

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE**

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.12-008.331.1+616.379-008.64+615.22

SASU DIANA

**ANTAGONIST AL RECEPTORILOR VERSUS INHIBITOR AL
ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI II: IMPACTUL
ASUPRA INTERRELAȚIEI INSULINOREZISTENȚĂ-
DISFUNCȚIE DIASTOLICĂ ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ
ESEȚIALĂ**

14.00.06 - CARDIOLOGIE ȘI REUMATOLOGIE (CARDIOLOGIE)

Teză de doctor în medicină

Conducător științific

Carauș Alexandru,
doctor habilitat în medicină,
conferențiar cercetător

Autor

Sasu Diana

Chișinău, 2012

© Sasu Diana, 2012

CUPRINS

ADNOTARE	5
АННОТАЦИЯ	6
SUMMARY	7
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	10
1. INTERRELAȚIA DISFUNȚIEI DIASTOLICE ȘI INSULINOREZISTENȚEI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESEȚIALĂ	
1.1. Considerații de ordin general	16
1.2. Semnificația indicilor monitorizării ambulatorii automate a tensiunii arteriale	18
1.3. Disfuncția diastolică în hipertensiunea arterială - considerații fiziopatologice, clinice și prognostice.....	20
1.4. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron	23
1.4.1. Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a inflamației în dezvoltarea disfuncției diastolice	25
1.4.2. Hipertrofia miocardului ventriculului stâng și remodelarea cardiacă	27
1.5. Strategii terapeutice în disfuncția diastolică	27
1.6. Insulinorezistența și hipertensiunea arterială.....	33
1.7. Terapii active asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron: inhibitorii enzimei de conversie și antagoniștii receptorilor de angiotensină II.....	37
1.8. Efectele inhibitorilor enzimei de conversie și a blocaților receptorilor AT ₁ asupra insulinorezistenței.....	38
1.9. Aspecte ale acțiunii Eprosartanului, aplicații terapeutice	40
1.10. Concluzii la capitolul 1	42
2. MATERIALE ȘI METODE	
2.1. Caracteristica materialului clinic	44
2.2. Metodologia	47

2.3. Metode de prelucrare statistică	52
--	----

3. ANALIZA IMPACTULUI MEDICAȚIEI DE DURATĂ ASUPRA INSULINOREZISTENȚEI ȘI DISFUNȚIEI DIASTOLICE – ARA II EPROSARTAN VERSUS IECAII RAMIPRIL

3.1. Analiza descriptivă a lotului	53
3.2. Particularitățile evoluției funcției diastolice în raport cu indicatorii insulinoresistenței.....	61
3.3. Evoluția hipertrofiei miocardului ventriculului stâng în raport cu indicatorii insulinoresistenței	65
3.4. Particularitățile testului de efort fizic pe fondalul terapiei de durată.....	69
3.5. Influența terapiei de durată asupra rezultatelor testului „mers 6 minute”	74
3.6. Evoluția profilului lipidic în funcție de medicație	76
3.7. Dinamica indicilor spectrului glucidic și a parametrilor insulinoresistenței în funcție de medicație	79
3.8. Analiza corelativă între variabilele tensiunii arteriale, insulinoresistenței, parametrii funcției diastolice și hipertrofia miocardului ventriculului stâng.....	83
3.9. Concluzii la capitolul 3	90
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	91
CONCLUZII	102
RECOMANDĂRI PRACTICE	103
BIBLIOGRAFIE	104
ANEXE.....	121
DECLARAREA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	123
CV-ul AUTORULUI	124

ADNOTARE

Diana Sasu, “Antagonist al receptorilor versus inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II: impactul asupra interrelației insulinorezistență - disfuncție diastolică în hipertensiunea arterială esențială”. Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2012. Lucrarea este expusă pe 120 pagini tehnoredactate și constă din: introducere, 3 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie cu 192 de surse, 24 tabele, 31 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 11 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: hipertensiunea arterială esențială, insulinorezistență, disfuncție diastolică, antagonist al receptorilor de angiotensină II, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II.

Domeniu de studiu: cardiologie

Scopul lucrării: evaluarea influenței medicației de durată cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei II Ramipril versus antagonist al receptorilor de angiotensină II Eprosartan asupra insulinorezistenței și parametrilor funcției diastolice în hipertensiunea arterială esențială.

Obiectivele lucrării: aprecierea interrelației insulinorezistență – disfuncție diastolică; estimarea evoluției parametrilor funcției diastolice în funcție de medicație (Eprosartan versus Ramipril); evaluarea acțiunii Eprosartan versus Ramipril asupra insulinorezistenței; determinarea corelației dintre profilul diurn al TA, insulinorezistență și indicatorii funcției diastolice.

Noutatea și originalitatea științifică: a fost evaluată acțiunea unui ARAII nou Eprosartan asupra: funcției diastolice, insulinorezistenței. A fost estimat impactul asupra interrelației insulinorezistență – disfuncție diastolică în HTA esențială.

Problema științifică soluționată în teză: A fost documentată superioritatea ARAII Eprosartan în ameliorarea funcției diastolice și indicatorilor insulinorezistenței, comparativ cu IECAII.

Semnificația teoretică: a fost constatată importanța estimării parametrilor insulinorezistenței, în special, în prezența disfuncției diastolice și prognosticul evolutiv la pacienții hipertensivi supuși medicației de durată cu IECAII și ARAII.

Valoarea aplicativă a lucrării: rezultatele cercetării științifice vor putea fi preluate pentru perfectarea tacticii de tratament la pacienții hipertensivi în prezența disfuncției diastolice asociată cu insulinorezistență și vor permite de a evidenția pacienții cu risc sporit pentru dezvoltarea diabetului zaharat. **Implementarea rezultatelor științifice:** rezultatele studiului au fost aprobate ca valoare științifică și implementate în activitatea clinică a Institutului de Cardiologie.

АННОТАЦИЯ

Диана Сасу, «Антагонист рецепторов и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента II - сравнительное влияние на взаимосвязь: инсулинорезистентность – диастолическая дисфункция при эссенциальной артериальной гипертонии». Диссертация на степень доктора медицины. Кишинев, 2012. Диссертация изложена на 120 страницах, состоит из: введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографии включающей 192 источника, 24 таблицы, 31 фигуры. Результаты опубликованы в 11 научных работах.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертония, инсулинорезистентность, диастолическая дисфункция, антагонист рецепторов ангиотензина II, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента ангиотензина II.

Область исследования: кардиология.

Цель исследования: сравнительное изучение влияния длительного приёма ингибитора АПФ II Рамиприла и АРА II Эпросартана на инсулинорезистентность и параметры диастолической функции у больных с эссенциальной гипертонией.

Задачи исследования: уточнение взаимосвязи инсулинорезистентность – диастолическая дисфункция; оценка сравнительного изменения параметров диастолической функции в зависимости от лечения; сравнительная оценка влияния Рамиприла и Эпросартана на инсулинорезистентность; выявление корреляции между суточными колебаниями АД, инсулинорезистентностью и показателями диастолической функции.

Новизна и оригинальность исследования: было изучено действие нового АРА II Эпросартана на диастолическую функцию, инсулинорезистентность. Исследовано влияние препарата на взаимосвязь: инсулинорезистентность – диастолическая дисфункция при эссенциальной артериальной гипертонии.

Разрешенная научная проблема: было задокументировано преимущество АРА II Эпросартана в плане улучшения показателей диастолической функции и инсулинорезистентности по сравнению с ингибитором АПФ II Рамиприлом.

Теоретическое значение работы: было выявлено значение изучения параметров инсулинорезистентности, в частности, при наличии диастолической дисфункции и прогнозирование сравнительного влияния на диастолическую функцию при длительном лечении АПФ II и АРА II.

Практическая ценность работы: результаты настоящего научного исследования могут быть использованы для выработки тактики лечения больных АГ с наличием диастолической дисфункции и инсулинорезистентностью, что позволит выявить пациентов с повышенным риском развития сахарного диабета.

Результаты внедрения: результаты работы были оценены как научно значимые и внедрены в клиническую деятельность Института Кардиологии.

SUMMARY

Diana Sasu, “Angiotensin II receptor antagonist versus angiotensin-converting-enzyme inhibitor.: the impact on the interrelation between insulin-resistance and diastolic dysfunction in essential hypertension“. PhD thesis in medicine. Chisinau 2012. The thesis has 120 pages and consists of: introduction, 3 chapters, conclusions, practical recommendations, reference of 192 sources, 24 tables, and 31 figures. The results are published in 11 scientific papers.

Keywords: essential hypertension, insulin resistance, diastolic dysfunction, angiotensin II receptor antagonist, angiotensin-converting-enzyme inhibitor.

Field of research: cardiology.

Aim of the study: to assess the impact on insulin resistance and parameters of diastolic function under long-term medication with angiotensin receptor blocker II - Eprosartan versus angiotensin converting enzyme inhibitor II - Ramipril.

Objectives: to appreciate the interrelation insulin resistance – diastolic dysfunction; to estimate the evolution of diastolic function parameters in correlation with medication; to assess the action of Eprosartan versus Ramipril on insulin resistance; to determine the correlation among the arterial blood pressure, insulin resistance and the parameters of diastolic function.

Innovation and originality: the action of a new ARB II – Eprosartan was observed on: diastolic function, insulin resistance. It was estimated the impact on the interrelation between insulin resistance - diastolic dysfunction in patients with essential hypertension.

Scientific problem solved in thesis: it was documented the superiority of ARB II – Eprosartan in improving the diastolic function and insulin resistance parameters, in comparison with ACE II.

Theoretical significance: it was established the importance of insulin resistance parameters assessment, namely, in the presence of diastolic dysfunction and the evolution prognosis in hypertensive patients exposed to long-term medication with ARB II and ACE II.

Practical value: the results of the research can be used to improve the tactics of treatment in the presence of diastolic dysfunction associated with insulin resistance, which will permit to reveal the high risk patient in developing of diabetes mellitus.

Practical implementation: the results of the research received academic value appreciation and have been implemented in the clinical activity of Institute of Cardiology

LISTA ABREVIERILOR

A - unda A (faza de umplere lentă)
ARAI - antagonist al receptorilor de angiotensină II
AII - angiotensina II
AS - atriul stâng
AVC - accident vascular cerebral
BNP - peptid natriuretic cerebral
CEM - cicloergometrie
DD - disfuncția diastolică
DTDVS - diametrul telediastolic al ventriculului stâng
Doppler-ECOCCG - doppler-ecocardiografie
D-P - dublu produs
E - unde E (faza de umplere rapidă)
ET1 - endotelina 1
FCC - frecvența contracțiilor cardiace
FE - fracția de ejeție
ECG - electrocardiografie
GB - glicemie bazală
GMTAN - gradul de micșorare a tensiunii arteriale nocturne
GRPP - grosimea relativă a peretelui posterior
GRSIV - grosimea septului interventricular
GLUT 4 - glucose transporter 4
HI - hiperinsulinemie
HDL - lipoproteine cu densitate moleculară înaltă
HTA - hipertensiunea arterială
HVS - hipertrofia ventriculului stâng
HCTZ - hidroclortiazid
IB - insulina bazală
IL - interleuchină
IECAII - inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II
ICFEP - insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată

IUE - indicele utilizării energiei
IMC - indicele masei corporale
IMMVS - indexul masei miocardului ventriculului stâng
Indicele HOMA - homeostatic model assessment (HOMA) index
IR - insulinorezistență
LDL - lipoproteine cu densitate moleculară joasă
MAATA - monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale
MMVS - masa miocardului ventriculului stâng
MMP - metaloproteinaza matriceală
SNS - sistemul nervos simpatic
SRAA - sistemul renină-angiotensină-aldosteron
TA - tensiunea arterială
TAD - tensiunea arterială diastolică
TAS - tensiunea arterială sistolică
TIMP - inhibitorul tisular al metaloproteinazei matriceale
TTGO - testul de toleranță la glucoză orală
TNF- α - tumor necrosis factor- α
TRIV - timpul de relaxare izovolumetrică
Tn - troponina
TD - timpul de decelerare al undei E
NADPH oxidaza - nicotinamid adenin dinucleotid fosfat-oxidaza
NO - oxid nitric
PP - presiunea pulsului
PICP - propeptida carboxi-terminal al procologenului tip I
PUT - puterea ultimei trepte
Raportul E/A - raportul dintre vitezele undelor E și A
ONOO⁻ - peroxinitrit
VTL - volumul total de lucru
VS - ventricul stâng

INTRODUCERE

Actualitatea temei și importanța problemei abordate

Hipertensiunea arterială (HTA) este un factor independent pentru toate tipurile anatomo-clinice ale bolii cardiace ischemice și este factorul de risc major pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, renală și pentru modificările vasculare la nivelul arterelor centrale și periferice. OMS estimează că în lume sunt 600 milioane de persoane cu HTA. Datorită prevalenței globale crescute, circa 35% dintre evenimentele aterosclerotice sunt atribuite HTA [37].

În ansamblu, prin tratarea valorilor tensionale crescute se reduce riscul de accident vascular cerebral cu 35-40%, de infarct miocardic acut cu 20-25% și insuficiența cardiacă cronică cu 50% [116].

Cercetările clinice au demonstrat că prin controlul terapeutic al valorilor tensionale, rata de evenimente cardiovasculare s-a redus semnificativ, iar programele de depistare și tratare a HTA au condus la declinul valorilor tensionale concomitent cu reducerea riscului cardiovascular [116].

Într-un număr impunător de studii clinice s-a constatat că tratarea hipertensiunii sistolo-diastolice duce la o scădere a mortalității cardiovasculare cu 21%, a ratei de producere a accidentului vascular cerebral cu 42% și a bolii coronariene cu 14% [33]. Din datele NHANES reiese că la 53% din hipertensivii tratați se ating valorile țintă < 140/90 mm Hg, dar rata succesului terapeutic este mult mai mică la categoriile de pacienți pentru care TA țintă < 130/80 mmHg [66].

Ghidul Societății Europene de Cardiologie a accentuat că „pe baza dovezilor actuale din studii, se recomandă ca tensiunea arterială sistolică și diastolică să fie scăzută agresiv la valori cel puțin 140/90 mm Hg și chiar mai joase, dacă sunt tolerate, la toți pacienții hipertensivi și la valori de sub 130/80 mmHg la diabetici, ținând cont de faptul că, frecvent, valorile TA sistolice sub 140 mmHg pot fi dificil atinse, îndeosebi la persoanele vârstnice” [103].

