

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT VI**

SILVIA ANA LUCA



PhD THESIS

**INDIVIDUALIZING CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT
IN TYPE 2 DIABETES BY STRATIFICATION OF
PREDICTIVE DETERMINANTS**

SUMMARY

Scientific Coordinator

PROF. DR. BOGDAN TIMAR

**Timișoara
2026**

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	1
BACKGROUND	1
RATIONALE: IMPORTANCE OF RISK STRATIFICATION, TARGET ACHIEVEMENT, AND CLINICAL PHENOTYPING	2
NOVELTY AND ADDED VALUE OF THE PRESENT RESEARCH.....	2
AIMS.....	3
THESIS STRUCTURE	4
 GENERAL PART.....	 5
1. TYPE 2 DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASES: THE CARDIOMETABOLIC CONTINUUM.	5
1.1. EPIDEMIOLOGY AND IMPACT.	5
1.2. KEY PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS.....	6
1.3. INTERDEPENDENCIES BETWEEN MACROVASCULAR, MICROVASCULAR AND RENAL COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES.....	7
1.4. CLINICAL IMPACT OF MULTIFACTORIAL RISK FACTOR CONTROL IN TYPE 2 DIABETES.....	9
2. CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: FROM CATEGORIES TO MODELS.	11
2.1. THE EVOLVING CONCEPT OF RISK STRATIFICATION IN TYPE 2 DIABETES.....	11
2.2. CURRENT RECOMMENDATIONS FOR CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.....	14
2.3. CARDIOVASCULAR RISK MODELS: UTILITY AND LIMITATIONS.....	15
2.4. CLINICAL IMPACT OF RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.....	18
3. CARDIOMETABOLIC TARGETS IN TYPE 2 DIABETES: EMERGING EVIDENCE, CURRENT RECOMMENDATIONS AND CHALLENGES IN REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE.....	21
3.1. GLYCEMIC TARGETS AND RESIDUAL RISK.....	21
3.2. BLOOD PRESSURE TARGETS.....	22
3.3. RISK-BASED LIPID TARGETS.	23
3.4. MANAGEMENT OF OBESITY.....	25
3.5. MULTIFACTORIAL CONTROL AS AN INDICATOR OF THE QUALITY OF CARE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.	27

4. THE PARADIGM SHIFT IN TYPE 2 DIABETES CARE: CARDIO-RENAL PROTECTION BEYOND GLYCEMIA.....	29
4.1. FROM THE GLUCOSE-CENTRIC TO THE CARDIO-RENAL-METABOLIC APPROACH.	29
4.2. THERAPIES WITH CARDIO-RENAL BENEFITS IN TYPE 2 DIABETES.	33
4.3. IMPLEMENTATION GAPS IN REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE.	39
SPECIAL PART.....	41
1. METHODOLOGY.....	41
1.1. STUDY DESIGN.....	41
1.2. PATIENTS.....	42
1.3. CLINICAL, LABORATORY AND ANTHROPOMETRIC DATA.....	43
1.4. DEFINITION OF CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION.	44
1.5. DEFINITION OF CARDIOMETABOLIC TARGETS.....	45
1.6. DEFINITION OF CLINICAL PHENOTYPES.	46
1.7. STATISTICAL ANALYSIS.....	48
1.8. DATA CONFIDENTIALITY AND ETHICAL CONSIDERATIONS.	49
2. RESULTS.....	51
2.1. STUDY POPULATION.....	51
2.2. CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION: DISTRIBUTION AND DISCREPANCIES BETWEEN THE ESC 2019, 2021 AND 2023 GUIDELINES.....	53
2.3. DISTRIBUTION AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE SCORE2-DIABETES ALGORITHM.....	57
2.4. DETERMINANTS OF RISK CLASSIFICATION DIFFERENCES BETWEEN THE 2023 AND 2021 ESC GUIDELINE EDITIONS.....	62
2.5. INDIVIDUAL CARDIOMETABOLIC RISK FACTOR TARGETS ACHIEVEMENT.....	65
2.6. CARDIOMETABOLIC RISK FACTOR TARGETS ACHIEVEMENT ACROSS CARDIOVASCULAR RISK CATEGORIES.	67
2.7. MULTIFACTORIAL CARDIOVASCULAR RISK FACTOR CONTROL.	70
2.8. CLINICAL PROFILE AND PREVALENCE OF CARDIO-RENO-MICROVASCULAR PHENOTYPES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.....	73
2.9. CARDIOMETABOLIC TARGETS ACHIEVEMENT ACROSS CARDIO-RENO-MICROVASCULAR PHENOTYPES.....	77
2.9.1. ACHIEVEMENT OF INDIVIDUAL CARDIOMETABOLIC TARGETS ACROSS PHENOTYPES.	77
2.9.2. ACHIEVEMENT OF MULTIFACTORIAL CARDIOMETABOLIC RISK FACTOR CONTROL ACROSS PHENOTYPES.....	78
2.10. PREDICTORS OF MULTIFACTORIAL CARDIOVASCULAR RISK FACTOR CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.	80
2.11. IMPACT OF BODY WEIGHT AND SMOKING STATUS ON CARDIOMETABOLIC RISK FACTOR CONTROL.	82
2.12. GAPS IN CARDIOPROTECTIVE THERAPY IMPLEMENTATION.....	83

2.12.1. USE OF CARDIOPROTECTIVE THERAPIES BY CARDIOVASCULAR RISK CATEGORY.	83
2.12.2. USE OF CARDIOPROTECTIVE THERAPIES IN VULNERABLE SUBGROUPS.....	84
2.12.3. USE OF CARDIOPROTECTIVE THERAPIES BY PHENOTYPE.....	86
3. DISCUSSIONS.....	87
3.1. INTERPRETATION OF FINDINGS.....	87
3.1.1. DISCREPANCIES BETWEEN RISK STRATIFICATION MODELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.	87
3.1.2. MULTIFACTORIAL CARDIOMETABOLIC RISK FACTOR CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.	89
3.1.3. CARDIO-RENO-MICROVASCULAR PHENOTYPES AS A PRACTICAL INSTRUMENT IN CLINICAL PRACTICE.....	93
3.2. COMPARISON WITH THE EXISTING BODY OF LITERATURE.....	95
3.2.1. CARDIOVASCULAR RISK DISTRIBUTION IN EUROPEAN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.....	95
3.2.2. DIFFERENCES IN CARDIOVASCULAR RISK EVALUATION METHODS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES ACROSS THE 2019, 2021, AND 2023 ESC GUIDELINES.....	97
3.2.3. CARDIOMETABOLIC RISK FACTOR CONTROL.	100
3.2.4. THERAPEUTIC GAPS.....	101
3.2.5. IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE.	105
3.3. STRENGTHS.	107
3.4. LIMITATIONS.	108
3.5. FUTURE RESEARCH DIRECTIONS.....	108
CONCLUSIONS	109
FINAL CONCLUSIONS.....	109
ORIGINAL CONTRIBUTIONS.	111
BIBLIOGRAPHY	114

INTRODUCTION

Type 2 diabetes (T2D) is one of the main determinants of cardiovascular disease (CVD) and premature mortality in the adult population. Its multifactorial etiology, along with its association with a constellation of metabolic changes results in complex patient profiles with multiple comorbidities and complications that amplify the risk. Thus, to reduce the risk of major cardiovascular (CV) events and death among these patients, it is necessary to implement a structured approach to assess CV risk and guide subsequent interventions in clinical practice.

The thesis is structured into a general part that defines the conceptual framework, and a special part that aims to test these concepts using real-world data. Although modern guidelines provide tools for CV risk stratification and different therapeutic targets for lipid, glycemic, and blood pressure (BP) control, and the estimated risk should be reflected in the intensity of risk factor control, the implementation of these recommendations remains incomplete in real-world clinical practice. Since risk tools influence which patients are classified into the high or very high risk categories, and the majority of patients with T2D have very high CV risk, this classification has direct consequences on treatment intensity. Moreover, since real-world data indicate that cardiometabolic control remains limited in these patients, the implementation of a pragmatic phenotyping method, which connects risk estimation with clinical reality, as a complementary tool to risk stratification, refines the understanding of the disease's complexity and highlights where the greatest therapeutic gaps are and which patient groups should be prioritized.

This thesis aims to integrate risk classification, cardiometabolic targets, and clinical phenotypes into a unified and applicable framework that can be translated into clinical practice in Romania, a region where the disease burden and implementation challenges are significant. The results of this research allow for the proposal of practical steps by developing a clinically applicable model and inform public health policy interventions.

The main aim of this thesis is to provide an integrated assessment of CV risk distribution and cardiometabolic risk factor control in a cohort of patients with T2D in real-world clinical practice. Secondary aims focused on evaluating discrepancies between the CV risk assessment methods from the 2019, 2021, and 2023 ESC guidelines in clinical practice. Another objective was to assess the rate of achievement of therapeutic targets for key cardiometabolic risk factors, as well as to identify predictors of cardiometabolic control. Also, to provide a more refined risk stratification method in patients with T2D, four distinct clinical phenotypes were constructed based on diabetes-related complications (CV, microvascular, renal), and differences in cardiometabolic control between these phenotypes were subsequently analyzed.

