbați (B); -Trigliceride > 150mg/dL; -HDL-colesterol < 40mg/dL la B și < 50mg/dL la F; -Glicemie preprandială > 126mg/dL; -TA > 130/85mmHg sau tratament antihipertensiv;

Componentele sindromului metabolic

Hiperinsulinismul și insulinorezistența

Un loc important, putând fi considerat ca placă turnantă în înlănțuirea patogenică a procesului aterosclerotic, este ocupat de hiperinsulinism și/sau insulinorezistență, fără a fi foarte important care din cele două evenimente este primum movens.

Se admite că un status hiperinsulinemic primar (moștenit sau dobândit) va antrena scăderea răspunsului periferic la insulină (down regulation), după cum insulinorezistența primară va atrage după sine hiperinsulinism compensator. Din perpetuarea cercului vicios va rezulta, în timp, alterarea metabolismului glucidic, exprimată prin scăderea toleranței la glucoză și diabet zaharat patent, la care se vor adăuga anomalii ale metabolismului lipidic, hipervâscozitate, hipertensiune arterială, etc., accelerându-se procesul aterosclerotic.

Astfel, excesul de insulină este responsabil de creșterea sintezei de trigliceride, hipertrigliceridemia fiind admisă astăzi ca factor de risc independent pentru boala coronariană, mai ales asociată cu scăderea HDL – colesterolului (21).

Studiile experimentale au demonstrat efectul insulinei " per se " asupra celulelor musculare netede, cărora le favorizează proliferarea și accelerarea migrării lor din medie în intimă unde, în prezența lipoproteinelor dense, vor iniția / accentua procesul aterosclerotic.

Obezitatea

Obezitatea se asociază cu alterarea utilizării periferice a glucozei și cu inabilitatea insulinei de a inhiba producția endogenă de glucoză și lipoliza.

Aceste deficiențe sunt mai severe în obezitatea abdominală (de tip android), însoțită constant de hiperinsulinism / insulinorezistență și care se caracterizează printr-un metabolism particular al adipocitelor abdominale, cu activitate lipolitică crescută, explicând fluxul înalt de acizi grași în sistemul port și deci, oferta crescută pentru sinteza de trigliceride (22).

Se asociază anomalii hormonale, în special creșteri ale leptinei serice și scăderi ale adiponektinei, care accentuează insulino-rezistența în țesuturile țintă (ficat și mușchiul scheletic).

Hipertrigliceridemia și scăderea HDL-colesterolului

Atât studiile in vitro cât și cele in vivo demonstrează faptul că, în mod normal, insulina supresează producția hepatică de VLDL., atât ca efect al inhibării lipolizei în țesutul adipos, cu scăderea ofertei de AGL, cât și prin acțiune hepatică directă. Insulino-rezistența la nivel hepatic conduce la creșterea trigliceridelor serice la diabeticii tip 2 cu insulino-rezistență.

Creșterea concentrației VLDL se asociază cu scăderea HDL, în special HDL2 și cu formarea unor particule de LDL mici și dense, intens aterogene, făcând astfel plauzibilă asociația dintre insulino-rezistență și bolile cardio-vasculare.

Hipertensiunea arterială

Hiperinsulinismul crește retenția de apă și sare la nivelul nefronului distal, antrenând creșterea volumului circulant, a debitului cardiac și a tensiunii arteriale, efecte cumulate cu acțiunea vasopresoare a catecolaminelor, exprimată prin creșterea tonusului adrenergic și a rezistenței vasculare.

Microalbuminuria

Interpretată ca marker al disfuncției endoteliale, microalbuminuria pare a fi un factor predictiv independent pentru boala cardio-vasculară, deși asocierea între microalbuminurie și insulino-rezistență nu este încă suficient argumentată.

Statusul procoagulant

Diabetul zaharat se corelează cu anomalii ale funcțiilor plachetare, coagulării și fibrinolizei, rezultatul fiind un status protrombotic / procoagulant, cu diferențe între cele două forme 1 și 2.

-fibrinogenul este crescut în ambele forme de diabet, creșterea sa fiind corelată cu insulino-rezistența, cu valorile hemoglobinei glicozilate, cu indicele de masă corporală și cu microalbuminuria.

-factorul von Willebrand este crescut atât în diabetul tip 1 (corelat cu retinopatia și neuropatia, dar și cu microalbuminuria), cât și în diabetul tip 2.

La subiecții non-diabetici creșterea factorului von Willebrand se asociază cu patologia macrovasculară.

-Factorul VII este crescut la subiecții non-diabetici, în corelație cu lipoproteinele plasmatice, iar la diabetici se corelează cu microalbuminuria (diabet tip 1) și cu insulino-rezistența, sexul feminin și microalbuminuria (diabet tip 2).

-PAI-1 este crescut în diabetul tip 2, în corelație cu hipertrigliceridemia, iar în diabetul tip 1 în corelație cu instalarea nefropatiei.

Nivele crescute ale PAI I au mai fost corelate cu steatoza hepatică, atât la obezi, cât și în lipodistrofie, iar agregarea plachetară, normal inhibată de insulină, este accentuată atât in vitro cât și in vivo, la subiecții obezi insulino-rezistenți.

Markerii inflamatori

Creșterea proteinei C reactive a fost corelată cu multiple alte componente ale sindromului metabolic (greutate, talie, glicemie, insulină, grăsime viscerală), ca rezultat al excesului de citokine proinflamatorii ca IL-6 și TNF-alfa, citokine produse de țesutul gras subcutanat și visceral în exces (23).

Creșterea proteinei C, în afara unui focar inflamator, denotă inflamația și instabilitatea plăcii de aterom, cu risc crescut de evenimente cardio-vasculare acute și deces. Valorile plasmatice ale proteinei C peste 3ng/ml cresc riscul de deces de 2-3 ori, iar cele peste 10ng/ml îl cresc de peste 5 ori (24).

Hiperuricemia

La subiecții normali insulina reduce clearance-ul renal al sodiului și acidului uric, acțiuni conservate și în insulino-rezistență. La diabetici, glicozuria inhibă reabsorbția acidului uric, acesta fiind excretat în urină. Deci hiperuricemia poate reprezenta un marker al insulino-rezistenței la nediabetici.

Anomalii ale sistemului nervos autonom

La subiecții cu insulino-rezistență este crescut tonusul simpatic și calea simpatică (sympathetic drive), paralel cu scăderea tonusului vagal.

Consecințele creșterii catecolaminelor circulante sunt reprezentate de creșterea debitului cardiac, vasoconstricție, creșterea resorbției de sodiu la nivelul nefronului distal și apariția /accentuarea hipertensiunii arteriale, care intră și în cercul vicios aterogen.

II. RISCUL CARDIOVASCULAR

Prin risc cardiovascular (RCV) se înțelege gradul de risc pentru patologia cardiovasculară aterosclerotică, predictibil prin cuantificarea factorilor de risc (FR) existenți la fiecare individ (25).