Insulinorezistența (IR) reprezintă, fie un factor predictiv sau patogen, fie un fenomen patologic asociat în numeroase afecțiuni complexe cum ar fi HTA, diabetul zaharat tip 2, intoleranța la glucoza, obezitatea, sindromul ovarian polichistic, microalbuminuria și alte dereglări. Conform studiilor epidemiologice IR a fost depistată la 90% din populație cu diabet zaharat, 60% din subiecți cu patologie cardiovasculară, 50% - cu patologia coronariană confirmată, la 85% - cu hipertrigliceridemie și cu HDL-colesterol redus [58, 43].

Disfuncția diastolică (DD) este o cauză importantă de morbiditate la pacienții cu afecțiuni cardiace, fiind din ce în ce mai des invocată drept cauză a limitării toleranței la efort, independent de

normalitatea sau anormalitatea fracției de ejeție. La pacienții cu HTA DD a ventriculului stâng este recunoscută drept cauză de morbiditate și mortalitate crescută și constituie „veriga” dintre HTA și insuficiența cardiacă diastolică [39].

Descoperirea medicamentelor antihipertensive cu acțiuni la diferite nivele ale lanțurilor patogenetice, posibilitatea selectării de medicamente în raport cu factorii individuali și trialurile terapeutice efectuate cu metodologia riguroasă pe grupe mari de hipertensivi, au permis elaborarea unor programe de tratament larg acceptate.

Un important mijloc terapeutic în tratamentul HTA și a complicațiilor acesteia o reprezintă inhibarea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) cu ajutorul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și antagoniștilor receptorilor de angiotensină II.

Eprosartanul este un antagonist concurent al receptorilor AT II cu un profil farmacocinetic și farmacodinamic favorabil. Acest remediu are un mecanism dublu de acțiune prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, dar și a sistemului nervos simpatic (afinitate sporită față de receptorii AT II tip 1 presinaptici), fapt ce îl distanțează de alți reprezentanți ai clasei antagoniștilor receptorilor de angiotensină (ARAI).

Luând în considerație importanța problemei, putem constata, că rămâne mai puțin studiată influența medicației cu antagonistul receptorilor de angiotensină II - Eprosartan, spre deosebire de inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei II - Ramipril, asupra indicilor IR, opinia multor autori fiind neunivocă și controversată. Astfel, toate cele relatate argumentează oportunitatea de a iniția un studiu dedicat problemei insulinorezistență - disfuncție diastolică la pacienții cu HTA, dar și influenței medicației de durată asupra acestei interrelații.

Scopul studiului

Evaluarea influenței medicației de durată cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei II Ramipril versus antagonist al receptorilor de angiotensină II Eprosartan asupra insulinorezistenței și parametrilor funcției diastolice în hipertensiunea arterială esențială.

Obiectivele studiului

1. Aprecierea interrelației: insulinorezistență - disfuncție diastolică.
2. Estimarea evoluției parametrilor funcției diastolice în dependență de medicație (Eprosartan versus Ramipril) la pacienții cu hipertensiune arterială esențială.
3. Evaluarea acțiunii Eprosartan versus Ramipril asupra insulinorezistenței la pacienții cu hipertensiunea arterială esențială.

4. Determinarea corelației dintre profilul diurn al tensiunii arteriale, insulinorezistență și indicatorii funcției diastolice.

Noutatea științifică

A fost evaluată acțiunea antagonistului receptorilor de angiotensină II Eprosartan asupra funcției diastolice și indicii insulinorezistenței (insulina ultrasenzitivă bazală și HOMA_{IR}). O inițiativă de premieră a fost estimarea impactului asupra interrelației insulinorezistență-disfuncție diastolică în HTA esențială. A fost determinată corelația dintre profilul diurn al tensiunii arteriale, insulinorezistență și indicatorii funcției diastolice.

Problema științifică soluționată în teză

Efectul antihipertensiv, nefro-, cardio-, și vasoprotector al IECAII Ramipril este elucidat satisfăcător în studii de divers calibru. Totodată, ARAII Eprosartan, cu afinitate sporită față de receptorii AT II tip 1 presinaptici comparativ cu alți reprezentanți a acestei clase, a fost studiat insuficient sau deloc pe segmentele clinice enumerate mai sus. Astfel, am considerat oportun de a iniția un studiu comparativ de durată dedicat influenței Eprosartanului și Ramiprilului asupra interrelației insulinorezistență - disfuncție diastolică. Rezultatele obținute au scos în evidență superioritatea Eprosartanului în ameliorarea funcției diastolice și indicatorilor insulinorezistenței.

Semnificația teoretică

Depistarea precoce a disfuncției diastolice în cadrul evaluării pacientului hipertensiv este extrem de importantă în realizarea unei scheme de tratament ghidată de încadrarea hipertensivului în clasa de risc corespunzătoare și în scopul prevenirii apariției afectărilor subclinice de alte organe țintă.

În literatura de specialitate a fost cercetată fragmentar asocierea insulinorezistenței și disfuncției diastolice la pacienții hipertensivi, iar influența medicației de durată cu Eprosartan a fost insuficient studiată în acest context.

Alegerea eprosartanului ca obiect de studiu s-a bazat pe următoarele ipoteze:

- în datele literaturii sunt mai puțin oglindite efectele acestui remediu asupra indicilor insulinorezistenței, în special, în cazul prezenței disfuncției diastolice;
- eprosartanul are un mecanism dublu de acțiune prin blocarea SRAA, dar și a sistemului nervos simpatic (afinitate sporită către receptorii presinaptici din terminațiunile ganglionare simpatic);

- este un antagonist concurent al receptorilor AT II, spre deosebire de alți reprezentanți ai familiei ARAII.

Valoarea aplicativă a lucrării

Folosirea ecocardiografiei Doppler reprezintă o metodă ușoară și reproductibilă pentru identificarea disfuncției diastolice a ventriculului stâng. Depistarea prezenței disfuncției diastolice necesită corijarea medicației în scopul controlului mai eficient al valorilor tensionale și prevenirii instalării sindromului de insuficiență cardiacă congestivă.

Studiul a emis ideea că determinarea unor indici ai insulinorezistenței permite evidențierea pacienților cu risc sporit pentru dezvoltarea diabetului zaharat.

Rezultatele cercetării științifice vor putea fi preluate pentru perfectarea tacticii de tratament la pacienții hipertensivi în prezența disfuncției diastolice asociată cu insulinorezistență.

Aprobarea rezultatelor.

Rezultatele cercetării au fost raportate în cadrul unor foruri științifice naționale și internaționale: Congresul Național al Cardiologilor din Rusia și din țările CSI, Moscova, 2008; Congresul al V-lea al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, Chișinău, 2008; Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul Expoziției Internaționale Specializate MoldMedizin & MoldDent, Chișinău, 2009; Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul Expoziției Internaționale Specializate MoldMedizin & MoldDent, Chișinău, 2010; Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul Expoziției Internaționale Specializate MoldMedizin & MoldDent, Chișinău, 2011; Al VIII-lea Congres Național de Hipertensiune Arterială din Rusia, Moscova, 2012; Forul științifico-didactic din Federația Rusă, Moscova, 2012.

Materialele tezei au fost aprobate la ședința laboratorului „Hipertensiuni Arteriale” (proces verbal nr.27 din 07.02.2012) și a Seminarului științific de profil, specialitatea Cardiologie și reumatologie, în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (proces verbal nr. 3 din 22.03.2012).

Sumarul compartimentelor tezei

Volumul și structura tezei.

Lucrarea este expusă pe 120 pagini tehnoredactate și se compartimentează în: introducere, 3 capitole, concluzii și recomandări practice, indicele bibliografic citează 192 de surse literare. Materialul ilustrativ include 24 tabele și 31 figuri.

Capitolul 1. „**Interrelația disfuncției diastolice și insulinorezistenței în hipertensiunea arterială esențială**” - este consacrat analizei surselor științifice vizând elucidarea stării epidemiologice actuale ale HTA, metodelor celor mai eficiente de monitorizare a efectului medicației și importanța inițierii tratamentului la etapele incipiente ale maladiei. Este prezentată o sinteză amplă a mecanismelor de dezvoltare, a metodelor de diagnostic și strategiilor de tratament al disfuncției diastolice, descrierea și argumentarea implicării terapeutice la pacienții hipertensivi în asociere cu insulinorezistență prin administrarea IECAII sau ARAII.

Argumentarea necesității prezentului studiu a reieșit din faptul că în literatura de specialitate sunt absente relatările expuse asupra interrelației insulinorezistență - disfuncție diastolică la pacienții cu hipertensiune arterială esențială, iar influența medicației de durată cu preparatul din clasa antagoniștilor receptorilor de angiotensină II Eprosartan a fost mai puțin studiată în acest context. În baza studierii literaturii de specialitate, s-a făcut o analiză comparativă a situației existente în domeniu.

Capitolul 2. „**Materiale și metode de cercetare**” - prezintă descrierea detaliată a materialului clinic și constituirea loturilor de studiu (profilul studiului, numărul de pacienți, criteriile de eligibilitate, criteriile de excludere), precum și metodologia cercetării cu redarea criteriilor actuale de apreciere a diagnosticului. O atenție deosebită s-a acordat metodei de administrare a tratamentului combinat cu Ramipril sau Eprosartan, dar și metodelor de evaluare statistică a rezultatelor obținute.

În capitolul 3 „**Analiza impactului medicației de durată asupra insulinorezistenței și disfuncției diastolice - ARAII Eprosartan versus IECAII Ramipril**” sunt descrise rezultatele obținute. Conform scopului și obiectivelor studiului au fost prezentate unele particularități de repartizare a pacienților după parametrii funcției diastolice, tipului de remodelare a miocardului VS și hipertrofiei miocardului VS în funcție de valorile indicelui $HOMA_{IR}$. Astfel, pacienții cu indicele $HOMA_{IR} \geq 3,1$ au fost documentați cu semne ecocardiografice de HVS și dereglări a funcției diastolice mai avansate comparativ cu cei cu indice $HOMA_{IR} \leq 2,6-3,0$. La administrarea medicației de durată cu IECAII Ramipril și ARAII Eprosartan s-a atestat diminuarea indicatorilor performanței diastolice, efectul maxim fiind înregistrat la finele studiului. Gradul de hipertrofie ventriculară stângă s-a redus la administrarea tratamentului cu ambele preparate, dar păstrând o tendință de superioritate la medicația cu ARAII Eprosartan. Terapia cu IECAII Ramipril și ARAII Eprosartan a avut o influență benefică asupra parametrilor IR, constatându-se o reducere progresivă, statistic

autentică, a insulinei ultrasenzitive și indicelui $HOMA_{IR}$. Rezultatele obținute au dedus, că IECAII și ARAII nu sunt remedii pur și simplu metabolic neutrale, ci grație efectelor pleiotrope, indicii insulinoresistenței sunt în ameliorare continuă, acest proces fiind direct dependent de durată tratamentului.

„**Sinteza rezultatelor obținute**” - conține o recapitulare a studiului realizat, cu o analiză aprofundată a rezultatelor obținute, comparându-se rezultatele proprii cu datele literaturii de specialitate. Au fost argumentate rezultatele proprii și explicate necorespondențele cu datele altor autori.

Deduțiile studiului și importanța lor sunt expuse în „**Concluzii**” și „**Recomandările practice**”.

1. INTERRELAȚIA DISFUNȚIEI DIASTOLICE ȘI INSULINOREZISTENȚEI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

1.1. Considerații de ordin general

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă o problemă primordială de sănătate publică, îndeosebi pentru secolul XXI. Pentru studierea mecanismelor de apariție și progresie a HTA și tratamentul ei, se alocă enorme resurse umane și materiale. Aceste eforturi sunt justificate datorită faptului că HTA este un factor major de risc cardiovascular și este considerat ca prima cauză de mortalitate la nivel mondial [27]. Prevalența acestui flagel este în creștere la nivelul populației generale și se mărește continuu pe măsura avansării în vârstă și a majorării speranței de viață a populației, cu o pantă ușor mai abruptă în Europa față de America de Nord. Conform datelor studiului Framingham, riscul de eveniment major cardiovascular în următorii 10 ani la hipertensivi cu HTA de grad II, care asociază 1-2 factori de risc, este de circa 15-20% și de până la 20-30% la hipertensivii cu HTA de grad III și risc adițional înalt [163].

Prevalența HTA în grupele de vârstă 35-44 ani este de 14% în țările Nord - Americane și 27% în Europa, crescând până la 53% și respectiv 78% la persoanele cu vârsta cuprinsă între 65-74 ani [178].

În România prevalența HTA la nivel național este estimată la aproximativ 40% [1, 2]. În Republica Moldova, conform rezultatelor studiului CINDI, prevalența HTA la persoanele cu vârstele cuprinse între 25- 64 ani de ani constituie circa 30% [3, 4].

Din datele Prospective Study Collaboration reiese că pentru fiecare diferență de 20 mmHg în TA sistolică sau 10 mmHg în cea diastolică riscul de deces prin accident vascular, boală cardiacă ischemică sau altă boală vasculară se dublează în populația cu vârsta cuprinsă între 40-69 ani. Un număr mare de studii clinice au dedus, că tratarea hipertensiunii sistolo-diastolice contribuie la o scădere a mortalității cardiovasculare cu 21%, a ratei de producere a accidentului vascular cerebral cu 42 % și a bolii coronariene cu 14% [178].

În pofida recunoașterii prevalenței înalte a HTA și a riscului crescut de complicații, precum și în pofida numeroaselor progrese realizate în tratamentul HTA, majoritatea pacienților hipertensivi rămân inadecvat tratați sau netratați deloc. Măsurile terapeutice de control a tensiunii arteriale (TA) pot influența evoluția complicațiilor majore a HTA, de aceea cele trei obiective majore ale

tratamentului antihipertensiv sunt: controlul adecvat al TA prin reducerea TA la nivele țintă, protecția organelor țintă și tolerabilitate satisfăcătoare.

Recomandările publicate de către Societățile Europene de Hipertensiune Arterială și Cardiologie (ESC/ESC) și de către Comitetul Unit pentru Prevenirea, Depistarea, Evaluarea și Tratatamentul Hipertensiunii Arteriale recomandă inițierea terapiei antihipertensive cu tratament asociat ca alternativă la titrare, alternare și asociere secvențială a medicamentelor hipotensoare din diferite clase. Conform (ESC/ESC), tratamentul asociat are câteva avantaje. Prin utilizarea asocierii celor două medicamente în doză mică se poate evita apariția reacțiilor adverse. În al doilea rând, complianța la tratament scade cu cât numărul de comprimate administrate e mai mare. Tratatamentul asociat elimină căutarea costisitoare a unei monoterapii eficiente, astfel încât obiectivele legate de tensiunea arterială pot fi atinse mai rapid [32, 35, 103].