GENERAL PART

1. TYPE 2 DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASE: THE CARDIOMETABOLIC CONTINUUM

T2D is recognized as one of the most prevalent chronic diseases of the 21st century, affecting over 500 million adults worldwide. Atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD), which manifest as coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease (PAD), as well as heart failure (HF), are two to four times more frequent in patients with T2D. These conditions develop earlier in the disease trajectory when compared to the general population and are responsible for the premature mortality observed in these patients. In clinical practice, patients with T2D represent a diverse population with complex disease profiles and an increased burden of complications. In addition, T2D is associated with several CV risk factors such as hypertension, dyslipidemia, and obesity, all of which further increase the risk of adverse events in this population.

Several mechanisms contribute to the accelerated progression of atherosclerosis observed in T2D. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherogenic dyslipidemia play a central role in the development of CVDs in these patients, which manifest earlier in the disease course and lead to more severe vascular damage than compared to individuals without diabetes. This damage affects both small and large arteries and contributes to the development of diabetes-related microvascular and macrovascular complications. Importantly, microvascular disease should not be viewed just as a simple consequence of diabetes, but rather as a clinical marker of increased CV risk and independent predictor of CV disease in these patients. Additional complications, such as renal impairment, further increase this risk. As a result, effective management in this population is almost impossible without implementing multidimensional interventions focused on optimal control of modifiable CV risk factors, particularly blood glucose, lipids, and blood pressure (BP), alongside lifestyle interventions including smoking cessation and weight control.

2. CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: FROM CATEGORIES TO MODELS

Patients with T2D face an increased risk of developing CVD when compared to the general population. In these patients, CV risk evaluation requires periodic updates to account for changes in epidemiology, advances in therapies, geographical variations, and the heterogeneity of risk factor prevalence and control. Therefore, the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) have continuously developed dedicated guidelines, with the latest edition from 2023 introducing SCORE2-Diabetes, a specific risk calculator tailored for use in European patients with T2D, replacing the previous category-based methods.

An accurate CV risk evaluation is fundamental in these patients, since risk underestimation translates into different targets for LDL cholesterol (LDL-C) and less aggressive preventive and therapeutic strategies, with a major impact on both risk factor control and the implementation of therapeutic strategies in clinical practice. Therefore, the rationale for conducting an analysis comparing the CV risk stratification methods of the 2019,

2021, and 2023 ESC guidelines was to assess potential discrepancies between the latest guideline recommendations in a population originating from a region with very high CV mortality.

3. CARDIOMETABOLIC TARGETS IN TYPE 2 DIABETES: EMERGING EVIDENCE, CURRENT RECOMMENDATIONS AND THE CHALLENGES IN REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE

The results of the Steno-2 study have reinforced the idea that T2D management should focus on a multifactorial risk factor control strategy, by demonstrating the benefits of simultaneous control of multiple risk factors in these patients.

A multifactorial CV risk factor control strategy that quantifies the number of targets achieved for blood glucose, lipids, blood pressure, and body weight, may more accurately reflect how current therapeutic policies are implemented in patients with T2D than any single parameter could. Given the complex relationship between T2D and CVD, analyzing a single parameter may not adequately capture the overall risk and implementation challenges. Therefore, a multidimensional approach involving optimal cardiometabolic control and lifestyle changes is currently recommended in these patients.

Despite these recommendations, adequate control of CV risk factors and the widespread use of cardioprotective agents remain limited in real-world clinical practice.

4. THE PARADIGM SHIFT IN TYPE 2 DIABETES CARE: CARDIORENAL PROTECTION BEYOND GLYCEMIA

Historically, T2D management had as primary goal the achievement of optimal glycemic control. However, as demonstrated in numerous landmark studies, although glycemia is closely associated with microvascular disease, and its reduction translates to a lower risk of microvascular complications, it is not the only determinant of macrovascular complications, particularly among patients with long disease duration. Although the relationship between T2D and CVD is complex and only partially elucidated, several interventions have demonstrated the ability to reduce the risk of CV events in these patients, with optimal control of risk factors being fundamental.

The results of CV outcome studies with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have fundamentally changed guideline recommendations and treatment strategies, where the primary objective has shifted from glycemic control to a holistic approach focused on additional CV and renal protection, supporting the use of glucose-lowering agents with cardiorenal benefits in all patients, regardless of the quality of glycemic control. The benefits of these agents, documented in patients both with and without diabetes and various comorbidities, have shifted the paradigm in T2D management from the initial glucocentric approach to CV and renal protection as the main goal in all patients.

SPECIAL PART

1. METHODS

The study was designed as a cross-sectional, observational, real-world analysis and was conducted in 174 adult patients (aged 40-69 years) with T2D followed in the Diabetes Clinic of the “Pius Brinzeu” Emergency Hospital Timisoara, Romania. Data were collected from the patients’ medical records and the institution’s electronic database retrospectively between June 2023 and May 2024, in accordance with the hospital’s standards of care for patients with diabetes. Initial enrollment included 70 hospitalized patients with T2D, followed by the inclusion of an additional 104 consecutive patients in an outpatient setting. All variables required for the analysis were collected at the same index clinical evaluation, either during the hospitalization period or at outpatient presentation.

All patients had complete data necessary for CV risk classification, risk factor control analysis and phenotype construction. Major CV risk factors were defined as age (women ≥ 55 years, men ≥ 45 years), hypertension (BP of $\geq 140/90$ mm Hg or use of BP-lowering medication), smoker status, dyslipidemia (total cholesterol ≥ 200 mg/dL or triglycerides (TG) ≥ 150 mg/dl or LDL-C ≥ 100 mg/dl or high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) < 40 mg/dl in men and < 50 mg/dl women or use of lipid-lowering agents), and obesity (body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²).

Established ASCVD was defined as a history of coronary syndromes, stroke or PAD, prior arterial revascularization in the coronary, peripheral or carotid territories, or significant plaque on imaging. Severe target organ damage (TOD) was defined according to each ESC guideline edition used for CV risk classification based on the presence of renal impairment, neuropathy, retinopathy, and left ventricular hypertrophy. As per the 2023 ESC guidelines risk classification method, SCORE2-Diabetes was used to calculate CV risk in patients without ASCVD and/or severe TOD, while guideline-defined criteria were used to evaluate CV risk when the 2019 and 2021 ESC methods were utilized.

The following targets were utilized to define risk factor control: hemoglobin A1c (HbA1c) $< 7\%$; BMI < 25 kg/m²; BP < 130 mmHg systolic and < 80 mmHg diastolic; TG < 150 mg/dl; LDL-C targets were determined according to the individual CV risk category (ESC 2023): < 55 mg/dl for very high risk, < 70 mg/dl for high risk, and < 100 mg/dl for moderate risk. Individual and multifactorial risk factor control was evaluated across the 2023 ESC guideline-defined CV risk categories.

Multifactorial CV risk factor control was defined as achievement of ≥ 3 out of 5 targets. Strict extended control was defined as attainment of ≥ 4 out of 6 targets when smoking status was included as a lifestyle-related risk factor in the analysis.

Additionally, patients were clustered into four clinically defined, complication-based phenotypes, according to the presence of diabetes-related complications, defined as follows: “Neither” (patients without documented ASCVD, microvascular or renal involvement), “ASCVD only” (patients with documented ASCVD, as priorly defined, but without microvascular or renal involvement), “Micro/renal only” (patients without documented ASCVD, but with microvascular or renal involvement), “ASCVD + microvascular/renal” (patients with both documented ASCVD, microvascular and renal involvement).

2. RESULTS

2.1. STUDY POPULATION

The analysis included 174 patients with T2D with a median age of 61 [IQR 53-65] years and a median diabetes duration of 7 years [IQR 2-14]. Obesity was highly prevalent, with over half of the cohort (59.2%) having a BMI ≥ 30 kg/m². 70 (40.2%) patients had established CVD, and neuropathy was the most common microvascular complication (68.4%), followed by retinopathy (23.6%), and diabetic kidney disease (23.6% patients had albuminuria and 14.9% an eGFR < 60 ml/min/1.73 m²). 64.9% of patients were taking statins, 8% of all participants received treatment with ezetimibe and none with PCSK9i. Novel glucose-lowering cardioprotective agents administration was modest (27.0% SGLT2i and 20.7% GLP-1 RAs).

2.2. CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION: DISTRIBUTION AND DISCREPANCIES BETWEEN THE ESC 2019, 2021 AND 2023 GUIDELINES

The first phase of the study evaluated the differences in CV risk stratification across the methods recommended by the 2019, 2021 and 2023 ESC guideline editions and included 70 hospitalized patients with T2D. Based on the 2023 ESC method, one patient (1.4%) was classified in the moderate CV risk category, 8 (11.4%) patients into the high CV risk category, while most (87.2%) were classified into the very high CV risk category. When applying the 2021 ESC method, CV risk stratification was as follows: no patient was classified as moderate CV risk, 44 patients (62.9%) as high CV risk, and 26 (37.1%) as very high CV risk. Based on the 2019 ESC classification, 4 patients (5.7%) had high CV risk and 66 (94.3%) had very high CV risk. When comparing the 2023 to the 2021 ESC method, 36 (51.4%) patients were classified differently. Between the 2023 and the 2019 criteria, most patients (81.4%) were clustered in the same CV risk category. 40 patients (57.1%) were classified in an inferior CV risk category when the 2021 method was used, as compared to the 2019 ESC criteria. Categorical CV risk classification was compared between the three ESC methods, with significant differences found between the 2023 and 2021 methods ($p = 0.047$), but not between the 2023 and 2019 methods ($p = 0.731$).