Riscul cardiometabolic (RCM) global reprezintă riscul total de a dezvolta DZ tip 2 și/sau boală CV, incluzând infarctul miocardic (IM) și accidentul vascular cerebral (AVC), care este datorat unui mănunchi de FR (26). RCM este bazat pe conceptul riscului continuu.

Importanța RCV/RCM este deosebită, deoarece controlând componentele sale, pot fi influențate aterogeneza și consecințele ei clinice: cardiopatia ischemică cronică (CIC), boala cerebro-vasculară și arteriopatia periferică, dar și DZ.

Factorii de RCV/RCM și biomarkerii reprezintă anumite caracteristici ale persoanei fără boală CV, care se corelează ulterior cu apariția bolii CV, fără a fi obligatorie o relație de cauzalitate între factor și boală. FR se împart, după posibilitatea de a fi influențați, în *factori modificabili* (controlabili, prin intervenție terapeutică) și *nemodificabili* (Tabelul 14). Raportat la semnificația lor se folosește termenul de *majori și independenți*, când au un rol certificat în patologie și nu este corelat cu al altor FR (fumat, HTA, hiperglicemie, DLP); sau FR *tradiționali sau convenționali* care au fost primii descriși (HTA, hipercolesterolemia, fumatul, DZ) și FR *non-tradiționali, noi* (obezitatea abdominală, microalbuminuria, anemia, SM, biomarkerii) (27).

Valoarea acestor FR și a condițiilor clinice cronice în RCV este inegală, puternic influențată de factorii genetici, momentul demarării lor, tratamentele asociate, posibili factori protectori etc., viitorul fiind acela care va clarifica numeroase elemente, particularități, ale RCV. Prezența mai multor FR la aceeași persoană, face ca efectul lor să fie exponențial, nu aditiv. Studiul MRFIT a arătat că, cu cât numărul FR întâlniți concomitent la un pacient este mai mare, cu atât crește și mortalitatea.

Vârsta are un rol foarte important, RCV crește cu vârsta, femeile până la menopauză fiind protejate de acțiunea FR (datorită profilului hormonal).

Tabelul 14. Factorii de risc modificabili și nemodificabili

FACTORI MODIFICABILI	FACTORII NEMODIFICABILI (Caracteristici personale)
1. HTA 2. Dislipidemiile: hiperCol, hiperCol LDL, hiperTG, hipo HDL; 3. Statusul glicemic necontrolat: DZ, IGT, IFG; 4. Obezitatea: IMC, CA; 5. Sindromul metabolic, insulinorezistența, hiperinsulinismul 6. Stilul de viață nesănătos: Fumatul; Sedentarismul; Alimentația bogată în calorii (obezitate), colesterol și AG saturați, AG trans (proaterogenă, trombogenă), bogată în glucide simple (diabetogenă) hipersodată (hipertensinogenă), hiperuricemiantă (carne roșie, viscere, glucoză, fructoză); săracă în fibre, vitamine, săruri minerale și antioxidanți; Excesul de alcool (peste 30g/zi). 7. Microalbuminuria; 8. Fibrilația atrială, FR pentru AVC. 9. Biomarkeri: PCR cu specificitate crescută (> 3mg/dl); Anemia (Hb<12g/dl); Disfuncția erectilă; Steatohepatita nonalcoolică; Depresia; Stresul psihosocial: venitul redus, insatisfacția conjugală; Factorii trombogeni: fibrinogenul, PAI-1; Hipoglicemiile frecvente: prin vasoconstricție, eliberare de citokine inflamatorii; Hiperuricemia.	1. Vârsta; 2. Sexul masculin; 3. Istoria familială de CIC, AVC, ateroscleroză a membrelor inferioare la vârste mici (sub 55 de ani la bărbați, sub 65 de ani la femei); 4. Istorie personală de boli cardio-vasculare aterosclerotice; 5. Vechimea DZ; 6. Biomarkeri, markeri ai aterosclerozei subclinice: indicele gambă/braț (< 0,9); îngroșarea intimă-medie carotidiană; determinarea scorului de calcificare arterială; rigiditatea arterială (arterial stiffness).

În 1998, Haffner publică un studiu de referință care apoi a fost confirmat de Schramm în 2008 în care s-a demonstrat că RCV al persoanelor cu DZ tip 2 este similar cu al

persoanelor cu antecedente de boală CV fără DZ, DZ tip 2 fiind considerat un “echivalent de risc coronarian” (28).

O parte din excesul de RCV din DZ și prediabet se datorează asocierii DLP, HTA, fumatului (29). Prezența acelorași FR induce atât aterogeneza cu macroangiopatie cât și DZ cu microangiopatie, mecanismele aterogenezei și diabetogenezei fiind complexe și corelate, influențându-se reciproc (30).

Aceiași factori de mediu, câștigați (patoalimentația, stresul, sedentarismul) determină pe fondul unei eventuale predispoziții genetice acumularea excesivă de țesut adipos, în special intraabdominal (obezitate viscerală). Țesutul adipos excesiv este disfuncțional: sintetizează o cantitate redusă de adiponectină (cu rol antiaterogen) și secretă excesiv AGL și adipokine proinflamatorii, cu rol în apariția inflamației cronice subclinice și activării stresului oxidativ. Funcțiile sistemului endocannabinoid se activează și apare un deficit al hormonilor incretinici, cu apariția inițial a insulinorezistenței ce induce hiperinsulinismul și ulterior, prin epuizare β celulară, hipoinsulinism, cu apariția hiperglicemiei moderate, a creșterii concentrației AGL care accentuează atât deficitul insulinoscretor cât și insulinorezistența (în special hepatică și musculară), creându-se un cerc vicios, fenomenele fiind denumite glucotoxicitate (“hiperglicemia induce hiperglicemie”) și lipotoxicitate (31).

Hiperglicemia severă apare prin persistența gluco- și lipo-toxicității. În plus vorbim și de prezența DLP aterogene, a modificărilor tromboembolice, activarea PKC, stresul oxidativ, acumularea produșilor finali de glicozilare avansată, apariția disfuncției endoteliale (DE) prin reducerea NO, creșterea angiotensinei II, hiperactivarea NF κ B, creșterea PAI-1, toate acestea conducând în final la un RCV foarte crescut. Consecutiv (32) apare și vasoconstricție, inflamație, tromboză, elemente esențiale în producerea aterogenezei, macro și microangiopatiei, cu manifestările clinice de boală CV aterosclerotică (cardiopatie ischemică, boală cerebrovasculară, arteriopatie periferică) sau microangiopatie (retinopatie, nefropatie, neuropatie, picior diabetic).

În practică se impune ca RCV și RCM să fie considerate ca un tot unitar, RCV fiind o parte a RCM, strâns corelat cu riscul diabetogen și microangiopatia progresivă.