Disfuncția diastolică reprezintă o etapă în evoluția unor patologii, precedând instalarea disfuncției sistolice: HTA, stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică, cardiopatia ischemică [189]. În studiile STRONG HEART și MONICA prevalența DD a fost de 19% și 11% respectiv în populația generală [21, 57]. Studiul APROS-diadys, în care au fost înrolați 2545 pacienți hipertensivi a documentat disfuncția diastolică la 25% din pacienți cu vârsta peste 50 ani [187].

Controlul eficient al valorilor TA este cel mai important mijloc prin care se poate ameliora sau normaliza funcția diastolică a ventriculului stâng(VS), astfel se îmbunătățește prognosticul legat de progresia spre insuficiența cardiacă.

Prezența DD la circa 50% din pacienți reprezintă o cale intermediară importantă în dezvoltarea insuficienței cardiace cronice [189].

Dezvoltarea hipertrofiei și a disfuncției diastolice a VS nu sunt dependente doar de valorile crescute a TA, ci pot fi multifactoriale. Astfel aceste dereglări pot fi influențate de factorii endocrini, genetici care acționează concomitent la pacientul hipertensiv. Este cunoscut faptul, că nivelul majorat de angiotensină și insulină contribuie la dezvoltarea hipertrofiei cardiace [56].

HTA, hipertrofia miocardului VS și IR sunt considerați ca factori de risc independenți pentru patologia cardiovasculară. IR constatată frecvent la pacienții hipertensivi se asociază cu alungirea timpului de relaxare izovolumetrică, independent de modificările geometrice a VS și de creșterea postsarcinii [97].

1.2. Semnificația indicilor monitorizării ambulatorii automate a tensiunii arteriale

Sunt numeroase evidențe, care corelează semnificativ TA ambulatorie cu prognosticul pe termen lung la pacienții cu HTA. Această valoare prognostică se menține și după aplicarea corecțiilor pentru factorii de risc tradiționali și pentru TA de oficiu. Din acest motiv, monitorizarea ambulatorie automată a TA (MAATA) este una foarte utilă, când medicul se confruntă cu decizia inițierii tratamentului la pacientul hipertensiv și cu necesitatea supravegherii adecvate a eficienței terapeutice.

Monitorizarea ambulatorie pe 24 ore a valorilor tensionale oferă informații despre variația circadiană a tensiunii arteriale, creșteri presionale matinale, declinuri postprandiale și reducerea tensiunii în repaus nocturn [125].

În câteva studii recente s-a relatat, că elevarea TA în timpul nopții este un predictor înalt de mortalitate globală, confirmând superioritatea valorii prognostice a monitorizării ambulatorii automate a TA timp de 24 ore.

Introducerea MAATA în ghidul de practică pentru HTA este justificată prin următoarele argumente [24]:

- corelația mai sigură a parametrilor MAATA decât a TA de cabinet cu gradul de afectare a organelor țintă;
- corelația cu evenimentele cardiovasculare, permițând o predicție mai precisă a riscului cardiovascular;
- evaluează mai cert amploarea reducerii TA ca urmare a tratamentului, datorită reproductibilității metodei în timp și datorită diminuării fenomenului „de halat alb” și a efectului placebo.

Pacienții cu HTA „mascată” au o afectare mai severă a organelor țintă și prezintă o morbiditate și o mortalitate mai mare [102]. Rezultatele multor studii populaționale denotă că o TA măsurată la cabinet fiind de 140/90 mm Hg corespunde unor valori medii ale TA pe parcursul a 24 ore de 125-130 mm Hg pentru TA sistolică și de 80 mmHg pentru TA diastolică, valorile corespunzătoare a TA medii în timpul zilei fiind de 130-135 mmHg, iar în timpul nopții de 120/70 mmHg [101].

În mod normal, în timpul nopții se produce o scădere fiziologică („dipper”) a TA sistolice și diastolice comparativ cu perioada de zi. În funcție de variația zi-noapte a TA profilul este de tip dipper, non-dipper, over-dipper sau night-picker. Un profil tensional tip dipper se caracterizează prin scăderea indexului diurn cu cel puțin 10% și este considerat normal [171]. Semnificația clinică a

atenuării acestei variații zi-noapte a TA constă în asocierea cu gradul afectării organelor țintă și cu creșterea riscului pentru evenimente cardiovasculare. O scădere cu mai puțin de 10% la pacienții cu HTA corelează cu un prognostic cardiovascular mai rezervat la non-dipper comparativ cu dipper [123].

Non-dipper-ii au o prevalență mai mare a hipertrofiei ventriculului stâng, a microalbuminuriei, a modificărilor arteriale periferice și a lacunelor cerebrale, având și o mortalitate cardiovasculară mai mare decât dipper-ii [48].

Date din Registrul Spaniol a MAATA, care cuprinde 31.530 de pacienți confirmați sau suspecți cu hipertensiune arterială au relevat, că 20% dintre pacienții considerați cu valori tensionale crescute la cabinet au fost depistați cu valori normale la monitorizarea continuă ambulatorie (falși hipertensivi) și 9% au prezentat hipertensiune mascată. Analiza profilului circadian a depistat 40,2% non-dipper și 13,4% night-picker, profiluri corelate cu creșterea riscului cardiovascular [151].

Beneficiile utilizării MAATA au fost demonstrate și de Pickering, într-un studiu prospectiv de cohortă efectuat pe un număr mare de subiecți hipertensivi din 7 centre (International Collaborative Study of the Prognostic Utility of ABPM), care a confirmat, că absența dipping-ului nocturn al tensiunii sistolice se asociază cu creșterea riscului de accidente cerebro-vasculare și de evenimente coronariene [132].

Presiunea pulsului (PP) determinată prin măsurarea directă a TA este considerată de o importanță clinică și conotații prognostice. PP reprezintă amplitudinea undei presionale (diferența dintre TA sistolică și diastolică) și normal nu depășește 60 mmHg. Valori mai mare au fost documentate la pacienții vârstnici și la cei cu factori de risc cardiovascular. PP obținută prin MAATA este calculată ca diferența dintre TA medie sistolică pe parcursul a 24 ore și TA medie diastolică/ 24 ore și are valoare predictivă pentru producerea evenimentelor cardiovasculare [170].

Câteva studii epidemiologice au demonstrat, de asemenea, că la pacienții hipertensivi creșterea presiunii pulsului la MAATA este un predictor independent de prognostic negativ [170]. Într-un alt studiu, analiza detaliată a înregistrărilor a evidențiat că PP apreciată ca valoare medie a prezentat o corelație mai înaltă cu efectul de “halat alb” decât cu presiunea sistolică [23].

O metaanaliză recentă a relevat valoarea prognostică a variabilității “vizită-cu-vizită” a valorilor tensiunii sistolice, a tensiunii sistolice maxime, a hipertensiunii episodice netratate și a variabilității reziduale a tensiunii sistolice la pacienți tratați. Toate aceste aspecte ale creșterii

tensionale corelează direct cu riscul de accidente cerebro-vasculare. În studiul ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) variabilitatea reziduală, la fiecare vizită, a hipertensiunii arteriale aflate sub tratament a fost un predictor mai semnificativ pentru evenimente cerebro-vasculare și coronariene, independent de media valorilor TA sistolice înregistrate prin MAATA [143].

1.3. Disfuncția diastolică în hipertensiunea arterială - considerații fiziopatologice, clinice și prognostice

Disfuncția diastolică este definită ca o rezistență crescută la umplerea ventriculului stâng, de cauze variabile: obstrucția mecanică a umplerii (fibroza miocardică), afectarea relaxării și a complianței ventriculare (hipertrofia ventriculară stângă, cardiopatia ischemică).

Prevalența clinică înaltă a DD a fost constatată în HTA, cardiopatia ischemică, diabetul zaharat, fiind în creștere odată cu avansarea în vârstă [187, 189].

Conform studiului OLMSTED COUNTY, disfuncția diastolică a fost depistată la 20% din subiecții aparent sănătoși și la mai mult de 45% din pacienți cu HTA sau cardiopatie ischemică [135].

Rezultatele studiilor Cardiovascular Health și STRONG HEART au demonstrat că DD este un factor predispozant al evenimentelor cardiovasculare, iar creșterea nivelului riscului este proporțional cu severitatea disfuncției [21].

DD este un factor care precipită apariția manifestărilor de insuficiență cardiacă cronică (ICC). Forma de IC în care prezența simptomelor și semnelor clinice de insuficiență cardiacă se însoțește de o funcție diastolică anormală și de o funcție sistolică normală (evaluată prin fracția de ejeție) a fost numită de unii autori “insuficiență cardiacă diastolică”. Conform ghidului de insuficiență cardiacă ACCA/AHA se recomandă de a formula această formă de IC astfel: “insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată(ICFEP)”, formulare preluată și de Societatea Europeană de Cardiologie [54, 129, 189].

DD la pacienții hipertensivi este frecventă și apare precoce, precedând apariția hipertrofiei ventriculului stâng și a disfuncției sistolice. Afectarea complianței ventriculare, în cadrul HTA, sunt influențate de numeroși factori care contribuie la apariția disfuncției diastolice. Determinanții majori ai disfuncției diastolice în HTA sunt creșterea TA și hipertrofia ventriculului stâng, asociată cu scăderea rezervei coronariene.

HVS în cadrul HTA, este cauza principală a disfuncției diastolice prin mecanisme pasive (creșterea stiffness-ului ventricular) și active (creșterea nivelului de calciu citoplasmatic).

În disfuncția diastolică din HVS sunt implicate mai multe mecanisme: geometria ventriculară, structura peretelui ventricular, ischemia miocardică și afectarea homeostazei calciului [54, 114].

Disfuncția diastolică a VS nu este în mod sigur asociată cu hipertrofia VS și poate să apară independent de aceasta [11]. Astfel, în studiul PIUMA, în care au fost înrolați subiecți hipertensivi, s-a relevat că prezența disfuncției diastolice s-a asociat cu o incidență crescută a evenimentelor cardiovasculare, independent de prezența hipertrofiei VS [147].

Mai multe studii au raportat asocierea remodelării concentrice și a hipertrofiei VS cu creșterea rigidității arteriale la pacienții hipertensivi [139]. Hipertrofia VS influențează negativ faza de relaxare miocardică. Din acest motiv se reduce umplerea precoce a VS și se majorează contribuția atrului stâng (AS) la realizarea volumului telediastolic, crescând și volumul acestuia, concordat cu gradul de alterare a relaxării active al VS. Acumularea anormală de colagen și stiffness-ul miocardic crescut contribuie la scăderea umplerii diastolice a VS și la suprasolicitarea AS. Astfel, mărimea AS este un indicator al DD a VS la pacienții non-valvulari. Scăderea contractilității AS va duce la scăderea umplerii și a debitului VS și la creșterea presiunii în AS, precipitând manifestările clinice de insuficiență cardiacă [34, 139].

Mecanismele ce stau la baza anomaliilor din cadrul disfuncției diastolice pot fi divizate în 2 categorii: factori intrinseci, proprii miocardului și factori extrinseci miocardului. Factorii intrinseci sunt cei legați de cardiomiocite și matricea extracelulară, cei extrinseci se referă la activarea neuro-hormonală și endotelială [5, 191].

În cardiomiocit au loc modificări ale homeostazei calciului intramiocitar, prin anomalii ale canalelor de calciu sarcolemale, ale recaptării calciului în reticulul sarcoplasmatic, scăderea activității Ca ATP-azei, anomalii ale fosforilării unor proteine, ce influențează activitatea Ca ATP-azei (calmodulina, fosfolamban). Astfel, toate aceste anomalii conduc la creșterea concentrației de Ca^{2+} și întârzierea scăderii calciului citosolic în diastolă. Aceste schimbări influențează atât procesul de relaxare activă, cât și rigiditatea pasivă a miocardului [5, 191].

Relaxarea ventriculară este un proces dinamic, condiționat de relaxarea izovolumetrică și de umplerea ventriculară timpurie. Miofilamentele proteice contractile conțin filamente dense de miozină și filamente subțiri de actină. Atașarea de actină se efectuează prin intermediul tropomiozinei și troponinei (Tn) T, C și I. Procesul de relaxare miocardică activă este consumator

de energie, hidroliza ATP permițând prin energia eliberată detașarea miofilamentelor de miozină și cele de actină, disocierea calciului de pe troponina C și recaptarea activă a calciului în reticulul sarcoplasmatic. Funcția diastolică normală necesită concentrații scăzute ale produșilor de hidroliză ai ATP în citosol (ADP și fosfat anorganic). Creșterea concentrațiilor produșilor de hidroliză ai ATP sau scăderea raportului ADP/ATP conduce la disfuncția diastolică. Aceste modificări sunt cauzate de capacitatea scăzută de reciclare a ADP în ATP prin deficit de fosfocreatină [30, 191].

Sinteza colagenului și degradarea sa reprezintă condiția fiziologică optimală în menținerea echilibrului matricei extracelulare. Deformarea structurii tisulare, modificările ce au loc în citoscheletul miocitului și al matricei extracelulare au un rol important în determinarea disfuncției diastolice [30, 120].

Matricea extracelulară a miocardului este compusă din 3 constituenți [191]:

1. proteine fibrilare (colagen tip I, colagen tip III și elastina)
2. proteoglicani
3. substratul membranei proteice (colagenul tip IV, laminina și fibronectina).

Modificările proteinelor fibrilare (distribuția, geometria) și alterarea colagenului fibrilar (tip I/III în favoarea colagenului tip III) condiționează întârzierea relaxării ventriculare. Reglarea sintezei colagenului este influențată de factori mecanici (pre- și post-sarcina), neuro-hormonali (activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și sistemul nervos simpatic), factori de creștere și citokine (factor de creștere al țesutului conjunctiv - TGF, factor de creștere epidermal, IL 1, TNF). Degradarea colagenului are loc sub influența enzimelor proteolitice (metaloproteinaze zinc-dependente). În acest context, se poate de menționa că orice modificare, privind balanța producției și degradării colagenului fibrilar, determină alterarea funcției diastolice și poate să condiționeze în timp apariția disfuncției diastolice [38, 115, 162].

Fibroza miocardică este un factor ce contribuie la dezvoltarea DD la pacienții hipertensivi și este exprimată prin creșterea cantității de colagen fibrilar din interstițiul miocardic. Trialurile clinice efectuate până în prezent au evidențiat o corelație strânsă între rigiditatea miocardului VS, cantitatea de colagen cu nivelele plasmatiche ale markerilor fibrozei [22]. Studiul HyperGen a raportat o relaxare alterată la 18% din subiecții hipertensivi cu geometrie normală a VS și la 31% din cei cu remodelare concentrică a VS [44].