2.3. DISTRIBUTION AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE SCORE2-DIABETES ALGORITHM

When the entire cohort was analyzed ($n=174$) and SCORE2-Diabetes was evaluated in patients without ASCVD or severe TOD, CV risk was higher among inpatients than outpatients. Overall, women had a slight increase in SCORE2-Diabetes values than men, but without reaching formal statistical significance. Age at diagnosis of under 40 years was associated with a lower CV risk.

2.4. DETERMINANTS OF RISK CLASSIFICATION DIFFERENCES BETWEEN THE 2023 AND 2021 ESC GUIDELINE EDITIONS

Risk classification differences between the 2023 and the 2021 ESC methods were associated with lower total cholesterol (154.9 mg/dL vs. 184.1 mg/dL; $p = 0.034$), non-HDLc (107.9 mg/dL vs. 140.1 mg/dL; $p = 0.020$), and HbA1c (7.7% vs. 9.1%; $p = 0.006$). Patients

classified differently were associated with a higher rate of retinopathy (50% vs. 27.8%; $p = 0.048$) and hypertension (97.1% vs. 77.8%; $p = 0.028$). Higher HbA1c values and the absence of chronic kidney disease were significant predictors for different classification between 2023 and 2021.

2.5. INDIVIDUAL CARDIOMETABOLIC RISK FACTOR TARGETS ACHIEVEMENT

The next phase of the analysis followed the attainment of CV and metabolic risk factor targets in the 174 enrolled patients with T2D. 81 (46.6%) achieved a HbA1c <7%, 101 (58.0%) had TG values <150 mg/dl, 73 (42.0%) were at target for BP values, while only 35 (20.1%) reached the recommended LDL-C target for their CV risk category and 20 (11.5%) patients had normal weight (BMI <25 kg/m²).

2.6. CARDIOMETABOLIC RISK FACTOR TARGETS ACHIEVEMENT ACROSS CARDIOVASCULAR RISK CATEGORIES

Next, cardiometabolic control was evaluated across the 2023 ESC CV risk categories. 71.4% patients achieved the target for HbA1c, 57.1% for BP and TG, 28.6% for LDL-C, and 14.3% had normal weight in the moderate CV risk category (4%). Of the high risk patients (14.4%), 56.0% were at target for HbA1c, 56.0% for TG, 52.0% for BP, 24.0% for LDL-C and 16.0% for BMI. As for the very high risk category (81.6%), the proportion of patients meeting the targets were 43.7% for HbA1c, 58.5% for TG, 39.4% for BP, 19% for LDL-C, while only 10.6% for normal BMI. The differences in risk factor control across ESC CV risk categories did not reach statistical significance.

2.7. MULTIFACTORIAL CARDIOVASCULAR RISK FACTOR CONTROL

The analysis evaluated the simultaneous attainment of multiple cardiometabolic targets (HbA1c, LDL-C, TG, BP, BMI), with 10.3% of the cohort achieving none of these targets, while 30.5% achieved one, 33.9% achieved two, only 4.0% of the patients met four risk factor targets simultaneously, and no patient had all five risk factors controlled. Multifactorial CV risk factor control, defined as achievement of ≥ 3 out of 5 targets for HbA1c, BP, TG, LDL-C, and BMI, was less achieved as CV risk increased, with 57.1% of patients in the moderate risk category, 40.0% in the high risk category, and 21.1% in the very high risk category achieving ≥ 3 of 5 targets ($p = 0.019$).

2.8. CLINICAL PROFILE AND PREVALENCE OF CARDIO-RENO-MICROVASCULAR PHENOTYPES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Four distinct clinical phenotypes were constructed based on the presence of diabetes-related microvascular, renal, and macrovascular complications, and were previously defined. 33 patients (19%) were classified into the “Neither” phenotype, 4 patients (2.3%) were included in the “ASCVD only” phenotype, while 71 patients (40.8%) were clustered into the “Microvascular/renal only” and 66 (37.9%) into the mixed “ASCVD + microvascular/renal” phenotypes. Diabetes duration was longer in the “ASCVD + microvascular and/or renal” phenotype (Kruskal Wallis $p < 0.001$), while LDL-C values (Kruskal Wallis $p = 0.001$) and eGFR levels were lower in this subgroup (Kruskal Wallis $p = 0.003$).

2.9. CARDIOMETABOLIC TARGETS ACHIEVEMENT ACROSS CARDIO-RENO-MICROVASCULAR PHENOTYPES

Glycemic control was obtained in approximately half of the enrolled patients, while lipid control was poor, with only one-fifth of the cohort meeting the risk-based LDL-C target. No significant differences were found across phenotypes regarding the achievement of individual cardiometabolic control for any of the five evaluated targets. Regarding multifactorial cardiometabolic risk factor control, no patient reached all five targets, irrespective of the phenotype examined, while less than one-third of patients achieved ≥ 3 out of 5 targets. In the mixed phenotype, 30.3% met a single target, 31.8% met two targets, 24.2% met three, and 6.1% met four targets, while no patient achieved all five.

2.10. PREDICTORS OF MULTIFACTORIAL CARDIOVASCULAR RISK FACTOR CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

A multivariable logistic regression model with adjustments for age, sex, BMI, and diabetes duration was performed across cardio-reno-microvascular phenotypes, with no significant association between phenotype category and multifactorial control. Higher BMI emerged as a predictor of worse multifactorial CV risk factor control.

In a similar regression model adjusted for age, sex, BMI, diabetes duration and history of CVD, the very high CV risk category was independently associated with lower odds of multifactorial CV risk factor control, (adjusted OR 0.19, 95% CI 0.06-0.61, $p = 0.005$). Higher BMI and multifactorial CV risk factor control were independently and inversely associated (adjusted OR per 1 kg/m² increase 0.91, 95% CI 0.850-0.98, $p = 0.015$).

2.11. IMPACT OF BODY WEIGHT AND SMOKING STATUS ON CARDIOMETABOLIC RISK FACTOR CONTROL

When evaluating lifestyle-related factors, no current smoker attaining control of ≥ 4 out of 6 targets, while 34 nonsmokers (27.9%) did so ($p < 0.001$), and LDL-c target attainment was also more frequent in nonsmokers ($p = 0.024$), while target attainment of HbA1c, BP, and triglycerides was similar irrespective of smoking status. Across BMI categories, BP target attainment rates decreased as body weight increased (65.0% in normal weight, 46.0% in overweight, and 35.9% in patients with obesity; $p = 0.045$).

2.12. USE OF CARDIOPROTECTIVE THERAPIES BY CARDIOVASCULAR RISK CATEGORY

Statin use was prescribed in more than half of the cohort (64.9%), ranging from 28.6% in the moderate risk to 48.0% in the high risk and 69.7% in the very high CV risk category ($p = 0.013$). Prescription rates of ezetimibe were limited overall (8.0%) and did not differ significantly across risk groups ($p = 0.496$). No patient was receiving PCSK9i. SGLT2i and GLP-1 RAs were prescribed in 27.0% and 20.7% of patients, respectively, with no significant differences in prescription rates of either therapies observed across CV risk categories. Cardioprotective therapy use was also evaluated in patients with a history of ASCVD, obesity,

patients with very high CV risk, and patients with very high CV risk not having an LDL-C <55 mg/dl.

In vulnerable subgroups, such as patients with very high CV risk (n=142), 99 (69.7%) were receiving statins and 13 (9.2%) ezetimibe. Among very high risk and uncontrolled LDL-C subgroup (n=115), statin use was documented in 74 (64.3%) and ezetimibe in 8 (7%) patients. Cardioprotective glucose-lowering therapy use was limited in both subgroups, with 26.1% patients from the very high CV risk category being treated with SGLT2i and 21.1% with GLP-1 RAs. In the very high risk subgroup with uncontrolled LDL-C, corresponding proportions were 22.6% for SGLT2i and 16.5% for GLP-1 RAs. In patients with obesity (n=103), GLP-1 RAs use was documented in only 24.3% of patients and SGLT2i in 30.1%, while statin and ezetimibe use were 66.0% and 10.7%, respectively. In patients with a history of ASCVD, most (81.4%) were taking statins and only a few (12.9%) were prescribed ezetimibe, while SGLT2i and GLP-1 RAs use was documented in 27.1% and 21.4% patients, respectively.

When examining cardioprotective therapy use across cardio-reno-microvascular phenotypes, in patients clustered in the “ASCVD only” and mixed “ASCVD + microvascular/renal” groups, statin use was significantly higher ($p = 0.002$), but ezetimibe use was limited and similar across phenotypes ($p = 0.186$). Cardioprotective glucose-lowering agents were documented in approximately one-fourth of the cohort and did not differ across phenotypes ($p = 0.623$ for SGLT2i; $p = 0.440$ for GLP-1 RAs).