III.1 Hipertensiunea arterială și riscul cardiovascular

Persoanele cu HTA au frecvent asociați și alți FR pentru boala CV (DZ, insulinorezistență, DLP etc.) și împreună fac ca RCV global să fie mult mai mare. Riscul de

insuficiență cardiacă este de 6 ori mai mare la persoanele cu antecedente de HTA comparativ cu indivizii fără antecedente HTA. Tratamentul antihipertensiv reduce considerabil riscul pentru AVC și insuficiență cardiacă asociate cu HTA, dar reduce incomplet riscul pentru CIC, posibil datorită cauzelor: control incomplet al TA sistolice, pentru că TA sistolică este egală și chiar mai importantă decât TA diastolică ca și FR CV; efectele adverse ale diureticelor și β blocantelor asupra lipidelor plasmaticice, insulinorezistenței și dezvoltarea DZ; eșecul atingerii unei TA<140/90 mmHg; inabilitatea trialurilor de scurtă durată de a cuantifica beneficiile tratamentului antihipertensiv, beneficii care ar necesita zeci de ani pentru a deveni manifeste.

Pacienții hipertensivi tratați timp de 20 de ani în studiul Framingham au fost comparați cu un grup netratat. La cei tratați riscul absolut pentru mortalitatea CV a fost redus cu 60%, cu o reducere a tuturor cauzelor de deces cu 30%.

Una dintre concluziile cele mai importante ale studiului UKPDS, care a avut ca subiecți pacienți cu DZ tip 2, cazuri nou depistate, a fost aceea că tratamentul agresiv al HTA are un efect mai eficient decât controlul strâns al glicemiei asupra riscului pentru complicații în DZ tip 2 astfel: 32% reducerea riscului mortalității; 44% reducerea riscului pentru accidente cerebrovasculare; 37% reducere a riscului pentru complicațiile microvasculare; 56% reducere a riscului pentru insuficiența cardiacă. S-a constatat că între 30% - 70% dintre complicațiile DZ pot fi atribuite HTA.

III.2 Dislipidemia și riscul cardiometabolic

La pacienții cu RCM, nivelul crescut al TG, HDL colesterolul scăzut, numărul crescut de particule LDL mici și dense sunt caracteristici frecvent întâlnite.

LDL Colesterolul crescut este un factor predictiv major pentru bolile CV. O serie de studii sugerează că nivelul crescut al LDL Col poate cauza mai puține evenimente adverse la persoanele fără insulinorezistență sau DZ comparativ cu persoanele cu insulinorezistență și DZ (16). În studiul UKPDS, LDL-colesterolul a fost cel mai predictiv factor al RCV la pacienții cu DZ tip 2. Rezultatele UKPDS au demonstrat că o creștere a LDL-col cu 1mmol/l (38,7 mg/dl) a fost însoțită de o creștere de 57% a RCV (33).

Non HDL Col – definit prin concentrația LDL Col + VLDL Col (Col total – HDL Col), reflectă concentrația de colesterol din toate lipoproteinele considerate aterogene și pare a fi un mai bun predictor al mortalității prin boli CV decât LDL Col (34).

Valoarea predictivă pentru riscul de boală CV a **ApoB 100** este controversată. O metaanaliză efectuată pe un lot mare de pacienți a indicat creșterea RCV cu 32% la bărbați și 76% la femei prin creșterea cu 1mmol/l a **trigliceridelor**. După corecție pentru HDL colesterol, RCV a devenit 37% la femei și 14% la bărbați, rămânând, însă, semnificativ statistic (35).

HDL Colesterolul are un efect protector asupra bolii coronariene. Numeroase studii au confirmat relația inversă semnificativă și independentă între concentrația HDL Col și incidența CIC, relația HDL colesterol și CIC este mai evidentă la sexul feminin decât la cel masculin (36).

III.3 Prediabetul și riscul cardiometabolic

O preocupare tot mai mare există în ceea ce privește RCV anterior apariției DZ, din stadiul de prediabet, caracterizat prin rezistență marcată la insulină. Steven Haffner de la Universitatea din Texas Health Science Center din San Antonio a rezumat unele dintre aceste date (37). În investigațiile sale, a descoperit că în stadiul de prediabet cu insulinorezistență există factori cardiovasculari, ca de exemplu hipertrigliceridemie, HDL - colesterol scăzut, la aceleași niveluri de glucoză.

RCM este prezent încă înainte de prediabet și se accentuează progresiv odată cu apariția prediabetului. Evoluția spre DZ tip 2 se produce în 25% din cazuri, 25% revin la normal, iar 50% rămân în stadiul de prediabet (38). Afectarea macrovasculară precede momentul debutului DZ, fiind evidențiată în stadiul de prediabet, numeroase studii demonstrând relevanța hiperglicemiei postprandiale pentru apariția precoce a aterosclerozei și deci a creșterii RCV. Glicemia postprandială aduce mai multe informații asupra riscului de boală cardiovasculară decât glicemia a jeun, iar nivelele crescute ale glicemiei postprandiale informează asupra creșterii RCV la subiecții cu glicemie a jeun normală. Studiul japonez Funagata a arătat că alterarea toleranței la glucoză și nu glicemia bazală modificată reprezintă factor de RCV la lotul studiat (etnicitatea putând juca un rol important în determinismul prediabetului asupra bolii CV) (39). În Honolulu Heart Study mortalitatea și incidența infarctului miocardic a avut o creștere paralelă cu creșterea glicemiei la o oră după încărcarea cu glucoză (40). Studiile Bedford și Framingham au arătat că IGT poate să fie predictivă, la femei, pentru un risc crescut de boală coronariană. Chicago Heart Study, incluzând aproximativ 12.000 bărbați albi fără antecedente de DZ a arătat că riscul de mortalitate prin boală CV este mai crescut la bărbații albi cu hiperglicemie asimptomatică (glicemia la o oră $\geq 11,1$ mmol/l) în comparație cu bărbații cu glicemie post TTGO mică ($< 8,9$ mmol/l) (41).

Cea mai convingătoare dovadă între relația dintre IGT și creșterea RCV a venit din rezultatele studiului DECODE (42). Rata deceselor de orice cauză datorată bolii CV a fost mai mare la subiecții cu DZ diagnosticați prin glicemia la două ore după încărcare cu glucoză decât la cei care nu îndeplineau acest criteriu. Creșterea semnificativă a mortalității a fost observată la pacienții cu IGT, în timp ce nu au existat diferențe ale mortalității între subiecții cu IFG și glicemia a jeun normală.

III.4. Diabetul și riscul cardiovascular

DZ reprezintă un FR independent pentru bolile CV pentru ambele sexe. La pacienții cu DZ principala cauză de morbiditate și mortalitate o reprezintă bolile CV (CIC, AVC, arteriopatia periferică). Rata mortalității de cauză CV la indivizii cu DZ este de 2-4 ori mai mare decât la populația fără DZ. Aceeași situație este întâlnită și în cazul bolii coronariene la persoanele cu DZ față de persoanele fără DZ. În populația generală, bărbații au un risc pentru boala coronariană de 2-5 ori mai mare decât femeile. La pacienții cu DZ, femeile au un risc mai crescut de boală coronariană față de bărbați, neexistând încă o explicație clară. Framingham Study a fost primul studiu care a demonstrat că femeile cu DZ își pierd protecția față de boala coronariană comparativ cu bărbații.