Este oportun de a menționa, că propeptida carboxi-terminal al procolagenului tip I (PICP) este eliberată în timpul sintezei colagenului tip III din precursorul său (procolagen tip I). Evaluările

clinico-experimentale realizate au adus evidențe certe privitor la corelația între fibroza miocardică și concentrația în ser de PICP în HTA. Astfel, nivelul ridicat de PICP reprezintă un prognostic nefavorabil în IC cronică și prezintă un risc major de mortalitate cardiovasculară la pacienții după infarct miocardic [115].

Prođușii finali al procesului de glicozilare sunt responsabili de creșterea activității agenților proinflamatorii, creșterea producerii anionilor superoxizi și a stresului oxidativ, de îmbătrânirea prematură a celulelor endoteliale, astfel contribuind la fibroza ventriculară și disfuncția diastolică [162].

Endoteliul are un rol important în reglarea tonusului vascular. Activarea acută sau inhibarea sistemului endotelial neuro-hormonal și cardiac modifică activitatea de relaxare și de rigiditate miocardică. Activarea cronică al SRAA determină hiperproducția de colagen fibrilar, contribuie la hipertrofia miocitelor și a elevării marcate a aldosteronului în țesut, condiționând intensificarea fibrozei interstițiale perivascularare și se asociază cu mărirea rigidității ventriculare [191,164].

Aldosteronul poate fi un mediator al remodelării vasculare și miocardice, ce duce la creșterea inhibării sintezei de oxid nitric, disfuncție endotelială și rigiditate miocardică. Nivelul crescut de angiotensină II în țesutul cardiac acționează asupra creșterii sintezei de endotelin-1 astfel, prin intermediul receptorului endotelinic-B, stimulează eliberarea aldosteronului și, ca răspuns, induce majorarea producției de colagen [159].

1.4. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron, unul dintre cele mai vechi sisteme hormonale din punct de vedere filogenetic, contribuie la reglarea presiunii arteriale și menținerea echilibrului hidro-electrolitic. SRAA este constituit dintr-o cascadă de reacții enzimatică, al cărei rezultat este sinteza mediatorilor săi.

La originea mediatorilor SRAA se găsește o alfa-2 globulină sintetizată în ficat – angiotensinogenul. Acesta se transformă în angiotensină I sub acțiunea unei proteaze numită renină. Mediatorul central al SRAA este un octapeptid – angiotensină II (A II), care are receptori specifici la nivelul diferitelor organe țintă. Angiotensina II se formează dintr-un precursor – angiotensina I, un decapeptid, care sub acțiunea unei enzime denumită enzima de conversie a angiotensinei (ECA), se transformă în A II. Pe lângă formarea A II în circulația generală a fost pusă în evidență și sinteza acesteia la nivelul diferitor țesuturi și organe. A II mai poate fi sintetizată și pe căi alternative, independente de renină sau ECA, cum ar fi: chimaza, enzima chemostatin-sensibilă (chymostatin-

sensitive angiotensin II generating enzyme, CAGE), catepsina G, activatorul tisular al plasminogenului (tPA) [6, 50, 176].

Au fost descrise cel puțin 4 subtipuri de receptori pentru angiotensina II (denumiți receptori pentru A II tip 1 [AT1], tip 2, tip 3, tip 4), iar subtipul AT1 fiind principalul mediator fiziopatologic al A II [157, 128]. Preparatele din clasa blocanților de receptori ai A II acționează specific la nivelul subtipului AT1, astfel că blocarea completă și selectivă a acestui subtip de receptor ar putea să inhibe efectele negative induse de A II. Blocarea receptorului AT1 duce la creșterea, prin feedback neuro-hormonal, a nivelului de A II, care se poate lega de celelalte subtipuri de receptori (AT 2 - 4) ce nu sunt blocați de sartane. Dintre aceste subtipuri de receptori AT3 și AT4 au funcții încă incomplet definite [168].

Receptorii de tip AT2 transmit semnale printr-o serie de proteine specifice, prin activarea fosfatazelor, a sistemului GMPc/oxid nitric și prin activarea fosfatazelor A2 la nivel celular. AT2, prin diferite fosfataze, inhibă kinazele, se deschid canalele de K^+ și inhibă canalele de Ca^{2+} , având ca consecință producerea de vasodilatație și natriureză. Consecințele activării de AT2 constau în inhibarea creșterii, acțiune antiproliferativă, diminuarea fibrozei și inducerea apoptozei [180]. În ansamblu, se consideră că AT2 au efecte de contracarare a acțiunilor exercitate de AII prin AT1. În timp ce acțiunea vasodilatatoare nu este clar stabilită, sunt dovezi asupra rolului său protectiv, la nivel miocardic și în țesuturile sistemului nervos. În cazurile de situații patologice AII devine un promotor important al proceselor de hipertrofie și fibroză la nivel vascular și cardiac, precum și în aterogeneză și aterotromboză [172].

Există un volum de date care denotă rolul SRAA în afectarea organelor țintă în HTA. SRAA mediază apariția hipertrofiei vasculare și cardiace, declanșată de stimul presor cronic, prin eliberarea de factori de creștere (PDGF, TGF- β). O verigă patologică, în care intervine A II, este apariția speciilor active de oxigen ca urmare a stimulării NADPH oxidazei. Oxidul nitric (NO) este un element generat de endoteliul vascular, cu efecte puternic vasodilatatoare și vasoprotectoare, se inactivează prin interacțiunea cu anionul superoxid, generând un alt radical puternic de oxigen (ONOO). În HTA esențială există un tonus vascular crescut, dublat de un deficit de vasodilatație, cauzat de sinteza scăzută și de degradarea în exces a NO. Stresul oxidativ amplifică disfuncția endotelială și promovează inflamația și fibroza în pereții vasculari [49].

În epoca modernă modularea SRAA este condiționată de o multitudine de gene și factori de mediu care concură la agresiunea endogenă a endoteliului vascular și la dezechilibrul balanței de

sodiu în organism. Aproape două treimi dintre pacienții cu HTA au un nivel crescut de renină plasmatică, dar activitatea SRAA este predominantă la nivelul țesuturilor. A II și aldosteronul sunt mediatorii principali ai acestui sistem hormonal. Activitatea lor este intensă în organele țintă, unde promovează disfuncție endotelială, vasoconstricție, hipertrofie, fibroză [172].

1.4.1. Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a inflamației în dezvoltarea disfuncției diastolice

SRAA are o contribuție importantă fiziopatologică în dezvoltarea anomaliilor structurale și funcționale ale miocardului și a insuficienței de umplere diastolice a VS, îndeosebi prin acțiunea semnalelor de tip autocrin și paracrin. De menționat în acest context, că SRAA modulează creșterea, proliferarea și diferențierea celulară, facilitând hipertrofia miocitelor, fibroza cardiacă și remodelarea VS [161].

Conform evidențelor experimentale obținute pe model animal s-a demonstrat, că inhibiția SRAA a redus inflamația vasculară și fibroza cardiacă [41, 119]. Astfel, este util de a constata că valsartanul a atenuat expresia MCP-1, TNF- α , IL-6, IL-1 β și infiltrarea leucocitelor și macrofagelor în arterele lezate prin inhibiția receptorului tip I al angiotensinei și, probabil, prin stimularea indirectă al receptorului tip II al angiotensinei [6, 181].

Rezultate obținute pe model de șobolani a relevat: antagoniștii receptorilor AT₁, losartan și telmisartan, reduc expresia MCP-1 și a receptorului său pe aortă și monocitele în sângele periferic [41]. Un alt studiu a demonstrat, că olmesartanul a redus HVS, fibroza și a ameliorat disfuncția diastolică grație supresiei producției de citokine, chemokine și activității NADPH oxidaza. Mecanismele descrise anterior (activarea cronică a SRAA și a procesului inflamator), contribuie la dezvoltarea fibrozei și rigidității miocardice și în consecință la disfuncția diastolică [119]. Disfuncția endotelială influențează marcant microcirculația coronariană și ateroscleroza, ambele aceste condiții provocând ischemia subendocardică. Reluarea procesului de fibroză în rezultatul leziunilor ischemice favorizează dezvoltarea rigidității miocardice și fibrozei, inducând dezvoltarea disfuncției sistolice/diastolice [6, 109, 149] (Figura 1.1).

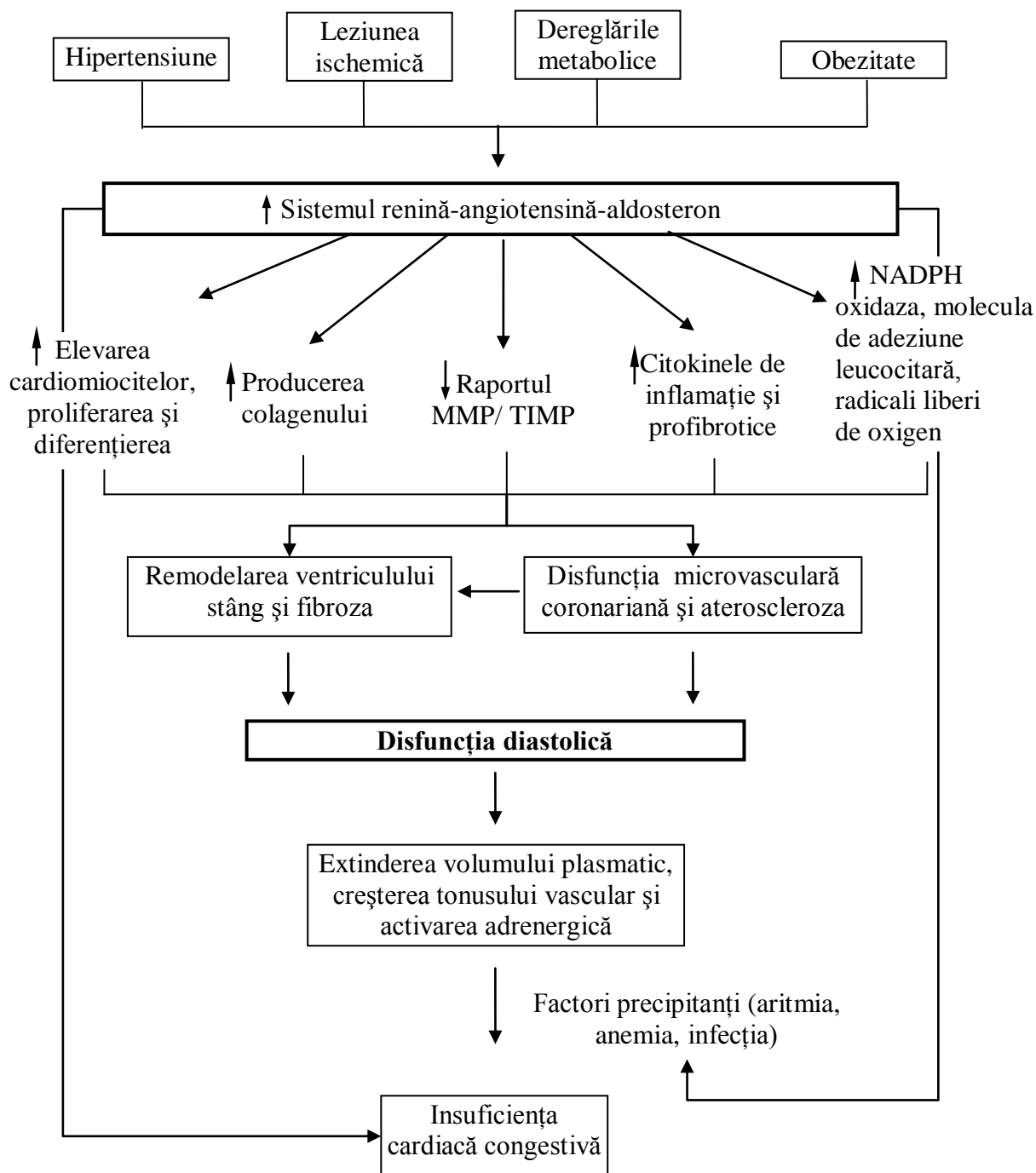


Fig.1.1. Mecanismul fiziopatologic al activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a procesului inflamator în dezvoltarea și progresarea disfuncției diastolice spre IC congestivă

Legendă: MMP - metaloproteinaza matriceală; TIMP - inhibitorul tisular ai metaloproteinazei matriceale; NADPH oxidaza-nocotinamid adenin dinucleotid fosfat-oxidaza

În această ordine de idei este oportun de menționat, că activarea SRAA concomitent cu disfuncția endotelială, contribuie la progresarea disfuncției diastolice și la etapa finală - IC congestivă. În prezența insuficienței de umplere a ventriculului stâng și sub influența altor factori (aritmie, infecție, anemie etc.) are loc reducerea randamentului cardiac, ulterior activarea SRAA, toate acestea contribuind la remodelarea patologică a ventriculului stâng. Concomitent, vasoconstricția condiționată de activarea adrenergică va facilita semnificativ agravarea funcției diastolice [191, 104] (Figura 1.1).

1.4.2. Hipertrofia VS și remodelarea cardiacă în hipertensiune

Prevalența hipertrofiei VS corelează cu avansarea în vârstă și cu severitatea HTA, variază de la 6% la pacienții cu vârsta de 30 ani până la 43% la subiecții cu vârsta mai mare de 69 ani și este depistată de la 20% până la 50% de pacienți cu HTA moderat-severă [89].

Remodelarea VS este substratul fundamental de dezvoltare a insuficienței cardiace. Creșterea stresului sistolic al VS prin HTA duce la remodelarea concentrică a VS caracterizată prin creșterea grosimii relative a pereților. Remodelarea concentrică este un răspuns adaptiv precoce la creșterea solicitării prin presiune, reducând tensiunea parietală a VS. Atât remodelarea, cât și hipertrofia concentrică a VS se constată frecvent la pacienții hipertensivi și sunt cauza alterării progresive a relaxării și creșterii rigidității miocardului VS. Hipertrofia miocitelor și fibroza miocardică sunt mecanisme adaptive ca răspuns la suprasolicitarea de presiune al VS. Hipertensiunea mărește stresul parietal al VS [29, 104]. Creșterea stresului parietal este compensat prin mărirea unităților contractile a miocitelor cardiace, ducând la hipertrofia miocitelor și creșterea grosimii pereților VS.

Modificările complianței diastolice sunt o consecință directă a depășirii complianței camerale și a rigidității tisulare. Complianța ventriculară depinde de diametrul ventricular, iar rigiditatea tisulară ventriculară este determinată de grosimea peretelui, hipertrofia miocitelor și fibroza miocardului [78].