CONCLUSIONS

The results of the thesis demonstrate that CV risk assessment in patients with T2D is a dynamic clinical instrument that directly influences treatment goals and the intensity of medical intervention. The differences observed between the ESC 2019, 2021, and 2023 risk stratification guideline methods demonstrate that the 2019 and 2023 ESC methods provide a more precise assessment of the true risk burden in a real-world cohort of patients from a European region with very high CV mortality, unlike the 2021 ESC method, which tends to underestimate CV risk in a significant proportion of patients. These results are relevant to T2D care in everyday clinical practice, particularly when it comes to determining LDL-C targets and the eligibility for cardioprotective therapies. Risk factor control was poor overall, with particularly low achievement of LDL-C and BMI targets in a cohort at predominantly very high CV risk, indicating a substantial discrepancy between clinical reality and guideline recommendations. Therefore, in clinical practice, identifying patients at high CV risk does not, by itself, guarantee that therapeutic management is proportional to this risk.

Multifactorial cardiometabolic control remains insufficient even in very high risk patients, suggesting a significant gap between guideline recommendations and clinical reality. The fact that none of the patients simultaneously met all five major cardiometabolic targets, and only a quarter met at least three of them, confirms that the burden of residual risk remains substantial in T2D. This observation supports the need to implement composite control indicators to monitor the quality of care in these patients. Furthermore, high BMI and smoking status emerge as clinical indicators of poor cardiometabolic control, suggesting that CV risk management in T2D should more firmly integrate obesity and lifestyle optimization interventions and view them not only as general recommendations, but as major determinants of the overall therapeutic success.

The results suggest a significant gap in the implementation of cardioprotective therapies in eligible patients, including particularly vulnerable subgroups such as those with T2D and very high CV risk, established CV disease, or obesity. The underutilization of statins at adequate doses, ezetimibe, SGLT2i, and GLP-1 RAs highlights the persistence of therapeutic inertia and underscores the need for a systemic treatment reevaluation, as well as the implementation of clinical audit strategies for patients with T2D. The thesis emphasizes that most of the patients with T2D included in the analysis belong to subgroups with increased CV vulnerability, in which the burden of microvascular, renal, and atherosclerotic complications frequently coexists. This finding confirms the systemic and progressive nature of the disease and justifies the need for integrated approaches, not only glucocentric ones. Thus, the cardio-renal-microvascular phenotyping method proposed in the thesis provides clinical value through its potential to transform routine clinical data into a practical tool that can identify those patients requiring therapeutic prioritization, particularly the mixed phenotype, which represents a subgroup of patients with a particularly high disease burden. These results demonstrate that conventional CV risk stratification and clinical phenotyping are complementary rather than competing methods, which can refine prognostic evaluation and support more nuanced therapeutic decisions, particularly when standard risk assessment scores fail to adequately capture the burden of complications. This approach could improve systemic cardiometabolic management and encourage risk-based treatment intensification and integrated preventive interventions. This thesis proposes a practical model for personalized medicine that is widely applicable through the integration of risk assessment,

cardiometabolic targets, and clinical phenotypes, with the potential to improve the quality of care for patients with T2D in real-world practice.

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

The present doctoral research brings the following original contributions:

- The development and validation of an integrated clinical assessment framework for patients with T2D that combines CV risk stratification, multifactorial cardiometabolic control, and cardio-renal-microvascular phenotyping.
- Highlighting, in a real-world cohort of patients from Romania, the discrepancies between the 2019, 2021, and 2023 ESC CV risk stratification methods, emphasizing the potential for risk underestimation using the 2021 ESC method in a population from a region with very high CV mortality.
- Providing original evidence regarding the distribution of CV risk in a population with T2D in Romania, indicating that the majority of patients fall into the very high risk category and that this risk burden is followed by inadequate cardiometabolic control.
- The introduction of a simple, pragmatic, and reproducible clinical phenotyping approach, based on the presence of ASCVD, microvascular, and/or renal impairment, which can be used as a complementary tool to refine risk assessment in clinical practice.
- Identifying the mixed phenotype as an expression of maximum clinical burden, characterized by longer diabetes duration, higher complication burden, and increased need for therapeutic intensification. This observation provides a practical basis for prioritizing the most vulnerable patient subgroups.
- Operationalizing the concept of multifactorial cardiometabolic control as a quality of care indicator, by defining and using a pragmatic composite criterion (achieving at least 3 out of 5 targets), which is easy to utilize in the clinical audit of patients with T2D.
- The original documentation of the disparity between CV risk and the quality of risk factor control, by demonstrating that patients at very high risk have the poorest multifactorial control. This finding has immediate relevance for the reorganization of clinical follow-up.
- Highlighting the role of obesity as an independent determinant of inadequate cardiometabolic control, which supports including weight management in the center of CV risk reduction strategies in patients with T2D.
- Highlighting the negative impact of smoking on overall cardiometabolic control, reinforcing the idea that smoking cessation interventions must be firmly integrated into modern management strategies in T2D.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR BABEȘ”
DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VI

SILVIA ANA LUCA



TEZĂ DE DOCTORAT

INDIVIDUALIZAREA EVALUĂRII RISCULUI
CARDIOVASCULAR ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2 PRIN
STRATIFICAREA DETERMINANȚILOR DE PREDICȚIE

REZUMAT

Coordonator științific
PROF. DR. BOGDAN TIMAR

Timișoara
2026

CUPRINS

INTRODUCERE.....	1
CONTEXTUL CERCETĂRII	1
MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI: IMPORTANȚA STRATIFICĂRII RISCULUI, A ATINGERII ȚINTELOR ȘI A FENOTIPĂRII CLINICE.....	2
NOUTATEA ȘI VALOAREA ADĂUGATĂ A CERCETĂRII	2
OBIECTIVELE CERCETĂRII	3
STRUCTURA TEZEI.....	4
 PARTEA GENERALĂ	5
1. DIABETUL ZAHARAT TIP 2 ȘI BOALA CARDIOVASCULARĂ: CONTINUUMUL CARDIOMETABOLIC.....	5
1.1. EPIDEMIOLOGIE ȘI IMPACT.....	5
1.2. MECANISME FIZIOPATOLOGICE CHEIE	6
1.3. INTERDEPENDENȚELE DINTRE COMPLICAȚIILE MACROVASCULARE, MICROVASCULARE ȘI RENALE	7
1.4. IMPLICAȚIILE CLINICE ALE CONTROLULUI MULTIFACTORIAL AL FACTORILOR DE RISC ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2.....	9
2. STRATIFICAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2: DE LA CATEGORII LA MODELE	11
2.1. EVOLUȚIA CONCEPTULUI DE STRATIFICARE A RISCULUI ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2.	11
2.2. RECOMANDĂRILE ACTUALE PNTRU STRATIFICAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2	14
2.3. MODELELE DE RISC: UTILITATE ȘI LIMITĂRI.....	15
2.4. IMPACTUL CLINIC AL STRATIFICĂRII RISCULUI LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2.....	18
3. ȚINTELE CARDIOMETABOLICE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2: DOVEZI, RECOMANDĂRI ACTUALE ȘI PROVOCĂRI ÎN PRACTICA CLINICĂ.....	21
3.1. ȚINTE GLICEMICE ȘI RISCUL REZIDUAL	21
3.2. ȚINTE PENTRU TENSIUNEA ARTERIALĂ.....	22
3.3. ȚINTE LIPIDICE ÎN FUNCȚIE DE RISC	23
3.4. MANAGEMENTUL OBEZITĂȚII	25
3.5. CONTROLUL MULTIFACTORIAL CA INDICATOR PRAGMATIC DE CALITATE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2	27
4. SCHIMBAREA PARADIGMEI ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT: PROTECȚIE CARDIORENALĂ DINCOLO DE CONTROLUL GLICEMIC	29

4.1.	DE LA ABORDAREA GLUCOCENTRICĂ LA CEA CARDIO-RENO-METABOLICĂ	29
4.2.	TERAPII CU BENEFICII CARDIORENALE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2	33
4.3.	PROBLEME DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICA REALĂ	39
PARTEA SPECIALĂ		41
1.	METODOLOGIE.....	41
1.1.	DESIGNUL STUDIULUI.....	41
1.2.	PACIENȚI.....	42
1.3.	PARAMETRII CLINICI, ANTROPOMETRICI ȘI DE LABORATOR.	43
1.4.	DEFINIȚIA STRATIFICĂRII RISCULUI CARDIOVASCULAR	44
1.5.	DEFINIȚIA ȚINTELOR CARDIOMETABOLICE	45
1.6.	DEFINIȚIA FENOTIPURILOR CLINICE.....	46
1.7.	METODE DE ANALIZĂ STATISTICĂ	48
1.8.	CONFIDENȚIALITATEA DATELOR ȘI CONSIDERAȚII ETICE.....	49
2.	REZULTATE	51
2.1.	CARACTERISTICILE GENERALE ALE COHORTEI	51
2.2.	STRATIFICAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR: DISTRIBUȚII ȘI DISCREPANȚE ÎNTRE ABORDĂRILE GHIDURILOR ESC 2019, 2021 ȘI 2023	53
2.3.	DISTRIBUȚIA ȘI SEMNIFICAȚIA CLINICĂ A ALGORITMULUI SCORE2-DIABETES.....	57
2.4.	DETERMINANȚII DIFERENȚELOR ÎN CLASIFICAREA RISCULUI DINTRE GHIDURILE ESC 2023 ȘI 2021	62
2.5.	ATINGEREA ȚINTELOR CARDIOMETABOLICE INDIVIDUALE.....	65
2.6.	ATINGEREA ȚINTELOR CARDIOMETABOLICE ÎN FUNCȚIE DE CATEGORIA DE RISC	67
2.7.	CONTROLUL CARDIOMETABOLIC MULTIFACTORIAL	70
2.8.	PROFILUL CLINIC ȘI PREVALENȚA FENOTIPURILOR CARDIO-RENO-MICROVASCULARE	73
2.9.	ATINGEREA ȚINTELOR CARDIOMETABOLICE ÎN FUNCȚIE DE FENOTIPUL CARDIO-RENO-MICROVASCULAR	77
2.9.1.	ATINGEREA ȚINTELOR INDIVIDUALE CARDIOMETABOLICE ÎN FUNCȚIE DE FENOTIP.....	77
2.9.2.	CONTROLUL MULTIFACTORIAL ÎN FUNCȚIE DE FENOTIP.....	78
2.10.	PREDICTORI AI CONTROLULUI MULTIFACTORIAL LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2.....	80
2.11.	IMPACTUL GREUTĂȚII CORPORALE ȘI AL FUMATULUI ASUPRA CONTROLULUI CARDIOMETABOLIC.....	82
2.12.	LACUNE ÎN IMPLEMENTAREA TERAPIEI CARDIOPROTECTOARE.....	83
2.12.1.	UTILIZAREA TERAPIEI CARDIOPROTECTOARE ÎN FUNCȚIE DE CLASA DE RISC CARDIOVASCULAR.....	83
2.12.2.	UTILIZAREA TERAPIEI CARDIOPROTECTOARE ÎN SUBGRUPURILE VULNERABILE.....	84