Accidentele vasculare cerebrale sunt de două ori mai frecvente la persoanele cu DZ și HTA, decât la persoanele care nu au DZ, dar au HTA (43). De asemenea, subiecții cu DZ au o creștere a incidenței bolii vasculare periferice de 2-4 ori mai mare și un risc de 15-40 ori mai mare pentru amputații ale membrelor inferioare comparativ cu populația generală. Conform recomandărilor europene riscul arterial indus de hiperglicemie se va aprecia prin valoarea HbA1c (27) (Tabelul 15).

Tabelul 15. Riscul arterial și nivelul hemoglobinei glicozilate

Risc	HbA1c%
Crescut	>8,5
Moderat	6,5-8,5
Scăzut	<6,5

În DZ tip 1, microalbuminuria este corelată cu gradul și durata hiperglicemiei. Asocierea acesteia cu creșterea mortalității și morbidității CV este semnificativă. În DZ tip 2, microalbuminuria este considerată ca un factor independent al mortalității CV, al cardiopatiei ischemice și accidentelor vasculare cerebrale. Se consideră că microalbuminuria reprezintă un marker al lezării precoce a endoteliului vascular (Tabelul 16).

Tabelul 16. Riscul arterial rezultat din nivelul eliminării renale de albumină

Riscul	Albumină mg/24h	Albumină/creatinină mg/mmol-1
Crescut	30-300 mg/24h	>2,5 (bărbați) > 3,5 (femei)
Scăzut	<30 mg/24h	< 2,5 (bărbați) < 3,5 (femei)

III.5 Sindromul metabolic si riscul cardiometabolic

Sindromul metabolic (SM) se definește ca o entitate complexă care presupune existența unui cumul de factori de risc cardiovasculari și metabolici reprezentați de: obezitatea abdominală, insulinorezistența, hipertensiunea arterială (HTA), dislipidemia (44). Prezența SM se corelează cu riscul de boli cardiovasculare la persoanele fără DZ, precum și la cei cu DZ de tip 2 (45 - 49).

Elementul cheie pentru dezvoltarea SM pare a fi prezența insulinorezistenței..

Există mai multe definiții ale SM (34-36), cel mai recent fiind consensul Federației Internaționale de Diabet (IDF) (50).

SM se definește în acord cu criteriile National Cholesterol Education Programs – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) ca prezența unei combinații a cel puțin trei componente:

- Obezitatea abdominală – circumferința abdominală (CA) > 102 cm la bărbați și > 88 cm la femei
- Creșterea trigliceridelor serice (TG) $\geq$ 150mg/dl
- Scăderea HDL – colesterolului < 50mg/dl la femei și < 40mg/dl la bărbați
- Creșterea tensiunii arteriale $\geq$ 130/85 mmHg
- Creșterea glicemiei a jeune $\geq$ 100mg/dl

Țesutul adipos visceral este un organ activ metabolic, iar obezitatea abdominală este un FR independent pentru dezordinile metabolice prezente în SM (51, 52) care se asociază cu dezvoltarea bolii cardiovasculare și a DZ tip 2 la copii, adolescenți și adulți (53-55).

SM se întâlnește la peste 25% din populația adultă a lumii. În paralel cu creșterea prevalenței obezității prevalența SM la copii și la adolescenți crește îngrijorător. Aproape 25% din adulții americani au SM conform criteriilor ATP III de diagnostic, prevalența acestuia crescând apoi la 40% după vârsta de 60 ani (43). În România prevalența SM, așa cum reiese din studiul epidemiologic național PREDATORR, este de 38.50 % (37.04–39.96), ușor mai mare la femei, comparativ cu bărbații. (56)

Interacțiunea factorilor genetici cu factori câștigați (stilul de viață pro-risc) induce o serie de anomalii metabolico-funcționale (insulinorezistență, hiperinsulinism, disfuncție celulară adipocitară, miocitară, hepatocitară, endotelială, a sistemelor incretinic și endocannabinoid) care conferă un risc înalt de apariție a bolilor CV și metabolice. Asocierea frecventă a SM și DZ și creșterea RCV în condițiile asocierii lor au condus recent la ipoteza că DZ tip 2 reprezintă o formă severă a SM.

Ample studii populaționale au demonstrat creșterea cu 65-93% a riscului de BCV și cu 27-37% a riscului de mortalitate totală în prezența SM și dublarea riscului de BCV și boală coronariană în condițiile asocierii și a DZ tip 2 (57). Această creștere excesivă a riscului a sugerat ideea că SM ar putea fi folosit ca instrument de cuantificare a RCV, fiind propusă în anul 2006 chiar și o diagramă de stratificare a RCV (scorul DESIR) (58).

SM reprezintă un FR “multiplex” ce mărește RCV comparativ cu existența izolată a FR tradiționali, iar asocierea cu DZ tip 2 determină un risc adițional de evenimente CV și de mortalitate.

Există studii internaționale care au demonstrat ameliorarea RCM, a bolii CV prin prevenirea DZ tip 2. De asemenea, rezultatele studiului STENO 2, singurul studiu cu intervenție multifactorială, intensiv, (59) a demonstrat că managementul clinic care vizează mai mulți FR cu scopul atingerii cât mai rapide a obiectivelor și menținerea acestora, a avut drept rezultat reducerea cu 20% a riscului de apariție a evenimentelor CV.

PREDICȚIA RISCULUI CARDIOMETABOLIC

Actual nu există nici o metodă care să utilizeze toți factorii de RCM cunoscuți pentru a cuantifica riscul CV sau riscul diabetogen. Cuantificarea RCV este un deziderat de aur pentru managementul clinic, deoarece posibilitatea încadrării precise a pacientului într-o clasă de risc permite o conduită adecvată ținută clasei de risc respective (60). Cuantificarea RCV la persoanele cu DZ și cu boală CV nu are relevanță, întrucât riscul este oricum foarte crescut.

Actual sunt disponibile mai multe metode acceptate de ghidurile clinice internaționale pentru calculul RCV: scorul Framingham, diagrama SCORE, scorul UKPDS, modelul Archimedes. Opțiunile pentru cuantificarea RCV sunt:

- pentru populația generală și în DZ tip 1: scorul Framingham și diagramele SCORE;
- pentru pacienții cu DZ tip 2: softul UKPDS;
- pentru pacienții cu SM: diagrama DESIR;

Pentru cuantificarea riscului diabetogen sunt disponibile 3 modele de predicție a DZ tip 2:

- **FINDRISC:** Finnish Diabetes Risk Score care figurează în recomandările comune ESC/EASD ca metodă de depistare a persoanelor cu risc înalt de a se diagnostica cu DZ tip 2 (61, 62);

- **Diabetes Risk Test**, chestionar de screening pentru DZ și prediabet, validat pentru populația nord-americană, un chestionar ce cuprinde 7 întrebări simple prin care se identifică 3 clase de risc (foarte scăzut, moderat și crescut) (63);

- **Diabetes PHD** (Personal Health Decision) Tool, bazat pe programul Archimedes.