1.5. Strategii terapeutice în disfuncția diastolică

La pacienții hipertensivi, alterarea funcției diastolice ar putea fi prezentă și în absența unei hipertrofii evidente a VS sau a unei disfuncții sistolice. Riscul de evenimente cardiovasculare fatale și non-fatale este mai mare la hipertensivii cu hipertrofia VS, dar se corelează semnificativ și cu parametrii ecocardiografici Doppler de disfuncție diastolică a VS. Aceste constatări au o importanță în depistarea precoce a disfuncției diastolice în cadrul evaluării pacientului hipertensiv, chiar și în

absența unor semne evidente de HVS. Odată cu avansarea metodelor neinvazive de diagnostic, în special prin folosirea pe scară largă a ecocardiografiei Doppler, s-a pus din ce în ce mai mult accent pe alterările funcției diastolice care apar precoce pe parcursul evoluției HTA.

Criteriile de diagnostic al insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată (ICFEP) trebuie să îndeplinească simultan și obligatoriu trei condiții [129, 189]:

- semne și simptome de IC (criteriile Framingham)
- funcția sistolică a VS normală sau ușor alterată ($FE \geq 50\%$)
- elemente obiective de alterare a relaxării VS, a umplerii, distensibilității și rigidității miocardului

În practica clinică aprecierea funcției diastolice a VS se efectuează prin înregistrarea fluxului diastolic transmitral și interpretarea vitezelor maxime a unor indici ai umplerii diastolice precoce și tardive. Evaluarea funcției diastolice poate fi divizată în determinarea parametrilor relaxării active și rigidității pasive. Parametrii relaxării active sunt:

- Viteza maximă a fluxului mitral (E) reprezintă viteza fluxului transmitral în protodiastolă. Pe parcursul relaxării ventriculare, odată cu descreșterea presiunii VS, viteza fluxului transmitral crește, generând unda E. În mod normal, viteza cea mai mare a fluxului transmitral se înregistrează în diastola precoce (protodiastolă), imediat după deschiderea valvei mitrale (VM). Creșterea treptată a presiunii în VS determină micșorarea gradientului presional transmitral. Rata descreșterii gradientului presional este denumită timpul de decelerare a undei E (TD), care este un indicator al complianței ventriculare.

- Con tracția atrială (unda A) reprezintă gradientul presional transmitral în telediastolă, produs de contracția atrială. Presiunea în AS crește odată cu contracția atrială în telediastolă, sporind gradientul presional transmitral și producând o nouă deflecție la examenul Doppler ecocardiografic, determinând viteza undei A mitrale. Con tracția atrială depinde de complianța, volumul și contractilitatea AS, deoarece aceasta are loc în mod normal după relaxarea completă a VS [189, 190].

Se cunosc 3 stadii ale DD [150, 129]:

Stadiul I – reprezintă prima manifestare a DD și este cel mai frecvent întâlnit. Se caracterizează prin reducerea umplerii ventriculare în protodiastolă în prezența unei presiuni normale între AS, VS și complianța nealterată. Clinic, pacientul este asimptomatic în repaus, dar poate prezenta reducerea capacității de efort datorită umplerii ventriculare anormale.

Stadiul II (pseudonormalizare) – se caracterizează prin majorarea presiunii de umplere în AS și VS, iar complianța VS scade semnificativ. Clinic pacienții prezintă dispneea de efort.

Stadiul III, final, caracterizat printr-o alterare restrictivă severă a umplerii ventriculare și complianță redusă sever. Pacienții prezintă o diminuare marcată a capacității funcționale, cu aritmii supraventriculare și fibrilație atrială.

Tipurile de disfuncție diastolică după parametrii fluxului diastolic mitral sunt prezentate în tabelul 1.1 [122, 150].

Tabelul 1.1. Clasificarea disfuncției diastolice în funcție de tipul de umplere mitral

	VS cu DD grad I (flux mitral de tip relaxare întârziată)	VS cu DD grad II (flux mitral de tip pseudonormalizare)	VS cu DD grad III/IV (flux mitral de tip restrictiv)
Raport E/A	< 1	>1 și <1 (după manevra Valsava)	>2
TDE(msec)	> 240	160-240	<150
TRIV(msec)	> 90	70-90	<70

Determinarea nivelului seric al neurohormonului peptidului natriuretic B este un test sanguin important în evaluarea ICFEP. Peptidul natriuretic atrial (ANP) și peptidul natriuretic B (BNP) sunt sintetizați de către miocitele atriale și ventriculare. Creșterea presiunii în AS se soldează cu eliberarea imediată a ANP, în timp ce BNP reflectă o suprasolicitare cu volum sau presiune de durată. Ca răspuns la stresul hemodinamic, BNP este eliberat în circulația sangvină cu inducerea natriurezei, vasodilatației, inhibiției SRAA. BNP este un marker biochimic puternic al disfuncției diastolice atunci, când disfuncția sistolică este absentă. Activitatea plasmatică sporită a BNP este un predictor independent pentru ICC, este mai exact decât datele clinice pentru diferențierea cauzelor de dispnee [190].

Prezența DD identifică pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular crescut (indiferent de valorile TA și de indexul masei VS), iar depistarea precoce a acestora poate ajuta la realizarea unei scheme de tratament ghidată de încadrarea hipertensivului în clasa de risc corespunzătoare și prevenirea afectării organelor țintă.

Un algoritm clar și o strategie ideală de tratament al disfuncției diastolice nu este cert definit, pe motivul rezultatelor controversate obținute în acest sens. Managementul ICFEP are 2 obiective primordiale: reducerea consecințelor disfuncției diastolice (congestia venoasă pulmonară și/sau

sistemică, intoleranța la efort) și eliminarea factorilor cauzali ai disfuncției diastolice (HTA necontrolată, ischemia miocardică) [93].

Teoretic, orice agent terapeutic care scade TA și promovează regresia hipertrofiei ventriculare stângi poate avea beneficii în ameliorarea relaxării VS, însă nu există date concrete din trialurile randomizate privind efectele benefice ale anumitor clase de medicamente asupra reducerii morbidității și mortalității la această categorie de pacienți.

Tratamentul DD implică următoarele obiective fiziopatologice [129, 130, 173]:

- reducerea simptomatologiei congestive, a stazei pulmonare și sistemice prin utilizarea diureticilor
- reducerea frecvenței cardiace pentru îmbunătățirea umplerii miocardului VS prin creșterea duratei diastolei, menținerea/ restabilirea ritmului sinusal (antagoniști de calciu, beta-adrenoblocante)
- promovarea regresiei VS și ameliorarea complianței pereților ventriculari (IECAII, ARAII, antagoniștii aldosteronului)

Mecanismul fiziopatologic central în IC fiind remodelarea miocardică și activarea neuro-hormonală, blocanții sistemului renină-angiotensină-aldosteron sunt indispensabili în tratamentul ICPEP.

Studiile clinico-experimentale realizate au demonstrat, că interacțiunea AII cu receptorul său tip I (AT_1) are un rol primordial în alterarea metabolismului de colagen tip I și dezvoltarea fibrozei miocardului. Fibroza cardiacă este responsabilă de creșterea rigidității miocardice intrinsece, condiționând ulterior alterarea proprietăților diastolice ale VS [173].

Brilla C. și colab. au relatat regresia procesului de fibroză a hipertrofiei ventriculului stâng în cadrul HTA primare la bărbați. În acest studiu a fost comparat lisinoprilul cu hidroclortiazida pe parcursul tratamentului de 6 luni. Toți pacienții înrolați în studiu cu hipertrofia VS au avut disfuncție diastolică (raportul $E/A < 1$). Spre finele studiului în lotul tratat cu lisinopril s-a îmbunătățit semnificativ funcția diastolică exprimată prin creșterea raportului E/A [28].

Într-un substudiu al studiului ASCOT, folosind tehnica Doppler tisular, la 1006 de pacienți hipertensivi, s-a documentat superioritatea tratamentului asociat a blocantului canalelor de calciu și IECAII (amlodipin-perindopril) față de asocierea beta-blocant și diuretic (atenolol-bendoflumethiazid), în ceea ce ține de ameliorarea parametrilor relaxării (E_m) și a presiunilor de umplere a VS (raportul E/E_m) și a BNP [165]. Asocierea amlodipin-valsartan a confirmat efectele

de ameliorare al relaxării inelului mitral, în corelație cu magnitudinea scăderii TA sistolice. Pacienții cu cele mai mici valori ale TA sistolice au avut în final cele mai mari viteze de relaxare diastolică [155].

Într-un alt studiu multicentric, randomizat (The Hong Kong diastolic heart failure), 150 pacienți cu IC diastolică și fracție de ejeție a VS normală ($FE > 45\%$) tratați fie cu diuretic, fie cu diuretic și irbesartan (75 mg), fie cu diuretic și ramipril (10 mg) nu s-au evidențiat diferențe semnificative între cele 3 subgrupuri referitor la reducerea valorilor tensionale, calitatea vieții, toleranța la efort sau parametrii ecocardiografici ai funcției diastolice [183].

Studiul Charm- Preserved a avut ca scop aprecierea eficienței completării terapiei standard cu candesartan (inclusiv cu IECaII) sau placebo în reducerea mortalității și morbidității la pacienții cu IC și $FE > 40\%$. Rezultatele au semnalat că la administrarea candesartanului incidența spitalizărilor din cauza exacerbarii IC s-a redus [185].

Rolul important al activării SRAA în dezvoltarea hipertrofiei VS și a fibrozei a fost reflectată în mai multe studii clinice [46]. În studiul de lungă durată HOPE administrarea ramiprilului a redus masa miocardului și volumul VS, a micșorat mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară la o populație cu risc cardiovascular înalt [96].

Studiul LIFE a avut ca obiectiv compararea efectelor pe termen lung ale tratamentului cu losartan versus atenolol asupra mortalității și morbidității cardiovasculare la pacienții cu hipertrofia VS. În rezultatul administrării losartanului s-a redus hipertrofia și s-a îmbunătățit funcția diastolică a VS. De asemenea, losartanul a redus mai eficient markerii sintezei colagenului, comparativ cu atenololul [174]. Pe parcursul a 12 luni de tratament cu losartan s-a atestat o regresie a stiffness-ului miocardic și a disfuncției diastolice exprimate prin reducerea marcantă al colagenului în miocard[47].

Rezultatele unui alt studiu cu ARAII- telmisartan a demonstrat îmbunătățirea umplerii diastolice a VS și reducerea dimensiunilor atriului stâng la pacienții cu HTA și hipertrofia moderată a miocardului VS [107].

În studiul SILVHIA antagonistul receptorilor de angiotensină II, irbesartan, versus atenolol a fost superior beta-blocantului în reducerea hipertrofiei VS și ameliorării funcției diastolice caracterizată prin diminuarea raportului E/E_m [113]. Rezultatele controversate ale studiului VALIDD, în care au fost înrolați 384 pacienți, nu a demonstrat superioritatea valsartanului versus

placebo vizavi de îmbunătățirea funcției diastolice al VS pe parcursul a 38 săptămâni. Oricum, în ambele loturi s-a atestat o ameliorare a umplerii VS grație reducerii valorilor TA [156].

Antagoniștii canalelor de calciu au demonstrat un efect benefic direct asupra funcției diastolice prin micșorarea concentrației de Ca^{2+} în citoplasmă, dar și printr-un mecanism indirect manifestat prin reducerea valorilor tensiunii arteriale, efect antiischemic și de micșorare a hipertrofiei VS. Conform studiilor clinice, antagoniștii canalelor de calciu au sporit toleranța la efort fizic la pacienții cu ICFEP [173].

În studiul DEFIANT-I s-a apreciat rolul dihidropiridinelor de generația II la pacienții cu insuficiență cardiacă. Nisoldipinul retard a îmbunătățit caracteristicile diastolei și a sporit toleranța la efort fizic la pacienții postinfarct cu insuficiență cardiacă diastolică [90].

Un alt studiu efectuat la pacienți vârstnici cu ICFEP, ce a avut drept obiectiv aprecierea eficienței utilizării amlodipinei, a relatat o îmbunătățire a funcției diastolice și a condiționat regresia hipertrofiei miocardului VS [166].

Întrucât aldosteronul facilitează producția de colagen și fibroza cardiacă, antagoniștii aldosteronului au efect benefic în tratamentul IC diastolice. Astfel, administrarea acestor remedii contribuie la încetinirea expansiunii de colagen, regresia hipertrofiei VS. Un studiu clinic a demonstrat, că canrenon (principalul metabolit activ al spironolactonei) îmbunătățește parametrii funcției diastolice la pacienții cu HTA [64].

Evaluarea eficacității spironolactonei a fost efectuată într-un mic studiu, placebo controlat, care a înrolat 30 pacienți cu disfuncție diastolică izolată, durata tratamentului fiind de 4 luni. Spre finele perioadei de supraveghere s-a documentat o îmbunătățire semnificativă a raportului E/A și a timpului de decelerație [142].

Menținerea frecvenței cardiace normale și a ritmului sinusal are o importanță majoră pentru pacienții cu disfuncție diastolică. Pentru controlul frecvenței cardiace tratamentul beta-blocant este de primă intenție, cu efectele cunoscute de scădere a consumului de oxigen, a cronotropismului, a presarcinii și creșterea timpului de umplere în diastolă. În studiul SWEDIC s-a studiat influența terapiei cu carvedilol asupra funcției diastolice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Pe parcursul a 6 luni de medicație s-a atestat o ameliorare semnificativă a funcției diastolice, preponderent din contul inversării raportului E/A la administrarea carvedilolului și modificări mai modeste a timpului de relaxare izovolumetrică și timpului de decelerație [26].

Creșterea rigidității miocardice este atribuită dezvoltării fibrozei prin acumulare de colagen în exces, dar și legăturilor încrucișate, care se formează între moleculele de colagen. Formarea acestor legături este favorizată de produșii finali ai glicozilării avansate (advanced glycosylation end-products, AGE) [16]. Studiile experimentale și clinice au studiat efectul unui inhibitor al formării AGE asupra rigidității vasculare și miocardice. Alagebrium, inhibitorul formării AGE, (3-phenacyl-4,5- dimethylthiayolium chloride, ALT-711), este primul dintr-o nouă clasă de agenți terapeutici care desfac legăturile încrucișate favorizate de AGE dintre proteinele din matricea interstițială. În studiile clinice, alagebrium a redus semnificativ masa miocardului VS și a dus la o îmbunătățire evidentă a umplerii VS, concomitent cu creșterea toleranței la efort și a calității vieții pacienților cu IC și FE > 50% [19].

În consensul Societății Europene de Cardiologie din 2007, pe baza mai multor studii populaționale efectuate între anii 2003-2006 s-a concluzionat: prognosticul pacienților cu IC diastolică este similar cu al celor cu IC sistolică. Odată spitalizați pentru decompensarea IC, pacienții cu IC diastolică au 50% șanse de reintrare în următoarele luni, rata mortalității anuale fiind de 5-6 %, iar supraviețuirea la 5 ani este de 36%, comparabilă cu cea a pacienților cu IC sistolică [129].