2.12.3. UTILIZAREA TERAPIEI CARDIOPROTECTOARE ÎN FUNCȚIE DE FENOTIP	86
3. DISCUȚII.....	87
3.1. INTERPRETAREA REZULTATELOR.....	87
3.1.1. DISCREPAȚE ÎNTRE METODELE DE STRATIFICARE A RISCULUI LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2	87
3.1.2. CONTROLUL CARDIOMETABOLIC MULTIFACTORIAL LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2.....	89
3.1.3. FENOTIPURILE CARDIO-RENO-MICROVASCULARE CA INSTRUMENT PRACTIC ÎN PRACTICA CLINICĂ	93
3.2. COMPARAREA CU LITERATURA EXISTENTĂ.....	95
3.2.1. DISTRIBUȚIA RISCULUI CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2 DIN EUROPA.....	95
3.2.2. DIFERENȚELE DINTRE METODELE DE EVALUARE A RISCULUI CARDIOVASCULAR DIN GHIDURILE ESC 2019, 2021 ȘI 2023 LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2	97
3.2.3. CONTROLUL FACTORILOR DE RISC CARDIOMETABOLIC	100
3.2.4. LACUNE TERAPEUTICE	101
3.2.5. IMPLICAȚII PENTRU PRACTICA CLINICĂ.....	105
3.3. PUNCTE TARI ALE CERCETĂRII.....	107
3.4. LIMITĂRI ALE CERCETĂRII	108
3.5. DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE	108
CONCLUZII	109
CONCLUZII FINALE	109
CONTRIBUȚII ORIGINALE.....	111
BIBLIOGRAFIE	114

INTRODUCERE

Diabetul zaharat tip 2 (DZ2) reprezintă unul dintre principalii determinanți al bolilor cardiovasculare (BCV) și al mortalității premature în populația adultă. Etiologia multifactorială și asocierea unei constelații de modificări metabolice determină apariția, în practica reală, a unor profiluri complexe de pacienți, cu multiple comorbidități și complicații care amplifică riscul. Astfel, pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare (CV) majore și de deces în rândul acestor pacienți, este necesară o implementarea în practica clinică a unei abordări structurate pentru a evalua riscul CV și a ghida intervențiile ulterioare.

Teza este structurată într-o partea generală, care definește cadrul conceptual, iar partea specială își propune să testează aceste concepte pe date reale. Deși ghidurile moderne oferă instrumente de stratificare a riscului CV și ținte terapeutice diferențiate pentru controlul lipidic, glicemic și tensional, iar riscul estimat ar trebui să se reflecte în intensitatea controlului factorilor de risc, implementarea acestor recomandări rămâne incompletă în practica clinică reală. Deoarece instrumentul de risc influențează încadrarea în clase de risc înalt sau foarte înalt, iar această încadrare are consecințe directe asupra intensității tratamentului, în practica clinică, controlul țintelor individuale și mai ales controlul multifactorial rămân limitate. Implementarea fenotipării pragmatice drept un instrument complementar stratificării riscului, care conectează estimarea riscului cu realitatea clinică, rafinează înțelegerea complexității bolii și arată unde sunt cele mai mari lacune și ce grupuri de pacienți trebuie prioritizate.

Prezenta teză își propune integrarea clasificării riscului, a țintelor cardiometabolice și a fenotipurilor clinice într-un cadru unitar și aplicabil în practica clinică din România, o regiune unde povara bolii și provocările de implementare sunt semnificative. Rezultatele acestei cercetări permit propunerea unor pași practici prin dezvoltarea unui model aplicabil în clinică și pot fundamenta intervenții de politici de sănătate publică.

Obiectivul principal al acestei teze este de a oferi o evaluare integrată a distribuției riscului CV și a controlului factorilor de risc cardiometabolic într-o cohortă de pacienți cu DZ2 din practica clinică curentă. Obiectivele secundare s-au concentrat pe evaluarea discrepanțelor între metodele de evaluare a riscului CV din edițiile ghidurilor ESC 2019, 2021 și 2023 în practica clinică. Un alt obiectiv a vizat evaluarea ratei de atingere a țintelor terapeutice pentru principalii factorilor de risc cardiometabolic, precum și identificarea determinantilor asociați cu controlul acestora. De asemenea, pentru a oferi o metodă mai rafinată de stratificare a riscului la acești pacienți, au fost construite patru fenotipuri clinice distincte, bazate pe complicațiile asociate DZ2 (CV, microvasculare, renale) și au fost analizate diferențele între aceste fenotipuri în ceea ce privește controlul cardiometabolic.

PARTEA GENERALĂ

1. DIABETUL ZAHARAT TIP 2 ȘI BOALA CARDIOVASCULARĂ: CONTINUUMUL CARDIOMETABOLIC

DZ2 este recunoscut ca una dintre cele mai prevalente boli cronice ale secolului XXI, afectând peste 500 de milioane de adulți la nivel mondial. Bolile cardiovasculare de natură aterosclerotică (BCVA), care se manifestă sub forma bolii coronariene, cerebrovasculare sau a bolii arteriale periferice (BAP), precum și insuficiența cardiacă (IC), sunt de două până la patru ori mai frecvente la pacienții cu DZ2. Acestea tind să se dezvolte mai devreme în evoluția bolii în comparație cu populația generală și sunt responsabile de mortalitatea prematură observată în rândul acestor pacienți. Cu toate acestea, în practica clinică, pacienții cu DZ2 reprezintă o populație diversă, cu profiluri de boală complexe, precum și cu o povară crescută a complicațiilor. Mai mult, DZ2 este asociat cu un cumul semnificativ de factori de risc cardiovascular, precum hipertensiunea arterială, dislipidemia și obezitatea, crescând și mai mult riscul de evenimente adverse în această populație.

Mai multe mecanisme contribuie la progresia accelerată a aterosclerozei observată în DZ2. Rezistența la insulină, hiperglicemia și dislipidemia aterogenă joacă un rol central în dezvoltarea BCVA în rândul acestor pacienți, care se manifestă mai timpuriu în evoluția bolii și determină o afectare vasculară mai severă comparativ cu persoanele fără diabet. Această afectare poate interesa atât arterele mici, cât și cele mari, și contribuie la dezvoltarea complicațiilor microvasculare și macrovasculare asociate DZ2. Cu toate acestea, bolile microvasculare nu ar trebui văzute ca o simplă consecință a diabetului, ci mai degrabă ca markeri clinici asociați cu un risc CV crescut și predictorii independenți ai bolilor CV la acești pacienți. Prezența complicațiilor suplimentare, precum insuficiența renală, amplifică și mai mult acest risc. În consecință, managementul adecvat al acestor pacienți devine aproape imposibil fără implementarea unor intervenții multidimensionale care vizează controlul optim al factorilor de risc CV modificabili, în special glicemia, lipidele și tensiunea arterială, alături de strategii de optimizare a stilului de viață care includ renunțarea la fumat și controlul greutății corporale.

2. STRATIFICAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2: DE LA CATEGORII LA MODELE

Pacienții cu DZ2 prezintă un risc crescut de boli CV în comparație cu populația generală. În această populație, evaluarea riscului CV necesită actualizări periodice pentru a ține cont de schimbările de epidemiologie, de progresele în terapii, de variațiile geografice și de heterogenitatea prevalenței și controlului factorilor de risc. Astfel, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD) au elaborat ghiduri dedicate acestor pacienți, a căror ultimă revizuire din 2023 introduce un nou calculator de risc specific și adaptat pentru utilizarea în rândul populației europene cu DZ2, SCORE2-Diabetes, înlocuind metodele bazate pe categorii utilizate anterior.