1.6.1. Scorul Framingham (64,65)

Utilizează ca factori de risc sexul, vârsta, starea de fumător, valoarea HDL colesterolului, a colesterolul total și valoarea tensiunii arteriale sistolice (Figura 1);

Oferă predicție de morbiditate pe 10 ani numai pentru teritoriul coronarian (Tabelul 17, Tabelul 18).

Estimarea riscului pe 10 ani la bărbați Punctele scorului Framingham					
Vârsta	Puncte				
20-34	-9				
35-39	-4				
40-44	0				
45-49	3				
50-54	6				
55-59	8				
60-64	10				
65-69	11				
70-74	12				
75-79	13				
Colesterol total	Puncte				
Vârsta	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1
Vârsta	Puncte				
Nefumător	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Nefumător	0	0	0	0	0
Fumător	8	5	3	1	1
HDL (mg/dl)	Puncte				
≥60	-1				
50-59	0				
40-49	1				
<40	2				
TA sistolică (mmHg)	Netratată		Tratată		
<120	0		0		
120-129	0		1		
130-139	1		2		
14-159	1		2		
≥160	2		3		
Total puncte	Risc la 10 ani (%)				
<0	<1				
0	1				
1	1				
2	1				
3	1				
4	1				
5	2				
6	2				
7	3				
8	4				
9	5				
10	6				
11	8				
12	10				
13	12				
14	16				
15	20				
16	25				
≥17	≥30				

Estimarea riscului pe 10 ani la bărbați Punctele scorului Framingham					
Vârsta	Puncte				
20-34	-7				
35-39	-3				
40-44	0				
45-49	3				
50-54	6				
55-59	8				
60-64	10				
65-69	12				
70-74	14				
75-79	16				
Colesterol total	Puncte				
Vârsta	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2
Vârsta	Puncte				
Nefumător	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Nefumător	0	0	0	0	0
Fumător	9	7	4	2	1
HDL (mg/dl)	Puncte				
≥60	-1				
50-59	0				
40-49	1				
<40	2				
TA sistolică (mmHg)	Netratată		Tratată		
<120	0		0		
120-129	1		3		
130-139	2		4		
14-159	3		5		
≥160	4		6		
Total puncte	Risc la 10 ani (%)				
<9	<1				
9	1				
10	1				
11	1				
12	1				
13	2				
14	2				
15	3				
16	4				
17	5				
18	6				
19	8				
20	11				
21	14				
22	17				
23	22				
24	27				
≥25	≥30				

Figura 1. Scorul Framingham (NCEP, ATP III, 2001)

Tabelul 17. Stratificarea în clase de risc

RISC	PROCENT (%)
Scăzut	< 10%
Moderat	10 -20%
Crescut	≥ 20%

Tabelul 18. Avantajele și dezavantajele Scorului *Framingham*

AVANTAJE	DEZAVANTAJE
• ușor de utilizat • ia în considerare terapia antihipertensivă	• nu poate fi extrapolat la nivelul populației generale deoarece a fost realizat doar pe populația americană, care a fost inclusă în studiul Framingham; • subvaluează riscul la persoanele cu mai mulți FR moderat exprimați sau un singur FR puternic exprimat; • nu este predictiv pentru teritoriul cerebrovascular.

I.6.2. Diagramele SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (66)

Sunt folosite ca metode de predicție în Europa, oferite în două variante. O variantă utilizează valoarea colesterolului total (Figura 2), iar a doua variantă utilizează raportul colesterol total/HDL colesterol (Figura 3).

Aceste diagrame oferă predicție pe 10 ani asupra mortalității cardiovasculare utilizând 5 factori de risc: sexul, vârsta (35-74 ani), starea de fumător sau nefumător, valoarea colesterolului total (sau Col/HDL Col), TA sistolică (Tabelul 19, Tabelul 20). În mod natural, riscul de evenimente totale (fatale și nonfatale) este mai mare și clinicienii cer frecvent ca acest lucru să fie cuantificat. Datele SCORE indică că riscul total al evenimentelor CV este de aproximativ trei ori mai mare decât riscul CVD fatal pentru bărbați, astfel încât un risc SCORE de 5% evenimente CV fatale se traduce într-un risc de mortalitate CV plus evenimente non-fatale CV de 15%; multiplicatorul este de aproximativ patru la femei și ceva mai mic decât trei la persoanele în vârstă, în care un prim eveniment este mai probabil să fie fatal (67)

Tabelul 19. Stratificarea în clase de risc

RISC	PROCENT (%)
Scăzut	< 1 %
Moderat	1 – 5 %
Crescut	≥ 5 %

Tabelul 20. Avantajele și dezavantajele diagramelor SCORE

AVANTAJE	DEZAVANTAJE
• estimează riscul pentru toate bolile CV nu numai pentru boala coronariană, ușor de folosit, • se poate utiliza la populația europeană, • oferă informații cu privire la ponderea FR în determinarea RCV, • oferă obiectivele terapeutice adecvate automat, pe baza RCV calculat. Sunt disponibile 2 variante de calcul al SCORE folosind ca FR: Col total sau raportul Col total/HL Col;	• estimează numai riscul de boli CV fatale (nu ia în calcul evenimentele nonfatale), • subestimează riscul la persoanele cu DZ, SM, la rude ale persoanelor cu boală CV prematură, • nu sunt incluși în calculul riscului și alți FR importanți: DZ, markeri ai echilibrului metabolic, microalbuminuria, TG, terapie antihipertensivă, hipertrofia ventriculară stângă. • Rezultatele sunt extrapolate la România, întrucât România nu a fost inclusă în studiu și nu sunt disponibile diagrame naționale de RCV;