Se estimează că pacienții hipertensivi cu vârsta de 65 de ani și cu DD vor dezvolta ICC pe parcursul a următorilor 5 ani. Astfel, tratamentul efectiv va stopa sau reduce potențial numărul de pacienți cu DD și va frâna dezvoltarea IC globale [18].

1.6. Insulinorezistența și hipertensiunea arterială

Termenul de rezistență la insulină (insulin resistance) a fost introdus pentru prima dată de către endocrinologul american Gerald Reaven, în 1968, care întitula astfel cauza corelației găsite dintre obezitatea androidă, diabet și hipertensiune. În literatura de specialitate termenul de "Insulinorezistență" s-a impus după 1988. În anii '70-'90 între rezistența la insulină și intoleranța la glucoză exista o sinonimitate la care s-a renunțat la începutul acestui secol, considerându-se în prezent că intoleranța la glucoză este doar una din manifestările care însoțesc rezistența la insulină.

IR se poate defini ca o scădere a sensibilității țesuturilor insulinodependente la acțiunea insulinei. Această stare se caracterizează printr-un răspuns biologic insuficient la insulină a celulelor și țesuturilor și se manifestă prin diminuarea transportării insulinodependente a glucozei de către celule. Astfel, glucoza se utilizează inadecvat de țesuturile insulinosensibile (miocard, musculatura

scheletală, țesut adipos), în care insulina își realizează acțiunea sa prin intermediul receptorilor specifici [7, 43,].

Defectele posibile ce cauzează insulinorezistența pot fi la nivel de pre-receptor, receptor și post-receptor. La nivel de preceptor sunt posibile așa defecte, ca anomaliile primare ale semnalului insulinic, degradarea crescută a insulinei prin antagoniști insulini circulanți imuni (anticorpi antiinsulini), nivele crescute sangvine de antagoniști hormonal (glucagon, STH, cortizol). La nivel de receptor pot fi următoarele modificări: reducerea numărului de receptori, scăderea afinității insulinei față de receptori, perturbarea activității tirozinkinazei, autofosforilarea receptorului. La nivel de post-receptor se observă modificări ale sistemului efectorilor, în deosebi ale transportorilor glucozei și defecte enzimatic implicate în metabolismele intermediare [160].

Creșterea rezistenței periferice la acțiunea insulinei este urmată de o creștere insulinică corespunzătoare, care reduce glicemia la limitele normale - hiperinsulinemie (HI). Inițial compensarea poate fi completă, indicele ei fiind valoarea crescută a insulinei plasmatice. Stimularea cronică nefiziologică de durată este urmată de secreția de către celulele β -pancreatice nu numai a insulinei, dar și a unui procent mărit de proinsulină, aceasta fiind o moleculă cu acțiune hipoglicemiantă redusă. La o persoană sănătoasă proinsulina constituie 5% din circulație, dar la pacienții cu IR circa 20-30%. Aceasta ar explica faptul că acțiunea hipoglicemiantă nu mai corespunde valorii insulinei circulante, care include atât insulina cât și proinsulina [121, 105].

IR poate fi depistată atât la pacienții obezi cât și la cei normoponderali. Restricția calorică, pierderea în greutate și exercițiile fizice micșorează insulinorezistența, reduce activitatea sistemului nervos simpatic și micșorează valorile TA [105]. Conform studiului efectuat de Lind L. și colab. IR a fost depistată în 25% - 40% din pacienți nondiabetici și normoponderali [92].

HTA și IR este asociată cu disfuncția endotelială și vasodilatația indusă de insulină. Efectele vasodilatatoare ale insulinei au fost studiate de-a lungul anilor și se manifestă prin stimularea nitric-oxid-sintetazei endoteliale și determină creșterea producției de oxid nitric (NO), un factor deosebit de important, care majorează fluxul sangvin la nivel muscular. Pe calea sus-menționată este amplificată disponibilitatea glucozei și a insulinei la nivel muscular. Insulina scade rezistența vasculară periferică cu consecințe la nivelul microcirculației [158].

La nivel muscular nu toate capilarele sunt perfuzate la fel. Arteriolele precapilare se contractă în mod alternativ, astfel încât fluxul sangvin este dirijat înspre teritorii capilare diferite. Au fost descrise două categorii de capilare: capilarele nutritive, care sunt mai lungi, spiralate și au un contact

strâns cu miocitele pentru a asigura schimbul de substanțe nutritive și hormoni și capilarele nenutritive, fără contact cu celulele musculare, care irigă țesutul conjunctiv și adipocitele din vecinătate. Acestea reprezintă o rezervă de flux sangvin, care poate fi folosită în caz de necesitate .

Receptorii pentru insulină se găsesc la suprafața celulelor endoteliale, a celulelor musculare netede din peretele vascular și a miocitelor. Cel mai probabil, insulina acționează la nivelul tuturor acestor receptori, determinând schimbarea fluxului sangvin pe seama capilarelor nenutritive [7].

Pătrunderea mediată de insulină a glucozei în celule corelează mult mai bine cu concentrația tisulară a insulinei, decât cu cea plasmatică. Transportul transendotelial de insulină joacă un rol esențial în limitarea concentrației interstițiale a insulinei. Astfel celulele endoteliale au un rol de barieră, care în cazul disfuncției endoteliale limitează accesul insulinei la celulele musculare, agravând astfel IR [43, 158].

Disfuncția endotelială în teritoriul microcirculației reduce recrutarea mediată de insulină a capilarilor noi și produce o alterare a permeabilității vasculare. Prin aceste mecanisme biodisponibilitatea insulinei și a altor substanțe la nivel muscular este redusă și se poate manifesta prin insulinorezistență.

Studiile experimentale efectuate pe șobolani au demonstrat că arteriolele prezintă o modalitate dublă de reglare prin intermediul insulinei. Aceasta stimulează atât vasoconstricția mediată de endotelina-1 (ET-1), cât și vasodilatația mediată de NO. În arteriolele șoarecilor supraponderali sinteza mediată de insulină a NO este redusă, ceea ce conduce la vasoconstricția mediată de ET-1. Un rol important îl joacă și adipocitele, care înconjoară arteriolele și care prin secreția de TNF- α contribuie la realizarea acestor efecte [121].

Este cunoscut faptul că activitatea glucokinazei (o enzimă cu rol central în secreția de insulină stimulată de glucoză de celulele β pancreatice) este controlată de NO endotelial .

Un rol decisiv în apariția IR i se atribuie și nitric oxid-sintetazei inductibile (iNOS), o enzimă care apare în multiple țesuturi și celule (adipocite) și este supraexprimată în caz de inflamație. Aceasta duce la o sinteză marcată de NO, ce provoacă neutralizarea radicalilor liberi de oxigen. Astfel, se produce peroxinitrit (ONOO-), ce participă la nitrozarea diferitelor proteine (inclusiv și a receptorilor de insulină) și facilitează astfel IR [158].

Unele mecanisme prin care IR produce dezvoltarea HTA și ulterior a unei hiperinsulinemiei sunt:

- insulina manifestă un rol important în reglarea mecanismelor transmembranare

de transport al ionilor, prin intermediul cărora se menține cantitatea intracelulară de electroliți și PH-ul celulei în limite fiziologice .De asemenea, insulina controlează activitatea funcției de pompă Na^+ - K^+ -ATP-aza și a Ca^{2+} -ATP-aza. Când are loc inhibarea funcției acestor pompe, se produce creșterea conținutului intracelular a ionilor de Na^+ și Ca^{2+} , diminuarea concentrației ionilor de K^+ , Mg^{2+} [134] ;

- activarea sistemului neuro-hormonal (simpatoadrenal, renină-angiotensină-aldosteron) induce majorarea contractilității cardiomiocitelor și a celulelor musculare netede, ce are drept consecință majorarea debitului cardiac și creșterea rezistenței vasculare sistemice. Acțiunea vasoconstrictoare a angiotensinei II intensifică reabsorbția natriului și dereglează natriureza;

- activarea metabolismului glucozei în celule insulinosensibile ale hipotalamusului ventromedial se soldează cu o activitate mai înaltă a centrelor simpatici cerebrali [158];

- insulina intensifică proliferarea celulelor musculare netede, îngustând lumenul vascular, astfel crește rezistența vasculară sistemică [105].

Studiul efectuat de Reaven G. și colab. a demonstrat că sensibilitatea la insulină și IR poate fi determinată genetic. De asemenea, sensibilitatea scăzută la insulină poate fi o cauză a dereglărilor metabolismului lipidic, modificări de concentrație ale unor hormoni și electroliți. Ca urmare a disfuncției sistemului hipotalamo-hipofizar-suprarenal se produce dereglarea catecolaminergică și serotoninergică cu dezvoltarea ulterior a stării de hiperreactivitate a acestei axe [71,134].

Numeroase studii epidemiologice au relatat că rezistența la insulină este depistată de obicei înainte de a fi evidențiate modificările răspunsului insulinoscretor. Deoarece IR poate fi identificată înainte ca toleranța la glucoză să se deterioreze, depistarea unei stări de rezistență la insulină semnifică un risc crescut pentru diabet zaharat și complicații cardiovasculare. Luând în considerație mecanismele etiopatogenetice implicate, scopurile tratamentului farmacologic sunt de a reduce rezistența la insulină. Pentru a cuantifica aceste aspecte și a monitoriza orice intervenție farmacologică este necesar de a evalua cât mai exact rezistența la insulină.

Până în prezent au fost realizate mai multe studii în care s-au documentat diferite valori a insulinei bazale, precum și HOMA_{IR} pentru pacienții insulino rezistenți. În studiul nostru pacienții au fost considerați insulino rezistenți la o valoare a insulinei bazale $> 12,2\mu\text{IU}/\text{ml}$, iar pentru indicele $\text{HOMA}_{\text{IR}} > 2,5$ [80, 106, 108].

În această ordine de idei, conform unui studiu epidemiologic, prevalența IR apreciată prin metoda HOMA a fost depistată la [43, 134]:

- 10% din populație fără modificări metabolice;
- 58% din populația cu hipertensiune arterială (TA >160/95 mm/Hg);
- 65% din subiecți cu hiperuricemie;
- 84% din subiecți cu hipertrigliceridemie;
- 66% din populația cu toleranță alterată la glucoză;
- 84% din populația cu diabet zaharat tip II.

A fost demonstrat că HTA esențială poate fi asociată cu IR, independent de gradul de obezitate. Obezitatea, care coexistă frecvent cu HTA, afectează profund funcția diastolică a ventriculului stâng, forțând să facă un travaliu crescut. Unele cercetări au relatat că în obezitatea necomplicată, adipozitatea cardiacă corelează clinic cu masa ventriculului stâng și cu funcția diastolică a VS. Scăderea nivelului de țesut adipos abdominal după 6 luni de exerciții fizice favorizează reducerea rezistenței la insulină și respectiv micșorarea TA [160].

1.7. Terapii active asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron: inhibitorii enzimei de conversie și antagoniștii receptorilor de angiotensină II

Studiile clinice, în care s-au comparat medicamentele antihipertensive din clase diferite, au demonstrat că pentru o scădere similară a valorilor TA, protecția față de mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară este diferită [101]. A devenit relevant faptul că IECAII și ARAII sunt mai eficienți decât alte clase de antihipertensive în prevenirea sau regresia afectării subclinice de organ. Există premise fiziopatologice și clinice ce consideră că IECAII și ARAII ar avea o eficiență crescută în prezervarea funcției endoteliale și nefroprotecție [100].

Mecanismul de acțiune al ARAII (sartani) este reprezentat de blocarea receptorilor angiotensinei II: tipul AT₁ la adult și tipul AT₂ în țesuturile fetale. Așa, ARAII determină vasodilatație (direct prin împiedicarea acțiunii AII asupra fibrelor musculare netede din peretele vascular și indirect - prin scăderea producerii de endotelină) și natriureză (prin acțiune directă la nivel renal și indirect prin scăderea secreției de aldosteron și vasopresină), având drept consecință scăderea presiunii arteriale. Mai mulți autori afirmă că potența blocării efectelor angiotensinei II a sartanilor este superioară IECAII [36]. ARAII nu prezintă proprietatea IECAII de a crește bradikinină, astfel are un impact pozitiv pe tolerabilitatea clinică a sartanilor prin frecvența scăzută a tusei ca reacție adversă [168].

Sartanii, care blochează specific receptorii AT₁ ai angiotensinei, determină stimularea indirectă a receptorilor angiotensinei de tip AT₂ prin creșterea compensatorie a nivelului de angiotensină II. Stimularea acestor receptori este responsabilă de efectul vasodilatator, antiproliferativ și de promovare a diferențierii celulare și proceselor de cardioreparație, dar și de inducerea apoptozei celulare [172].

La ora actuală se consideră că ARAII au eficiență asemănătoare a IECAII în controlul valorilor tensionale [100, 72]. Studiile efectuate până în prezent au demonstrat, în marea majoritate a cazurilor, non-inferioritatea sartanilor în raport cu IECAII și, în special, în ameliorarea prognosticului post-infarct de miocard, în ICC sau la pacienții cu risc cardiovascular înalt [167].

Efectele de scădere a TA ale sartanilor și IECAII, de reducere a morbidității și mortalității cardiovasculare comparabil cu alți agenți hipotensori au fost relatate în numeroase studii clinice. În studiul SCOPE, efectuat la pacienții cu vârste ≥ 70 ani cu HTA ușoară sau moderată s-a demonstrat o scădere mai pronunțată a TA la pacienții care au administrat candesartan versus control, cu mențiune că pacienții din acest lot au administrat ca preparat antihipertensiv fie un diuretic, fie un blocant al canalelor de calciu sau un β -blocant [94].

ONTARGET a fost primul trial efectuat pe un lot de 23 400 pacienți cu risc cardiovascular înalt, care a demonstrat că telmisartanul este la fel de eficient ca și ramiprilul, considerat a fi „gold standart” cu privire la reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare. Telmisartanul și ramiprilul au determinat reduceri similare ale TA [167].

Studiile comparative între diferite clase de antihipertensive au demonstrat o eficiență diferită a acestora vizavi de prevenția primară și secundară a accidentelor vasculare cerebrale. Astfel, s-a constatat că inhibiția farmacologică a SRAA cu ARAII sau cu IECAII este eficientă în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale. Totuși, rezultatele studiilor clinice sugerează că sartanii au proprietăți adiționale neuroprotectoare. Cele mai relevante evidențe în acest sens au fost obținute în marile studii ca ACCESS, TRANSCEND, PRoFESS [68, 148, 186].