O evaluare corectă a riscului CV este esențială în rândul pacienților cu DZ2, deoarece subestimarea riscului se traduce prin ținte diferite pentru LDL colesterol (LDL-C) și strategii preventive și terapeutice mai puțin agresive, cu impact major atât asupra controlului factorilor

de risc, cât și asupra alegerii și implementării strategiilor terapeutice în practica clinică. Prin urmare, motivația pentru efectuarea unei analize care compară metodele de stratificare a riscului CV ale ESC din 2019, 2021 și 2023 a fost identificarea potențialelor discrepanțe între cele mai recente recomandări ale ghidurilor într-o populație provenită dintr-o regiune cu mortalitate CV foarte înaltă.

3. ȚINTELE CARDIOMETABOLICE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2: DOVEZI, RECOMANDĂRI ACTUALE ȘI PROVOCĂRI ÎN PRACTICA CLINICĂ

Rezultatele studiului Steno-2 au consolidat ideea că managementul DZ2 ar trebui să se axeze pe o strategie multifactorială de control al factorilor de risc CV, demonstrând beneficiile controlului simultan al mai multor factori de risc la acești pacienți.

O strategie de control multifactorial, care cuantifică numărul de ținte atinse pentru glicemie, lipide, tensiune arterială și greutatea corporală, poate reflecta mai fidel politicile actuale de implementare terapeutică la pacienții cu DZ2 decât orice parametru singular. Având în vedere relația complexă dintre DZ2 și bolile CV, analiza unui singur parametru poate surprinde insuficient riscului global și problemele de implementare. Prin urmare, la ora actuală este recomandată o strategie multidimensională care să implice un control cardiometabolic adecvat și schimbări ale stilului de viață.

În ciuda acestor recomandări, controlul optim al factorilor de risc CV și utilizarea pe scară largă a agenților cardioprotectori rămân limitate în practica clinică reală.

4. SCHIMBAREA PARADIGMEI TERAPEUTICE: PROTECȚIE CARDIO-RENALĂ DINCOLO DE CONTROLUL GLICEMIC

Istoric, managementul DZ2 a vizat ca obiectiv principal obținerea unui control glicemic optim. Cu toate acestea, așa cum s-a demonstrat în numeroase studii, deși glicemia este strâns asociată cu boala microvasculară, și reducerea acesteia se traduce printr-un risc mai mic de complicații microvasculare, ea nu este singurul factor determinant al bolii macrovasculare, în special în rândul pacienților cu o durată lungă a bolii. Deși interacțiunea dintre DZ2 și bolile CV este complexă și parțial elucidată, mai multe intervenții au demonstrat capacitatea de a reduce riscul de evenimente CV la acești pacienți, dintre acestea controlul optim al factorilor de risc fiind fundamental.

Rezultatele studiilor de outcome CV cu inhibitori ai cotransportorului sodiu-glucoză tip 2 (iSGLT2) și agonști ai receptorului peptidului glucagon-like tip 1 (AR GLP-1) au schimbat fundamental recomandările ghidurilor și strategiile de tratament, unde obiectivul principal a devenit de la controlul glicemic la o abordare holistică orientată spre protecția CV și renală suplimentară, susținând utilizarea medicamentelor hipoglicemiente cu beneficii cardio-renale la toți pacienții, independent de controlul glicemic. Beneficiile extinse ale acestor clase terapeutice, documentate în rândul pacienților cu și fără diabet și diverse comorbidități, au schimbat paradigma în managementul DZ2, de la abordarea inițială glucocentrică la protecția CV și renală ca obiectiv principal la toți pacienții.

PARTE SPECIALĂ

1. METODOLOGIE

Studiul a fost conceput ca o analiză transversală, observațională, și a fost realizat pe un eșantion de 174 de pacienți adulți (cu vârste cuprinse între 40 și 69 de ani) cu DZ2 urmăriți în cadrul Clinicii de Diabet a Spitalului Județean de Urgență „Pius Brînzeu” din Timișoara, România. Datele au fost colectate retrospectiv din fișele medicale ale pacienților și din baza de date electronică a instituției urmăriți în clinică în perioada iunie 2023 - mai 2024. Înrolarea inițială a inclus 70 de pacienți spitalizați cu DZ2, urmată de includerea a încă 104 pacienți urmăriți în regim ambulatoriu. Toate variabilele necesare pentru analiză au fost colectate în cadrul aceleași evaluări clinice din timpul perioadei de spitalizare sau la prezentarea în ambulatoriu.

Factorii majori de risc CV au fost definiți ca vârsta ≥ 55 de ani la femei, respectiv ≥ 45 de ani la bărbați, hipertensiunea arterială (tensiunea arterială (TA) $\geq 140/90$ mm Hg sau utilizarea de medicație hipotensoare), fumatul, dislipidemia (colesterol total ≥ 200 mg/dl, trigliceride serice (TG) ≥ 150 mg/dl, LDL-C ≥ 100 mg/dl, HDL colesterol (HDL-C) < 40 mg/dl la bărbați și < 50 mg/dl la femei, sau utilizarea de agenți hipolipemianți) și obezitatea (indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m²).

BCVA a fost definită conform ghidului ESC drept istoric de boală coronariană, cerebrovasculară sau BAP, revascularizare arterială în teritoriile coronariene, periferice sau carotidiene, sau plăci aterosclerotice semnificative obiectivate imagistic. Afectarea severă de organ țintă a fost definită conform fiecărei ediții a ghidului ESC din 2019, 2021 și 2023 pe baza prezenței insuficienței renale, neuropatiei, retinopatiei și hipertrofiei ventriculare stângi. SCORE2-Diabetes a fost utilizat pentru a calcula riscul CV la pacienții fără BCVA și/sau afectare severă de organ țintă, în timp ce criteriile definite în ghiduri au fost utilizate pentru a evalua riscul CV atunci când au fost utilizate metodele ESC din 2019 și 2021.

Următoarele ținte au fost utilizate pentru a defini controlul factorilor de risc cardiometabolici: HbA1c $< 7\%$; IMC < 25 kg/m²; TA $< 130/80$ mmHg; TG < 150 mg/dl. Țintele pentru LDL-C au fost stabilite în funcție de categoria individuală de risc CV, conform ghidului ESC 2023: < 55 mg/dl risc foarte înalt, < 70 mg/dl risc înalt și < 100 mg/dl risc moderat.

Controlul multifactorial al factorilor de risc CV a fost definit ca atingerea a ≥ 3 din 5 țintele anterior menționate. Controlul extins a fost definit ca atingerea a ≥ 4 din 6 ținte atunci când fumatul a fost inclus ca factor de risc suplimentar în analiză.

În plus, pacienții au fost grupați în patru fenotipuri clinice, construite în funcție de prezența complicațiilor asociate DZ și definite după cum urmează: „Fără complicații” (pacienți fără BCVA, afectare microvasculară sau renală documentată), „Doar BCVA” (pacienți cu BCVA documentată, așa cum a fost definită anterior, dar fără afectare microvasculară sau renală), „Microvascular/renal” (pacienți fără BCVA documentată, dar cu afectare microvasculară sau renală), „BCVA + microvascular/renal” (pacienți cu BCVA documentată, afectare microvasculară și renală).

2. REZULTATE

2.1. CARACTERISTICILE GENERALE ALE COHORTEI

Analiza a inclus 174 de pacienți cu DZ2, cu o vârstă de 61 ani [IQR 53-65] și o durată mediană a diabetului de 7 ani [IQR 2-14]. Obezitatea a fost foarte prevalentă, peste jumătate din cohortă (59.2%) având un IMC ≥ 30 kg/m². 70 (40.2%) de pacienți aveau BCV confirmată, iar neuropatia a fost cea mai frecventă complicație microvasculară (68.4%), urmată de retinopatie (23.6%) și boala renală diabetică (23.6% dintre pacienți prezentau albuminurie și 14.9% o RFG_e < 60 ml/min/1.73m²). În ceea ce privește medicația cardioprotectoare, 64.9% dintre pacienți luau statine, 8% se aflau pe tratament cu ezetimib și niciunul cu inhibitor PCSK9. Administrarea de noi agenți antidiabetici a fost modestă, doar 27.0% dintre pacienții incluși aflându-se pe tratament cu un iSGLT2 și 20.7% cu un AR GLP-1.

2.2. STRATIFICAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR: DISTRIBUȚII ȘI DISCREPANȚE ÎNTRE ABORDĂRI

Prima fază a studiului a evaluat diferențele în stratificarea riscului cardiovascular între metodele recomandate de edițiile ghidurilor ESC din 2019, 2021 și 2023 și a inclus 70 de pacienți spitalizați cu DZ2. Pe baza metodei ESC 2023, un pacient (1.4%) a fost clasificat în categoria de risc CV moderat, 8 (11.4%) pacienți în categoria de risc CV înalt, în timp ce majoritatea (87.2%) au fost clasificați în categoria de risc CV foarte înalt. La aplicarea metodei ESC 2021, niciun pacient nu a fost clasificat cu risc CV moderat, 44 de pacienți (62.9%) cu risc CV înalt și 26 (37.1%) cu risc CV foarte înalt. Conform clasificării ESC 2019, 4 pacienți (5.7%) prezentau risc CV înalt și 66 (94.3%) prezentau risc CV foarte înalt. La compararea metodei ESC din 2023 cu cea din 2021, 36 (51.4%) de pacienți au fost clasificați diferit. La compararea criteriilor din 2023 cu cele din 2019, majoritatea pacienților (81.4%) au fost clasificați în aceeași categorie de risc CV. 40 de pacienți (57.1%) au fost clasificați într-o categorie de risc CV inferioară atunci când s-a utilizat metoda din 2021, în comparație cu metoda ESC 2019. Clasificarea categorică a riscului CV a fost comparată între cele trei metode ESC, fiind identificate diferențe semnificative între metodele din 2023 și 2021 ($p = 0.047$), dar nu și între metodele din 2023 și 2019 ($p = 0.731$).