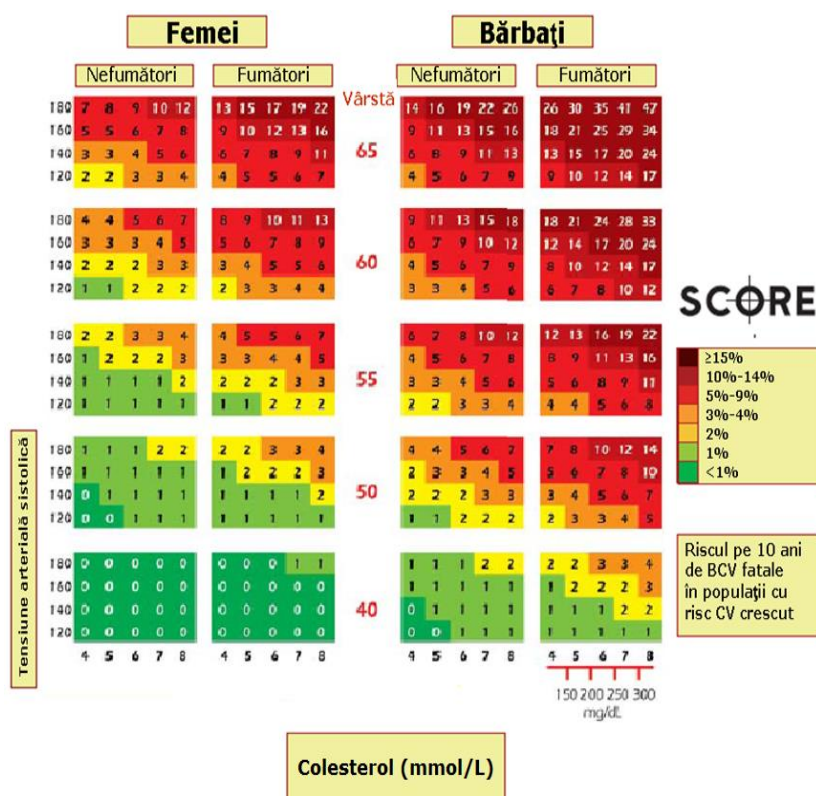


Figura 2. Diagrama SCORE. Riscul pe 10 ani pentru boală CV fatală, în regiunile Europei cu risc crescut (Col)

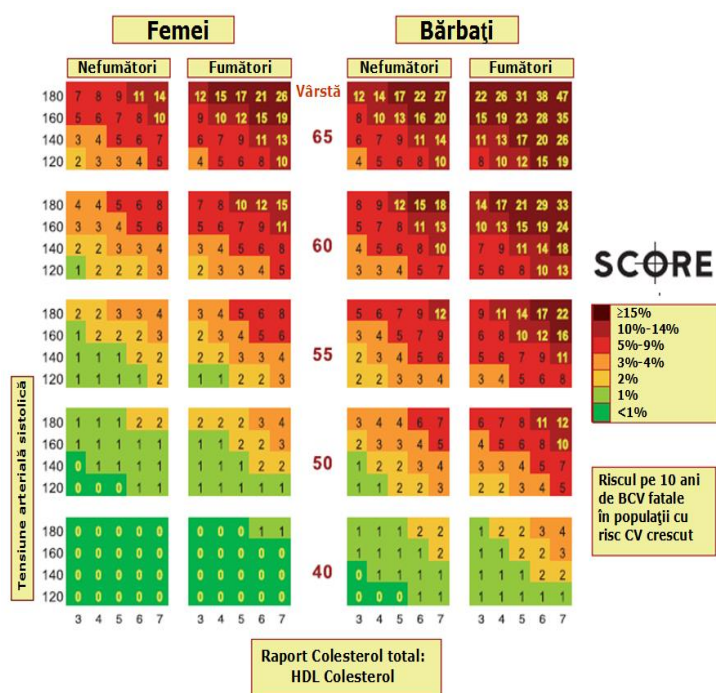


Figura 3. Diagrama SCORE. Riscul pe 10 ani pentru boală CV fatală, în regiunile Europei cu risc crescut (Col/HDL col)

I.6.3. Softul UKPDS – UKPDS Risk Engine (68)

Este o metodă de predicție specifică pentru pacienții cu DZ tip 2 (Tabelul 20, Tabelul 21, Figura 4) care oferă predicție pentru morbiditatea coronariană, morbiditatea cerebrovasculară, mortalitatea coronariană și mortalitatea cerebrovasculară

Acest soft utilizează 10 factori de risc: sex, vârstă, durata DZ, starea de fumător, etnicitatea, fibrilația atrială, HbA1c, colesterol total (CT), HDL colesterol, tensiune arterială sistolică (TAS).

Tabelul 20. Stratificarea în clase de risc

RISC	PROCENT (%)
Scăzut	< 15 %
Moderat	15 – 30 %
Crescut	≥ 30 %

Tabelul 21. Avantajele și dezavantajele Softului UKPDS – UKPDS Risk Engine

AVANTAJE	DEZAVANTAJE
Folosește atât date despre DZ (vechime, echilibru glicemic) cât și prezența fibrilației atriale.	Necesită existența unui computer.

UKPDS Risk Engine v2.0

Input

Age Now : years

Duration of Diabetes : years

Sex : ☐ Male ☐ Female

Atrial Fibrillation : ☐ No ☐ Yes

Ethnicity :

Smoking :

HbA1c : %

Systolic BP : mmHg

Total Cholesterol : mmol/l

HDL Cholesterol : mmol/l

Options >

Output

10 year risk 0 15 30 100

CHD : %

Fatal CHD : %

Stroke : %

Fatal Stroke : %

Adjusted for regression dilution

Details

Copy

Print

Help

Exit

Figura 4. UKPDS Risk Engine

I.6.4. Modelul Archimedes (69)

Modelul Arhimedes este rezultatul analizei mai multor studii clinice, randomizate, având ca subiecți pacienți cu disglucemie și calculează riscul individual de apariție a bolii CV (IM, AVC); a DZ și a complicațiilor microvasculare ale DZ.

Apreciază RCV și RCM pe o perioadă lungă, respectiv 30 ani. Folosește peste 20 de indicatori, inclusiv medicația concomitentă, gradul de efort fizic, FPG la diagnosticul DZ, prezența simptomatologiei clinice la diagnostic, sex, înălțime, greutate, vârstă, etnicitate, antecedente heredocolaterale (AHC) de DZ și BCV, TAS și TAD, Col total, Col HDL, Col LDL, condiția de fumător, gradul de activitate fizică, HbA1c, examenul piciorului, examenul fundului de ochi (FO) anual etc.

Poate fi folosit atât de medic cât și de pacient, în scop educativ, deoarece prin vizualizarea grafică a scăderii riscului se poate informa și convinge mai ușor de importanța controlului fiecărui FR.