1.8. Efectele inhibitorilor enzimei de conversie și a blocanților receptorilor AT₁ asupra insulinoresistenței

Angiotensina II prezintă un rol fundamental în menținerea integrității circulației (vasoconstricție, eliberare de aldosteron) și în repararea tisulară (proliferarea de fibre musculare netede vasculare și endotelium). Ca multe dintre procesele vechi filogenetic, acestea au devenit în

timp maladaptive, inițiind verigi patogenetice complexe. Datele publicate în literatură denotă că AII ar putea genera un metabolism inadecvat al glucozei prin interferența cu căile de semnalizare ale insulinei, prin efectele asupra fluxului sangvin tisular, activității simpatice și asupra adipogenezei [31]. AII are un efect direct asupra celulelor pancreatice prin sistemul local renină-angiotensină, contribuind la pierderea funcțiilor celulare. Evidențele obținute în acest sens ne sugerează ipoteza că ARAII și IECAII ar putea influența favorabil asupra metabolismului glucozei, ameliora sensibilitatea la insulină, având astfel un rol de a preveni apariția diabetului zaharat (DZ) [121, 177].

Studiul CAPP a demonstrat că incidența debutului DZ și a evenimentelor cardiace s-a redus cu 30% în lotul de pacienți ce au administrat captopril [69].

Conform rezultatelor studiului VALUE, incidența diabetului zaharat tip 2 a fost mai redusă în lotul de pacienți hipertensivi, care a administrat valsartan comparativ cu cei ce au primit amlodipină. [79].

Funcția majoră a insulinei, aceea de a facilita transportul transmembranar și intracelular de glucoză, se exercită prin intermediul unor proteine complexe atașate membranelor organelor celulare numite transportori de glucoză (GLUT). La nivel celular, AII mărește expresia proteinei transportatoare de glucoză-4 (GLUT 4) și a activității de hexokinază, care reprezintă enzima cheie al metabolismului glucozei [77].

În baza unor studii clinice efectuate la pacienții hipertensivi non-diabetici s-a demonstrat că IECAII ameliorează acțiunea insulinei, preluarea glucozei în musculatura scheletică cu circa 11%-25% [88, 127].

IECAII prin scăderea aldosteronului determină absorbția crescută de potasiu cu corecția hipokaliemiei induse de creșterea postprandială a insulinei și facilitează preluarea glucozei de către mușchi, ameliorând astfel sensibilitatea la insulină [77].

Rezultatele studiilor obținute cu ARAII au demonstrat că, deși sartanii ar putea fi neutri metabolic, efectul asupra metabolismului glucidic variază între diferiți reprezentanți ai clasei. Diferențele sunt explicate de structura moleculară diferită a acestora [177]. Benson S. și colab. au demonstrat că telmisartanul, conform structurii chimice, se încadrează în categoria modulatorilor selectivi ai receptorilor PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma), care face parte din superfamilia de receptori nucleari, ce funcționează ca factori de transcripție pentru multe gene implicate în metabolismul glucidic și lipidic. Efectul benefic al telmisartanului s-a demonstrat prin ameliorarea sensibilității la insulină, având un impact pozitiv asupra proceselor patogenetice

implicate în ateroscleroză (scăderea rezistenței la insulină, efect antiinflamator, a stresului oxidativ, a proliferării celulelor musculare netede vasculare și a migrării acestora) [25, 131,177].

Din datele literaturii am menționa că ARAII influențează favorabil metabolismul glucozei, crește perfuzia musculară scheletală, ameliorează modificările microvasculare și mărește perfuzia la nivelul celulelor din insulele pancreatice. Evidențele din studiile mari ca LIFE, VALUE, ONTARGET, PRoFESS au demonstrat un rol benefic al terapiei cu sartane atât la pacienții diabetici, cât și în prevenirea apariției cazurilor noi de diabet [31, 79, 167].

1.9. Aspecte ale acțiunii Eprosartanului, aplicații terapeutice

În ultimii ani mai mulți ARAII cu structura non-peptidică, activi în administrarea orală, au primit aprobarea pentru a fi folosiți în clinică. Din momentul sintetizării primului ARAII (losartan) mai multe cercetări clinice au relevat eficiența acestora în tratamentul HTA, dar și al IC congestive. Deși sartanii au dovedit o buna eficacitate clinică și o remarcabilă lipsă a efectelor adverse, impunerea lor în practica curentă s-a făcut în urma evaluării lor prin trialuri în care end-pointul principal a fost reprezentat de mortalitatea generală și cardiovasculară.

Eprosartanul reprezintă un antagonist ai receptorilor al A II tip1 (AT1) de o selectivitate și afinitate înaltă. Se deosebește de alți ARA ai AII prin nucleul sau nonbifenil tetrazolic [138].

Câteva studii farmacodinamice efectuate cu eprosartan au demonstrat efectul său benefic asupra markerilor biochimici a funcției endoteliale, stresului oxidativ, activării trombocitare, a indicilor hemostatici și cardiovasculari. Un alt studiu a reliefat superioritatea eprosartanului comparativ cu hidroclortiazid (HCTZ) în reducerea markerilor oxidării și a inflamației [99, 133].

În acest context a fost studiată eficiența antihipertensivă a eprosartanului în comparație cu alte grupe de preparate. Un studiu major (randomizat, dublu-orb) cu Eprosartan și HCTZ (600mg+ 12,5mg) comparativ cu Eprosartan în doza de 600 mg într-o priză a asigurat o micșorare mai eficientă a TA timp de 24 ore [99, 62, 154].

Eprosartanul în doza de 400-600 mg administrat pacienților cu HTA severă comparativ cu Enalapril 10-40 mg pe zi a redus semnificativ în a 8 săptămâna de tratament valorile TAS și TAD [154].

Studiul randomizat multicentric MOSES, efectuat la pacienții hipertensivi, ce au suportat în anamneză evenimente cerebrovasculare a comparat eficiența Eprosartanului în doză de 600mg versus nitrendipin 10 mg administrate într-o priză. În ambele grupe de tratament s-a observat o

reducere semnificativă a valorilor TA la 3 luni de tratament, iar la circa $\frac{3}{4}$ din pacienți din ambele loturi s-au atins valorile țintă a TA < 140/90 mmHg. Deși ambele preparate au demonstrat o eficiență antihipertensivă similară în reducerea TAS și TAD, totuși Eprosartanul a redus cu 25% semnificativ riscul de AVC repetat comparativ cu nitrendipina [148].

Aprecierea eficacității terapiei antihipertensive și a influenței asupra funcției cognitive a fost efectuată în studiul multinațional OSCAR (Observational Study on Cognitive Function and Systolic Blood Pressure Reduction), care a înrolat 25745 pacienți hipertensivi cu vârsta > 50ani. Durata tratamentului a fost de 6 luni. Pacienții ce au administrat monoterapia cu eprosartan a constituit - 51,7%, pacienții ce au administrat combinația a 2 medicamente - 28,7%, iar combinația a 3 preparate - 19,6% de pacienți. De la începutul până la finalul studiului s-a observat o ameliorare statistic semnificativă a TAS și TAD. TA medie a diminuat de la 161,9/93,1 mmHg la 136,1/80,8 mm Hg. Nivelul „țintă” al TA a fost atins la 59,8% de pacienți, cu o ameliorare semnificativ mai înaltă la pacienții de vârsta 50-59 ani decât la pacienții cu vârsta >80 ani [67].

Analiza studiilor de lungă durată relevă, că eprosartanul administrat pacienților cu HTA are o tolerabilitate similară administrării placebo, indiferent de vârstă, sex sau rasă [52]. Incidența reacțiilor adverse a corelat cu doza și frecvența administrării. Cele mai recvente reacții alergice au fost: cefaleea - 11%, acuze gastro-intestinale (diaree, vome) - 8%, slăbiciunea generală, reacții alergice cutanate 1% - 10% [52].

Trialuri clinice au demonstrat, că terapia combinată inițiată la pacienții cu HTA facilitează atingerea valorilor țintă ale TA. Monoterapia cu sartani în hipertensiunea ușoară și moderată asigură un control al valorilor tensionale la 40-50% dintre pacienți, adăugarea unei doze mici de diuretic tiazid sau a unui blocant de canal calcic de tip dihidropiridinic crește procentul de control la 60-70% [73].

În studiul clinic HOT s-a relevat că nivelul „țintă” al TA a fost atins la 33% de pacienți la administrarea unui singur preparat; la 45% din pacienți ce au administrat combinația a 2 remedii și la 22% ce au necesitat 3 sau mai multe droguri [70]. Datele clinice indică că cel puțin 75% din pacienți necesită terapia combinată în scopul atingerii nivelului țintă a TA [110, 84].

Unele ghiduri recomandă în tratamentul HTA un diuretic tiazidic de prima linie sau un tratament combinat cu un diuretic tiazid [146]. Aprecierea eficacității terapiei combinate (irbesartan + HCTZ) versus irbesartan pe parcursul a 5 săptămâni a demonstrat o reducere a valorilor TA de

47,2% versus 33,2%, respectiv [118]. Terapia combinată dintre un IECAII sau ARAII și un diuretic tiazidic îmbunătățește complianța la tratament și reduce mai semnificativ și rapid valorile TA [52].

IECAII și ARAII sunt remedii cu o semnificație majoră, care s-au demonstrat a fi clase terapeutice eficiente în scăderea valorilor TA și în ameliorarea prognosticului în diferite condiții patologice: HVS, IC congestivă, infarct miocardic suportat. Elecția IECAII și ARAII în tratamentul HTA ar prezenta anumite avantaje față de alte grupe de preparate prin efectul său pleiotrop, luând în considerație dirijarea ansamblului de modificări neurohormonale de către SRAA.

În literatura de specialitate au fost cercetate fragmentar asocierea IR și DD la pacienții hipertensivi, iar influența medicației de durată cu Eprosartan a fost insuficient studiat în acest context. De asemenea, studiile efectuate în acest scop s-au realizat pe un număr restrâns de pacienți și pe o perioadă scurtă de supraveghere. Totodată, Ramiprilul este bine elucidat în diverse studii, beneficiul său manifestându-se prin regresia afectării de organe-țintă și ameliorarea prognosticului cardiovascular.

Luând în considerație relatările literaturii moderne putem constata, că rămâne mai puțin studiată influența medicației cu Eprosartan versus Ramipril asupra indicilor IR, opinia multor autori fiind neunivocă și controversată. Astfel, toate cele relatate argumentează pe deplin necesitatea de a iniția un studiu de durată dedicat problemei interrelației între IR și DD la pacienții cu HTA, dar și influenței medicației de durată asupra ei.

1.10. Concluzii la capitolul 1

1. HTA rămâne a fi un factor important al riscului cardiovascular, dar în egală măsură constituie o boală de sine stătătoare prin complicațiile majore ce pot surveni. Ea reprezintă o problemă majoră de sănătate în întreaga lume datorită controlului complet nesatisfăcător și asocierii frecvente cu alți factori de risc cardiovasculari. Evoluția cel mai adesea asimptomatică a bolii până la apariția complicațiilor majore (infarct miocardic, moarte subită, accident vascular cerebral) justifică denumirea de ucigaș silențios - „silent killer” atribuită hipertensiunii arteriale.

2. Importanța hipertensiunii arteriale în creșterea riscului cardiovascular, necesitatea terapiei farmacologice pentru tot restul vieții, justifică criteriile riguroase în elecția unei clase terapeutice antihipertensive adecvate. Măsurile terapeutice de control al tensiunii arteriale pot influența hotărâtor evoluția complicațiilor majore a HTA, de aceea cele trei obiective majore ale tratamentului

antihipertensiv sunt: reducerea TA la nivele țintă, protecția organelor țintă și tolerabilitate satisfăcătoare.

3. Aprecierea ecocardiografică prin analiza Doppler aduce informații importante legate de fiziopatologia disfuncției diastolice și insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată, rafinează metodele de diagnostic ale acestor entități, devenind o metodă curentă de cateterism cardiac non-invaziv prin capacitatea sa de a determina parametrii funcției diastolice.

4. Disfuncția diastolică are importanță prognostică, iar existența ei include pacientul într-o clasă de risc cardiovascular ridicat, independent de gradul TA și de masa miocardului ventriculului stâng. Concomitent, disfuncția diastolică predispozează la apariția sindromului clinic de insuficiență cardiacă, cu mortalitate asemănătoare cu cea din insuficiența cardiacă sistolică.

5. Insulinorezistența și hiperinsulinemia sunt frecvent depistate în hipertensiunea arterială. Totuși, IR și sau/ hiperinsulinemia compensatorie nu este prezentă la toți pacienții cu HTA. Modificarea modului de viață, tratamentul farmacologic va îmbunătăți atât insulinorezistența, cât și disfuncția endotelială, astfel menținându-se echilibrul între acțiunea vasodilatatoare și vasoconstrictoare ale insulinei.

6. Inhibitorii enzimei de conversie a AII și antagoniștii receptorilor AII s-au demonstrat a fi clase terapeutice eficiente în scăderea TA. Dincolo de reducerea TA, ele asigură ameliorarea prognosticului în anumite condiții patologice caracterizate de activarea în exces a SRAA – hipertrofia ventriculului stâng, insuficiența cardiacă, infarctul miocardic, nefropatia diabetică și hipertensivă.

2. MATERIALE ȘI METODE

2.1 Caracteristica materialului clinic

Studiul a fost inițiat pe un lot de 136 pacienți spitalizați în Clinica Institutului de Cardiologie. La etapa inițială au fost efectuate următoarele investigații: anchetarea, examenul clinic general, antropometria, analiza generală a sângelui și urinei, analiza biochimică a sângelui (bilirubina generală, bilirubina directă și indirectă), spectrul lipidic (colesterolul total, HDL-lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-lipoproteine cu densitate joasă, nivelul trigliceridelor), ionograma, glicemia bazală, testul de toleranță la glucoză orală, insulinemia bazală, probele funcționale renale, proteinuria/24 ore, radiografia cutiei toracice cu aprecierea indicelui cardiotoracic, examenul electrocardiografic (ECG) în repaus, monitorizarea ambulatorie automată a TA, frecvența contracțiilor cardiace, ecocardiografia cu examen Doppler, testul cu efort fizic dozat (cicloergometria), testul mers „6 minute”, retinoscopia, ultrasonografia organelor interne. La necesitate s-a efectuat: examen Doppler-duplex ale arterelor renale, dozarea catecolaminelor în sânge și urină, arteriografia renală, angiografia arterelor coronariene cu ventriculografia stângă, renografia cu radionuclizi, urografia excretorie, tomografia computerizată (TC) a creierului și a organelor abdominale.

În urma investigațiilor efectuate la 3 pacienți a fost stabilit diagnosticul - „Cardiopatie ischemică”, la 2 pacienți - „Hipertensiune arterială renovasculară” și 1 pacient - „Feocromocitom”. Ulterior, au mai fost excluși din studiu încă 14 pacienți (5 din lotul I și 9 din lotul II) care nu s-au prezentat la examenele medicale în dinamică.