2.3. SCORE2-DIABETES: DISTRIBUȚIE ȘI SEMNIFICAȚIE CLINICĂ

Atunci când a fost analizată întreaga cohortă și a fost evaluat SCORE2-Diabetes la pacienții fără BCVA sau afectare severă de organ țintă, riscul CV a fost mai înalt în rândul pacienților internați decât în rândul celor ambulatoriu. Femeile au prezentat valori mai mari ale SCORE2-Diabetes comparativ cu bărbații, dar fără a atinge semnificație statistică. Vârsta la momentul diagnosticării DZ2 sub 40 de ani a fost asociată cu un risc CV mai scăzut.

2.4. DETERMINANȚII DIFERENȚELOR ÎN CLASIFICAREA RISCULUI ÎNTRE EDIȚIILE GHIDURILOR ESC 2023 ȘI 2021

Diferențele observate în clasificarea riscului dintre metoda ESC 2023 și 2021 au fost asociate cu valori mai mici ale colesterolului total (154.9 mg/dL vs. 184.1 mg/dL; $p = 0.034$), non-HDL-C (107.9 mg/dL vs. 140.1 mg/dL; $p = 0.020$), și HbA1c (7.7% vs. 9.1%; $p = 0.006$).

Pacienții clasificați diferit au prezentat o frecvență mai crescută a retinopatiei (50% vs. 27.8%; $p=0.048$) și a hipertensiunii arteriale (97.1% vs. 77.8%; $p=0.028$). Valorile mai mari ale HbA1c și absența bolii cronice de rinichi au fost identificate ca predictori ai clasificării diferite dintre metodele ESC 2023 și 2021 (HbA1c OR 1.39, $p=0.015$; boala cronică de rinichi OR 9.32, $p=0.046$).

2.5. ATINGEREA ȚINTELOR CARDIOMETABOLICE INDIVIDUALE

Următoarea fază a analizei a urmărit atingerea țințelor cardiometabolice la cei 174 de pacienți cu DZ2 incluși în studiu. 81 (46.6%) au atins un nivel de HbA1c <7%, 101 (58.0%) aveau valori ale TG <150 mg/dl, 73 (42.0%) se încadrau în valorile țintă pentru TA, în timp ce doar 35 (20.1%) au atins ținta recomandată de LDL-C pentru categoria lor de risc CV și 20 (11.5%) de pacienți aveau greutate normală (IMC <25 kg/m²).

2.6. ATINGEREA ȚINTELOR CARDIOMETABOLICE ÎN FUNCȚIE DE CATEGORIA DE RISC

În continuare, controlul cardiometabolic a fost evaluat în funcție de clasa de risc CV conform clasificării ESC 2023. 71.4% dintre pacienți au atins ținta pentru HbA1c, 57.1% pentru TA și TG, 28.6% pentru LDL-C, iar 14.3% au fost normoponderali în categoria de risc CV moderat (4%). Dintre pacienții cu risc CV înalt (14.4%), 56.0% au atins ținta pentru HbA1c, 56.0% pentru TG, 52.0% pentru TA, 24.0% pentru LDL-C și 16.0% pentru IMC. În ceea ce privește categoria de risc foarte înalt (81.6%), proporția pacienților care atingeau valorile țintă a fost de 43.7% pentru HbA1c, 58.5% pentru TG, 39.4% pentru TA, 19% pentru LDL-C, în timp ce doar 10.6% aveau un IMC normal. Diferențele în controlul factorilor de risc între categoriile de risc CV ale ESC nu au fost semnificative statistic.

2.7. CONTROLUL MULTIFACTORIAL AL FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR

Analiza a evaluat atingerea simultană a mai multor ținte cardiometabolice (HbA1c, LDL-C, TG, TA, IMC), 10.3% din cohortă neatingând niciuna dintre aceste ținte, în timp ce 30.5% au atins una, 33.9% au atins două, doar 4.0% dintre pacienți au atins simultan patru ținte, în timp ce niciun pacient nu a avut toți cei cinci factori de risc controlați corespunzător. Controlul multifactorial a fost mai slab pe măsură ce riscul CV a crescut, cu 57.1% dintre pacienții din categoria de risc moderat, 40.0% din categoria de risc înalt și 21.1% din categoria de risc foarte înalt atingând ≥ 3 din cele 5 ținte ($p=0.019$).

2.8. PROFILUL CLINIC ȘI PREVALENȚA FENOTIPURILOR CARDIO-RENO-METABOLICE ÎN RÂNDUL PACIENȚILOR CU DIABET ZAHARAT TIP 2

Au fost construite patru fenotipuri clinice distincte, definite pe baza prezenței complicațiilor microvasculare, renale și macrovasculare asociate diabetului. 33 de pacienți (19%) au fost clasificați în fenotipul „Fără complicații”, 4 pacienți (2.3%) au fost incluși în fenotipul „Doar BCVA”, în timp ce 71 de pacienți (40.8%) au fost grupați în fenotipul „Microvascular/renal” și 66 (37.9%) în fenotipul mixt „BCVA + microvascular/renal”. Durata diabetului a fost mai lungă în fenotipul mixt (Kruskal Wallis $p<0.001$), în timp ce valorile LDL-

C (Kruskal Wallis $p = 0.001$) și nivelurile RFGe au fost mai scăzute în acest fenotip (Kruskal Wallis $p = 0.003$).

2.9. ATINGEREA ȚINTELOR CARDIOMETABOLICE ÎN FUNCȚIE DE FENOTIPUL CLINIC

Controlul glicemic a fost obținut la aproximativ jumătate dintre pacienții înrolați, în timp ce controlul lipidic a fost slab, doar o cincime din cohortă atingând ținta LDL-C corespunzătoare clasei de risc CV. Nu s-au constatat diferențe semnificative între fenotipuri în ceea ce privește atingerea controlului cardiometabolic individual pentru niciuna dintre cele cinci ținte evaluate. În ceea ce privește controlul cardiometabolic multifactorial, niciun pacient nu a atins toate cele cinci ținte, indiferent de fenotipul examinat, în timp ce mai puțin de o treime dintre pacienți au atins ≥ 3 din cele 5 ținte. În cadrul fenotipului mixt, 30.3% au atins o singură țintă, 31.8% au atins două ținte, 24.2% au atins trei, iar 6.1% au atins patru ținte, în timp ce niciun pacient nu a atins toate cele cinci.

2.10. DETERMINANȚI AI CONTROLULUI MULTIFACTORIAL LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2

Un model de regresie logistică multivariată ajustată pentru vârstă, sex, IMC și durata diabetului a fost aplicat pentru toate fenotipurile cardio-reno-microvasculare, fără a se observa o asociere semnificativă între categoria fenotipică și controlul multifactorial. Un IMC mai mare a fost identificat ca predictor al unui control multifactorial mai slab (OR ajustat per creștere de 1 kg/m² 0.91, IC 95% 0.85-0.98, $p = 0.013$)

O analiză similară a fost efectuată pentru identificarea asocierilor dintre clasa de risc CV și controlul multifactorial. Modelul a fost ajustat pentru vârstă, sex, IMC, durata diabetului și antecedente de boli CV, iar categoria de risc CV foarte înalt a fost asociată independent cu șanse mai mici de obținere a controlului multifactorial (OR ajustat 0.19, CI 95% 0.06-0.61, $p = 0.005$). De asemenea, s-a identificat o asociere independentă și inversă între un IMC mai mare și controlul multifactorial (OR ajustat per creștere de 1 kg/m² 0.91, CI 95% 0.85-0.98, $p = 0.015$).

2.11. IMPACTUL GREUTĂȚII CORPORALE ȘI AL FUMATULUI ASUPRA CONTROLULUI CARDIOMETABOLIC

La evaluarea controlului cardiometabolic extins, niciun fumător nu a ≥ 4 din cele 6 ținte controlate, în timp ce 34 de nefumători (27.9%) au făcut atins controlul extins ($p < 0.001$). Atingerea țintei de LDL-C a fost, de asemenea, mai frecventă la nefumători ($p = 0.024$), în timp ce atingerea țintelor pentru HbA1c, TA și TG a fost similară, indiferent de statusul de fumător. În ceea ce privește asocierea dintre controlul factorilor de risc și greutatea corporală, rata de atingere a țintei pentru TA a scăzut odată cu creșterea greutateii corporale (65.0% la pacienții cu greutate normală, 46.0% la cei supraponderali și 35.9% la pacienții cu obezitate; $p = 0.045$).

2.12. LACUNE ÎN IMPLEMENTAREA TERAPIEI CARDIOPROTECTOARE

În cadrul analizei a fost evaluată și utilizarea terapiei cardioprotectoare. Statinele au fost prescrise la mai mult de jumătate din cohortă (64.9%), procentul variind de la 28.6% în categoria de risc moderat, la 48.0% în cea de risc înalt și, respectiv 69.7% în categoria de risc CV foarte înalt ($p = 0.013$). Utilizarea ezetimibului a fost limitată (8.0%), fără diferențe semnificative între categoriile de risc CV ($p = 0.496$). Niciun pacient nu se afla pe tratament cu un inhibitor PCSK9. iSGLT2 și AR GLP-1 au fost prescriși la 27.0% și, respectiv, 20.7% dintre pacienți.