I.6.5. ASCVD Risk Estimator +

Acesta este un nou estimator al riscului de a dezvolta ateroscleroza ± boală CV, în următorii 10 ani. El este elaborat de American College of Cardiology (ACC) și American Heart Association (AHA), în 2013 și actualizat în anul 2018. ASCVD Risk Calculator se folosește numai pentru pacienții fără boală aterosclerotică CV (ASCVD) și nivele de LDL de 70-189 mg/dL (1.81-4.90 mmol/L). Ia în calcul numeroase date clinice, biologice, eventualul răspuns terapeutic și previzionează evoluția fiecărui subiect în funcție de tratamentul urmat, dând și recomandări de tratament. Evenimentele cardiace și accidentul vascular cerebral sunt, de obicei, cauzate de boala CV aterosclerotică (ASCVD). ASCVD se dezvoltă datorită acumulării unor plăci aterosclerotice, ce conțin colesterol. În timp, aceste plăci se pot întări și strâmtora arterele. Medicul va evalua riscul de ASCVD (presupunând că subiectul nu o are deja). Când riscul de atac de cord sau accident vascular cerebral este suficient de mare, se va stabili necesitatea unui tratament. Date folosite: Vârsta: 40-75 ani, sex, rasă, fumat, colesterol total, HDL colesterol, TA sistolică, tratament antihipertensiv. După stabilirea RCV se va discuta cu pacientul: potențialele beneficii de reducere a riscurilor, atât prin OSV cât și prin tratament medicamentos; potențial de efecte adverse și interacțiuni medicamentoase; gestionarea altor factori de risc; preferințele pacientului etc (70)

- Calcifierea arterelor coronariene (CAC) este un indicator pentru riscul cardiovascular calculat cu ajutorul unei investigații de tip CT, fără substanță de contrast.
- Un risc CAC = 0 corespunde unui pacient asimptomatic, care are un risc minim de evenimente cardiovasculare precum infarctul miocardic.
- Un scor CAC ≥ 100 corespunde unui risc crescut de evenimente cardiovasculare în următorii 2 până la 5 ani.
- Lipsa certitudinii tipului de strategie de tratament indică măsurarea gradului de calcifiere la nivel coronarian (CAC).
- Pentru un scor CAC ≥ 100 , este indicată instituirea tratamentului cu statine.

Current Age  Age must be between 20-79

Sex 

Race 

Systolic Blood Pressure (mm Hg)  Value must be between 90-200

Diastolic Blood Pressure (mm Hg)  Value must be between 60-130

Total Cholesterol (mg/dL)  Value must be between 130 - 320

HDL Cholesterol (mg/dL)  Value must be between 20 - 100

LDL Cholesterol (mg/dL)  Value must be between 30-300

History of Diabetes? 

Smoker?   

On Hypertension Treatment? 

On a Statin? 

On Aspirin Therapy? 

Do you want to refine current risk estimation using data from a previous visit? 

I.6.6. Scorul finlandez FINDRISC (Figura 5)

 Finnish Diabetes Association

FORMULAR PENTRU EVALUAREA RISCULUI DE DIABET ZAHARAT TIP 2

Încercuțiți alternativa corectă și însumați punctele

1. Vârsta

0p. Sub 45 ani
2p. 45-54 ani
3p. 55-64 ani
4p. Peste 64 ani

2. Indicele de masă corporală (Vedeți pagina următoare)

0p. Sub 25 kg/m²
1p. 25-30 kg/m²
3p. Peste 30 kg/m²

3. Circumferința abdominală măsurată sub rebordul costal (de obicei la nivelul ombilicului)

0p. Sub 94 cm Sub 80 cm
3p. 94-102 cm 80-88 cm
4p. Peste 102 cm Peste 88 cm



4. Faceți de obicei cel puțin 30 minute de activitate fizică zilnic la serviciu și/sau în timpul liber (inclusiv activitatea obișnuită zilnică)?

0p. Da
2p. Nu

5. Cât de des consumați legume, fructe sau fructe sălbatice?

0p. În fiecare zi
1p. Nu în fiecare zi

6. Ați luat până acum medicamente antihipertensive în mod regulat?

0p. Nu
2p. Da

7. Ați avut până acum valori crescute ale glicemiei (ex. la un control medical, în timpul unei boli, în cursul sarcinii)?

0p. Nu
5p. Da

8. Aveți rude apropiate sau alte rude diagnosticate cu diabet zaharat (tip 1 sau tip 2)?

0p. Nu
3p. Da: bunică, mătușă, unchi, var de gradul 1 (însă nu părinte, frate, soră, fiu sau fiică)
5p. Da: părinte, frate, soră, fiu sau fiică

Scorul total de risc

☐ Riscul de a dezvolta diabet zaharat tip 2 în 10 ani este

Sub 7 Scăzut: estimativ 1 persoană din 100 se va îmbolnăvi de diabet
7-11 Ușor crescut: estimativ 1 persoană din 25 se va îmbolnăvi de diabet
12-14 Moderat: estimativ 1 persoană din 6 se va îmbolnăvi de diabet
15-20 Crescut: estimativ 1 persoană din 3 se va îmbolnăvi de diabet
Peste 20 Foarte crescut: estimativ 1 persoană din 2 se va îmbolnăvi de diabet

Figura 5. FINDRISC- Scorul finlandez, de estimare a riscului de DZ tip 2

CONTROLUL RISCULUI CARDIOVASCULAR/CARDIOMETABOLIC

Riscul cardiovascular/cardiometabolic poate fi controlat prin următoarele căi:

- **OSV: transformarea SV din pro-risc în anti-risc**, indiferent dacă este sau nu necesar și tratament medicamentos.
- **farmacoterapia controlului glicemic**: obținerea unui control glicemic strict, cu atingerea obiectivelor terapeutice conform ghidurilor în vigoare.
- **farmacoterapia HTA**: toți pacienții cu DZ vor fi tratați cu IECA sau ABRs. Dacă nu sunt atinse obiectivele terapeutice, asocierea altor clase de medicamente (betablocante, diuretice, blocanți de calciu) este necesară și recomandată.
- **farmacoterapia supraponderiei/obezității**: terapia comportamentală și medicamentoasă (în special în cazul pacienților cu risc foarte crescut).
- **farmacoterapia DLP**: la persoanele cu risc crescut terapia medicamentoasă se introduce odată cu OSV.
- **Farmacoterapia de antiagregare plachetară**: Asociația Cardiologilor Americani recomandă la toți pacienții cu RCV>10% tratament cu doze mici de aspirină, dacă aceasta nu este contraindicată. Când există boală CV și când riscul este foarte crescut, dacă aspirina este contraindicată se recomandă clopidogrel.

Bibliografie

1. Dincă M, Moța M. Patologia Nutrițional Metabolică. Editura Medicală Universitară Craiova, 2010.
2. Patsch J. Influence of lipolysis on chylomicron clearance and HDL cholesterol levels. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl H): H2-H6.
3. Valiy-Nagy K, Harris C, Swift LL. The assembly of hepatic VLDL: evidence of a role for the Golgi apparatus. *Lipids*. 2002; 37: 879-884.
4. Olofsson SO, Boren J. Apolipoprotein B100: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J Intern Med* 2005; 258: 395-410.
5. Lewis GF, Rader DJ. New insights into regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96: 1221-1232.
6. Maria Moța. Compendiu. Diabet zaharat, nutriție, boli metabolice. Editura Medicală Universitară Craiova 2001; pag 247-252.

7. Istvan ES, Deisenhoffer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292: 1160-1164.
8. Staels B, Dallongeville J et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088-2093.
9. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad spectrum drug. A50th anniversary review. *J Intern Med* 2005; 258: 94-114.
10. Jacobson TA. Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98: 3i-18i.
11. Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? *Trends cardiovasc Med* 2001; 11: 93-102.
12. Boden WE. HDL cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High –Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol* 2000; 86: 19L-22L.
13. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004; 95: 764-772.
14. Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 694-696.
15. Liu J, Sempos CT, Donahue RP. Non-HDL and VLDL cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 291: 1363-1368.
16. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a). An elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2219-2226.
17. Chahil TJ, Ginsberg GN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 491-510.
18. Haffner SM. Lipoprotein disorders associated with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Am J Cardiol* 2002; 90: 55i-61i.
19. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733-749.
20. Ginsberg HN, Zhang Y-L, Hernandez-Ono A. A metabolic syndrome: focus on dyslipidaemia. *Obesity* 2006; 14: 41S-49S.
21. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta* 2006; 368: 1-19.
22. Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* 2003; 19: 457-466.
23. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
24. Pradhan AD, Manson JE et al. C-reactive protein, interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-334.
25. Maria Moța. Diabet zaharat, nutriție, boli metabolice. *Ed Medicală Universitară Craiova*, 2002.
26. Yeoh SM, Cameron DP, Prins JB. The elusive enzyme for central obesity: 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) type 1. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29, 2003; Paris, France. Poster 1717.

27. Beckley ET. New ADA Initiative Moves Beyond Metabolic Syndrom. Cariometabolic risk proposed as umbrella term for diabetes riskfactors *DOC News* 2006; 3: 1.
28. Hâncu N, Cristina Niță. Riscul cardiovascular în diabetul zaharat. *Ed.Echinox*, Cluj Napoca 2008.
29. Expert Panel on Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *NIH Publication* 2001; No. 01-3670.
30. International Diabetes Federation. Diabetes and Cardiovascular Disease: Time to Act; 2001; available at: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1158>.
31. Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 781-791.
32. Hâncu N, Niță C, Roman G. Farmacoterapia controlului glicemic în diabetul zaharat tip 2 în: Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA, editors. Farmacoterapia diabetului zaharat. Cluj Napoca: *Editura Echinox* 2008; 201-321.
33. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-175.
34. Lee ET, Howard BV, Wang W, Welty TK, Galloway JM, Best LG, Fabstz RR, Zhang Y, Yeh JL, Devereux RB. Prediction of coronary heart disease in a population with high prevalence of diabetes and albuminuria: the Strong Heart Study. *Circulation* 2006; 113: 2897-2905.
35. 18. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Mathews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes study (UKPDS: 23) *BMJ* 1998; 316: 823-828.
36. 19. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1413-1419.
37. Lars Ryde'n, Co-Chairperson, Eberhard Standl, Co-Chairperson, Małgorzata Bartnik, Greet Van den Berghe, John Betteridge, Menko-Jan de Boer, Francesco Cosentino, Bengt Jo'nsson, Markku Laakso, Klas Malmberg, Silvia Priori, Jan Stergren, Jaakko Tuomilehto, Inga Thrainsdottir. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *European Heart Journal* 2007; 28: 88-136.
38. Petrone A, Zavarella S, Capizzi M, et al. Adiponectin gene is associated with obesity and obesity correlated traits in childhood. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29, 2003; Paris, France. Abstract 388.
39. Dana Dabelea, Susanne Fenselau, Stuart Gray, Nicolae Hîncu, Barbara V. Howard, James Howard, Jurgen Schrezenmeir, Marja-Riitta Taskinen. Actualități în lipidologie. *Editura Mirton Timișoara* 1999.
40. Nathan DM, Davidson MB, De Fronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753-759.
41. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920–924.

42. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality. Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999; 22:1262-1265.
43. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglcaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 608–617.
44. AACE/ACE Consensus Statement. Endocrine Practice. Vol 24 No. 1, January 2018
45. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen M-R, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683–689, 2001
46. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288:2709–2716, 2002
47. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DSJ, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without c-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the west of scotland coronary prevention study. *Circulation* 108:414–419, 2003
48. JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 112:666–673, 2005
49. Saely CH, Aczel S, Marte T, Langer P, Hoefle G, Drexel H. The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5698–5703, 2005
50. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition: a consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23:469–480, 2006
51. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M et al. Visceral Adiposity Index (VAI) a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 2010 Abr: 33(4): 920-2.
52. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian. *Lipids Health Dis*. 2011; 10(183):1-8
53. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et. Al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002 Dez; 228(21):2709-16
54. Codoner-Franch P, Murria-Estal R, Tortajada-Girbes M, Castillo-Villaescusa C del, Valls-Belles V, Alonso- Iglesias E. New factors of cardiometabolic risk inseverely obese children: influence of pubertal status. *Nutr Hosp*. 2010; 25(5); 845-51
55. Pitangueira JCD, Silva LR, Santana MLP, Silva MCM, Costa PRF, D`Almeida V et al. Metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents of a Brazilian municipality. *Nutr Hosp*. 2014; 29:865-872
56. Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:629-36

57. S. Popa, M. Moța, A. Popa, E. Moța 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 Sep;39(9):1045-53
58. Grundy SM., Krentz AJ, Wong ND. editors. Introduction In Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. USA: *Informa Healthcare*; 2007.
59. Chaoyang N, Ford ES. definition of the metabolic syndrome. What's new and what predicts risk? *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2006; 4: 237-251.
60. Hillier TA, Rousseau A, Lange C, et al. D.E.S.I.R. Cohort. Practical way to assess metabolic syndrome using a continuous score obtained from principal components analysis. *Diabetologia* 2006; 49: 1528-1535.
61. Hâncu N, Cerchizan A. Global Approach to Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetic Person. In: N Hâncu – editor. Cardiovascular risk in Type 2 Diabetes Mellitu. Berlin, Heidelberg, New York; *Springer –Verlag*; 2003: 240-76
62. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of The European Association for The Study of Diabetes. Guideline on Diabetes, Pre- diabetes and Cardiovascular Diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28:88-136.
63. Saristo T, Peltonen M, Lindstrom J, Saarikoski L, Eriksson J, et al. Cross sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diabetes Vascular Dis Res* 2005; 2: 67-72
64. American Diabetes Association. Diabetes Risk Test. Available from: [http://www. diabetes.org/risk-test](http://www.diabetes.org/risk-test) (accessed February 2007).
65. Expert Panel on Third Report on the National Cholesterol Education Program (NCEP) . Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adult (Adult Treatment Panel III). *NIH Publication* 2001; No 01-3670.
66. Grundy SM et al; National Heart Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the NCEP ATP III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
67. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Joint ESC Guidelines. 2016
68. Third Joint European Societies Task Force on Cardiovascular Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on Cardiovascular Prevention. *Eur J of Cardiovasc Prev aand Rehab* 2003;10: S1-S78.
69. Stevens JR et al, on behalf of the UKPDS Group. The UKPDS Engine>a model for the risk of Coronary Heart Disease in Type II Diabetes (UKPDS 56). *Clinical Science* 2001; 101: 671-9.
70. <https://www.mdcalc.com/ascvd-atherosclerotic-cardiovascular-disease-risk-algorithm-including-known-ascvd-aha-acc#evidence>, accesat în data de 18.06.2020