În subgrupurile vulnerabile, precum pacienții cu risc CV foarte înalt ($n=142$), 99 (69.7%) erau tratați cu statine și 13 (9.2%) cu ezetimib. Dintre pacienții cu risc CV foarte înalt și valori necontrolate ale LDL-C ($n=115$), 74 (64.3%) pacienți se aflau pe tratament cu o statină și 8 (7%) cu ezetimib. Utilizarea terapiei antidiabetice cardioprotectoare a fost limitată în ambele subgrupuri, 26.1% dintre pacienții din categoria de risc CV foarte înalt fiind tratați cu iSGLT2 și 21.1% cu AR GLP-1. În subgrupul de pacienți cu risc CV foarte înalt și LDL-C necontrolat, proporțiile au fost de 22.6% pentru iSGLT2 și 16.5% pentru AR GLP-1. La pacienții cu obezitate ($n=103$), utilizarea GLP-1 RA și iSGLT2 a fost modestă (24.3% și 30.1%), iar 66.0% dintre aceștia erau tratați cu statine și 10.7% cu ezetimib. În ceea ce privește pacienții cu antecedente de BCVA, majoritatea (81.4%) erau tratați cu statine și doar o proporție limitată (12.9%) cu ezetimib, în timp ce utilizarea SGLT2i și a GLP-1 RA a fost documentată la 27.1% și, respectiv, 21.4% dintre aceștia.

La examinarea utilizării terapiei cardioprotectoare în funcție de fenotipurile cardio-reno-microvasculare, la pacienții încadrați în fenotipurile „Doar BCVA” și „BCVA + microvascular/renal”, utilizarea statinelor a fost semnificativ mai mare ($p = 0.002$), dar utilizarea ezetimibului a fost limitată, fără diferențe între fenotipuri ($p = 0.186$). Agenții antidiabetici cardioprotectori au fost administrați la aproximativ o pătrime din cohortă și nu au prezentat diferențe între fenotipuri ($p = 0.623$ pentru iSGLT2; $p = 0.440$ pentru AR GLP-1).

CONCLUZII

Rezultatele tezei demonstrează că evaluarea riscului CV la pacientul cu DZ2 este un instrument clinic dinamic care afectează direct țintele terapeutice și intensitatea intervenției medicale. Diferențele observate între metodele de stratificare a riscului din ghidurile ESC 2019, 2021 și 2023 demonstrează că metodele ESC din 2019 și 2023 oferă o apreciere mai fidelă a poverii reale a riscului într-o cohortă de pacienți din practica clinică reală care provine dintr-o regiune europeană cu mortalitate CV foarte înaltă, spre deosebire de metoda ESC din 2021, care tinde să subestimeze riscul CV la o proporție semnificativă de pacienți. Aceste rezultate sunt relevante în îngrijirea pacientului cu DZ2 din practica zilnică, în special când vine vorba de determinarea țintei pentru LDL-C și a eligibilității pentru terapii cardioprotectoare. Controlul factorilor de risc a fost, în general, insuficient, cu rate de atingere deosebit de scăzute ale țăintelor de LDL-C și IMC, într-o cohortă majoritară cu un risc CV foarte înalt, ceea ce arată o discrepanță substanțială între realitatea clinică și recomandările ghidurilor. Prin urmare, în practica clinică, identificarea pacienților cu risc CV înalt nu garantează, în sine, realizarea unui management terapeutic proporțional cu acest risc.

Controlul cardiometabolic multifactorial rămâne insuficient chiar și în rândul pacienților cu risc foarte înalt, ceea ce sugerează existența unui decalaj semnificativ între recomandările ghidurilor și realitatea clinică. Faptul că niciunul dintre pacienți nu a atins simultan toate cinci ținte cardiometabolice principale, și doar un sfert au atins cel puțin trei dintre acestea, confirmă faptul că povara riscului rezidual rămâne substanțială în DZ2. Această observație susține necesitatea implementării unor indicatori compoziți de control în sistemul actual de monitorizare a calității îngrijirii. În plus, IMC crescut și statusul de fumător se conturează ca indicatori clinici ai controlului cardiometabolic deficitar, ceea ce indică faptul că obezitatea și intervențiile de optimizare a stilului de viață ar trebui să fie integrate mai ferm în gestionarea riscului CV în DZ2 și privite nu doar ca recomandări generale, ci ca determinanți majori ai succesului terapeutic global.

Rezultatele susțin existența unui deficit semnificativ de implementare a terapiilor cardioprotectoare la pacienții eligibili, inclusiv în subgrupurile deosebit de vulnerabile, precum pacienții cu DZ2 și risc CV foarte înalt, boală CV manifestă sau obezitate. Subutilizarea statinelor în intensitatea adecvată, a ezetimibului, a iSGLT2 și a AR GLP-1 indică persistența inerției terapeutice și subliniază necesitatea reevaluării sistemice a tratamentului și a implementării unor strategii de audit clinic pentru pacienții cu DZ2.

Teza evidențiază că majoritatea pacienților cu DZ2 analizați aparțin unor subgrupuri cu vulnerabilitate CV crescută, în care povara complicațiilor microvasculare, renale și aterosclerotice coexistă frecvent. Această constatare confirmă caracterul sistemic și progresiv al bolii și justifică necesitatea unor abordări integrate, nu exclusiv glucocentrice. Astfel, fenotiparea cardio-reno-microvasculară propusă în teză aduce valoare clinică prin potențialul de a transforma date clinice uzuale într-un instrument practic de identificare a pacienților care necesită prioritizare terapeutică, în special în cazul fenotipului mixt, care reprezintă un subgrup de pacienți cu o povară a bolii deosebit de ridicată. Aceste rezultate demonstrează că stratificarea convențională a riscului CV și fenotiparea clinică sunt abordări complementare, și nu metode concurente, care pot rafina evaluarea prognostică și pot susține decizii terapeutice mai nuanțate, în special atunci când scorurile standard de evaluare a riscului nu

reuesc să surprindă în mod adecvat povara complicațiilor. Această abordare ar putea îmbunătăți managementul cardiometabolic sistemic și ar putea încuraja intensificarea tratamentului în funcție de risc și intervențiile preventive integrate. Prezenta teză propune un model practic pentru medicina personalizată, care este aplicabil pe scară largă prin integrarea evaluării riscului, a țintelor cardiometabolice și a fenotipurilor clinice, cu potențialul de a îmbunătăți calitatea îngrijirii pacienților cu DZ2 în practica reală.

CONTRIBUȚII ORIGINALE

Prezenta cercetare doctorală aduce următoarele contribuții originale:

- Elaborarea și validarea unui cadru integrat de evaluare clinică a pacientului cu DZ2, care reunește stratificarea riscului CV, evaluarea controlului cardiometabolic multifactorial și fenotiparea cardio-reno-microvasculară.
- Demonstrarea, într-o cohortă reală din România, a neconcordanțelor dintre metodele de stratificare a riscului cardiovascular din ghidurile ESC 2019, 2021 și 2023, cu evidențierea potențialului de subestimare a riscului prin metoda ESC 2021 într-o populație provenind dintr-o regiune cu mortalitate cardiovasculară foarte înaltă.
- Aducerea de dovezi originale privind distribuția riscului CV într-o populație cu DZ2 din România, indicând că majoritatea pacienților se încadrează în categoria de risc foarte înalt și că această povară de risc este însoțită de un control cardiometabolic insuficient.
- Introducerea unei fenotipări clinice simple, pragmatice și reproductibile, bazate pe prezența BCVA, a afectării microvasculare și/sau renale, care poate fi utilizată ca instrument complementar de rafinare a evaluării riscului în practica clinică curentă.
- Identificarea fenotipului mixt ca expresie a unei poveri clinice maxime, caracterizat prin durată mai lungă a diabetului, frecvență mai mare a complicațiilor și necesar crescut de intensificare terapeutică. Această observație oferă o bază practică pentru prioritizarea pacienților cu cea mai mare vulnerabilitate.
- Operaționalizarea conceptului de control cardiometabolic multifactorial ca indicator de calitate a îngrijirii, prin definirea și utilizarea unui criteriu compozit pragmatic (atingerea a cel puțin 3 din 5 ținte), ușor de folosit în auditul clinic al pacienților cu DZ2.
- Documentarea originală a disproporției dintre nivelul de risc CV și calitatea controlului factorilor de risc, prin demonstrarea faptului că pacienții cu risc foarte înalt sunt tocmai cei la care controlul multifactorial este cel mai slab. Această constatare are relevanță imediată pentru reorganizarea urmăririi clinice.
- Evidențierea rolului obezității ca determinant independent al controlului cardiometabolic insuficient, ceea ce susține includerea managementului excesului ponderal în centrul strategiilor de reducere a riscului CV la pacientul cu DZ2.
- Evidențierea impactului negativ al fumatului asupra controlului cardiometabolic extins, consolidând argumentul că intervențiile de renunțare la fumat trebuie integrate explicit în strategiile moderne de management al DZ2.