Evaluarea fiecăruia din subiecți s-a efectuat conform protocolului elaborat anterior. La vizita primară a fost semnat consimțământul informat de către pacient, privind obiectivele studiului, metodologia și tratamentul administrat.

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:

- hipertensiunea arterială esențială gr.II-III;
- prezența HVS și a disfuncției diastolice (documentată ecocardiografic);
- glicemia bazală $\leq 6,1$ mmol/l;
- indicele masei corporale (IMC) ≤ 29.9 kg/m²;
- prezența insulinorezistenței.

Criteriile de excludere au fost: hipertensiunea arterială secundară, cardiopatia ischemică, tulburările de ritm și de conducere, insuficiență cardiacă cronică cl.f. III-IV NYHA, pericardita,

cardiomiopatia hipertrofică, accidentul vascular cerebral, boli bronhopulmonare obstructive, insuficiența renală, dislipidemii, care necesită tratament cu statine, diabetul zaharat.

Astfel, lotul de studiu care a întrunit criteriile eligibile a fost format din 116 pacienți.

Prin metoda aleatorie pacienții au fost divizați în 2 loturi în funcție de medicația utilizată:

Lotul I - 54 pacienți (23 bărbați, 31 femei) a fost administrată medicația combinată care a inclus: Ramipril (5-20 mg/zi) (doza medie $15,3 \pm 1,2$ mg/zi) + Indapamid (2,5 mg/zi). Ramiprilul a fost administrat în doza inițială 5mg/zi, ulterior, la necesitate, cu majorarea la 20 mg/zi în decurs a 7-14 zile.

Lotul II - 62 pacienți (27 bărbați, 35 femei) a fost administrată medicația combinată care a inclus: Eprosartan (600-1200 mg/zi) (doza medie $850 \pm 12,4$ mg/zi)+ Indapamid (2,5 mg/zi).

Eprosartanul a fost administrat în doza inițială 600 mg/zi cu majorarea treptată la 1200 mg/zi în decurs a 7-14 zile.

Criteriul de bază în stabilirea dozei terapeutice eficiente a fost atingerea tensiunii arteriale „țintă” (tensiunea arterială sistolică ≤ 140 mmHg, tensiunea arterială diastolică ≤ 90 mmHg).

În urma administrării Ramiprilului la 4 pacienți a fost suspendat tratamentul din cauza reacțiilor alergice și pentru atingerea valorilor țintă ale TA, medicația antihipertensivă a fost suplinită cu un antagonist de calciu din grupa dihidropiridinelor la 3 pacienți. În final, lotul I a fost format din 47 pacienți cu limitele de vârstă 39-63 ani (vârsta medie $52,9 \pm 0,68$ ani).

În lotul II valorile țintă ale tensiunii arteriale nu au fost atinse la 7 pacienți, astfel terapia antihipertensivă a fost completată cu un antagonist al canalelor de calciu din grupa dihidropiridinelor. Astfel, lotul II a fost format din 55 pacienți cu limitele de vârstă 26-65 ani (vârsta medie $52,1 \pm 1,05$ ani).

Pacienții au fost evaluați dinamic la etapele 3, 6, 9, 12 luni de tratament.

Design-ul studiului este reprezentat în figura 2.1.

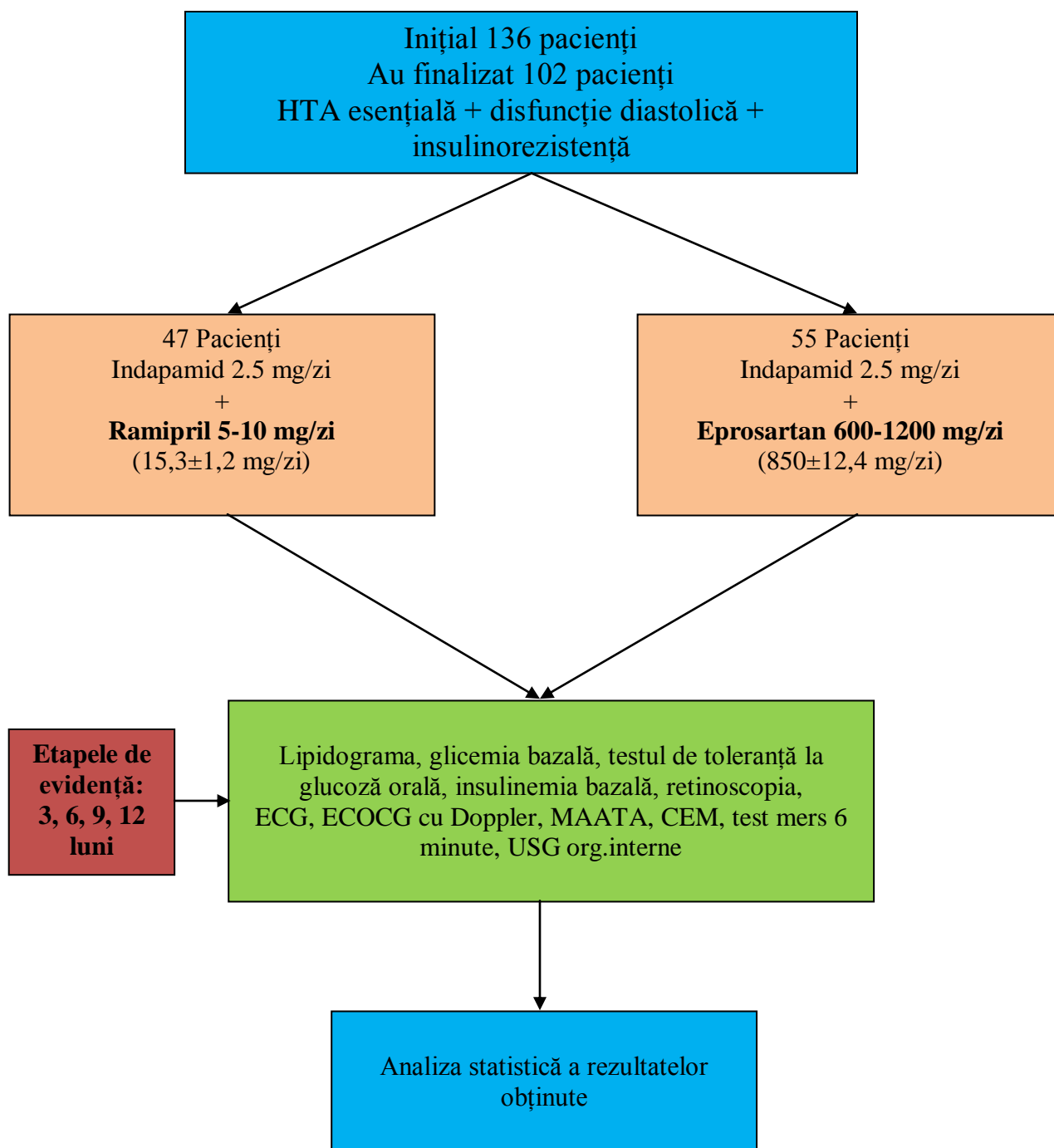


Fig.2.1. Design-ul studiului

2.2 Metodologia

Anchetarea s-a efectuat inițial și a continuat la vizitele repetate. A fost elaborat un protocol care, a inclus date despre modul de viață, regimul alimentar, antecedente heredo-colaterale, prezența factorilor de risc, durata maladiei, starea generală a pacientului inițial și pe parcursul tratamentului, apariția reacțiilor adverse la tratamentul administrat.

Examenul clinic a inclus evaluarea clasică a pacientului, a particularităților sistemului pulmonar, cardiovascular, digestiv, endocrin și a altor sisteme de organe, determinarea datelor antropometrice și a indicilor hemodinamici - tensiunea arterială sistolică (TAS), tensiunea arterială diastolică (TAD), frecvența contracțiilor cardiace (FCC) la etapa inițială și la vizite repetate.

Antropometria a fost evaluată prin aprecierea masei corporale (kg), înălțimii (cm). Ulterior a fost estimat indicele masei corporale (IMC - kg/m²), care a permis de a exclude pacienții cu obezitate.

Monitorizarea hemodinamică a valorilor TA a fost efectuată conform metodei standard (în corespundere cu prima și a cincea fază a tonurilor Korotkoff) cu ajutorul sfigmomanometrului, după o perioadă de repaus de 5-10 minute în poziție orizontală sau șezândă, măsurările fiind efectuate cel puțin de 2 ori la ambele brațe.

Hipertensiunea arterială a fost definită dacă TAS a fost ≥ 140 mmHg și TAD ≥ 90 mmHg. Gradația a fost efectuată conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie.

Examenul electrocardiografic (ECG) de repaus a fost efectuat la aparatul Fucuda Denshi Cardimax FX-326U cu 3 canale conform metodei standard. Voltajul electrocardiografic a fost calculat în conformitate cu criteriul Sokolov-Lyon: suma amplitudinii undei S în V1 și a undei R în V5 sau V6 > 35 mm.

Radiografia organelor cutiei toracice s-a efectuat după metoda standard inițial și peste 12 luni cu determinarea indicelui cardiotoracic.

Examenul ecocardiografic a fost efectuată cu ajutorul aparatului, Siemens Sono” Line Versa Plus (made in Germany) cu frecvența transductorului de 3,5 mHz plus cu Doppler color în poziție standard. Prin efectuarea examenului ecocardiografic au fost determinați următorii parametri: diametrul ventriculului drept (VD, mm), grosimea septului interventricular (SIV, mm), diametrul telediastolic al ventriculului stâng (DTD VS, mm), diametrul telesistolic al ventriculului stâng (DTS VS, mm), grosimea peretelui posterior al VS (PPVS, mm), fracția de ejecție după Teihnolt (FE,%), diametrul atriului stâng (AS, mm), diametrul atriului drept (AD, mm), diametrul aortei (Ao, mm).

În scopul evaluării funcției diastolice a fost utilizată tehnica Doppler pulsatil cu poziționarea eșantionului de volum la vârful foștelor valvelor mitrale, unde vitezele transmitrale sunt maxime. Au fost apreciați următorii parametri: E - viteza maximă a undei de umplere protodiastolice (mm/s), A - viteza maximă a umplerii în timpul contracției atriale (mm/s), raportul vitezilor maxime - E/A, timpul de decelerare a undei E (TD, m/sec), timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV, msec), care a fost evaluat de la ciclul închiderii valvelor aortice până la ciclul deschiderii valvelor mitrale.

Masa miocardului ventriculului stâng (MMVS) a fost calculată după formula propusă de Devereux și coaut., acceptată de Societatea Americană de Ecocardiografie [45]:

$$MMVS = 0,80 (1,04 \times (DTDVS + SIV + PPVS)^3 - (DTDVS)^3),$$

unde DTDVS reprezintă diametrul telediastolic al VS, SIV - septul interventricular, PPVS - peretele posterior al VS.

Indicele masei miocardului (IMMVS) și grosimea relativă telediastolică a peretelui posterior al VS (GRPP al VS) a fost calculat prin aplicarea formulelor:

$$IMMVS = MMVS / \text{aria suprafeței corporale},$$

unde MMVS reprezintă masa miocardului ventriculului stâng.

$$GRPP \text{ al VS} = 2 \times PPVS / DTDVS,$$

unde PPVS reprezintă grosimea telediastolică a peretelui posterior al VS, DTDVS - diametrul telediastolic al VS.

În funcție de valorile IMMVS și GRPP al VS, s-au apreciat 4 grupuri de remodelare a miocardului VS (Tab.2.1).

Tabelul 2.1. Remodelarea miocardului VS

Variabila	IMMVS \leq 110 (gr/m ²)	IMMVS > 110 (gr/m ²)
GRPP VS > 0,42	Remodelare concentrică	Hipertrofie concentrică
GRPP VS \leq 0,42	VS cu aspect normal	Hipertrofie excentrică

Remodelarea concentrică este definită dacă valorile IMMVS \leq 110 (gr/m²) și a GRPP VS > 0,42; hipertrofie concentrică se constată dacă valorile IMMVS > 110 și a GRPP VS > 0,42; hipertrofie excentrică se constată în prezența valorilor IMMVS > 110 și a GRPP VS \leq 0,42; ventricul stâng are aspect normal dacă valorile IMMVS \leq 110 și valorile GRPP VS \leq 0,42 [45, 86].

Testul de efort (cicloergometria) a fost efectuat conform metodei standard: dimineața, la cel puțin 2 ore după o alimentație ușoară. La momentul înrolării în studiu pacienții nu au administrat medicația cardiovasculară în ultimele 3-4 zile. Măsurarea tensiunii arteriale s-a efectuat conform metodei standard. Pentru înregistrarea ECG s-a utilizat electrocardiograful Fucuda Denshi Cardimax FX-326 U cu 3 canale, cicloergometrul KE-12 „Medicar” și osciloscopul ECG Hewlett Packard. Cicloergometria s-a efectuat după metoda neîntreruptă cu viteza de pedalară 60 rotații/minut, începând cu 150 kgm/min, fiecare treaptă îndeplinindu-se pe parcursul a 5 minute. Inițial și la sfârșitul fiecărei trepte a fost înregistrată ECG, TA și FCC. Criteriile de stopare a testului de efort au fost: apariția modificărilor ECG de caracter ischemic (subdenivelare a segmentului ST \geq 1mm), reacția hipertensivă la pacient, acuzele (durerea) și atingerea FCC submaximale conform vârstei. Înregistrarea ECG, TA și FCC s-a efectuat la fiecare 3 minute după oprirea testului.

În baza cicloergometriei s-au apreciat următorii parametri:

- durata testului (DT) în secunde;
- puterea ultimei trepte (PUT) în kg/min s-a calculat conform formulei: $Wt \times \text{min} = Wt \times 6$;
- volumul total de lucru (VTL) în kgm ($Wt \times 6 \times 5$);
- dublul produs (D-P) s-a calculat conform formulei: $FCC \text{ max} \times TAS \times 0,01$;
- indicele utilizării energiei (IUE) = $DP \times 100/VTL$.

A fost determinată toleranța la efort fizic, astfel:

- toleranța la efort fizic joasă s-a apreciat - când puterea ultimei trepte a constituit până la 300 kgm/min,
- toleranța la efort fizic medie - când puterea ultimei trepte a fost cuprinsă între 300 - 750 kgm/min,
- toleranța la efort fizic înaltă - mai mult de 750 kgm/min.

Testul mers „6 minute”

Pentru aprecierea toleranței la efort fizic și gradului de insuficiență cardiacă s-a efectuat testul mers „6 minute” fiind interpretat:

1. distanța parcursă de 151 – 300 m - clasa funcțională III (NYHA);
2. distanța parcursă - 301 – 425 m - CF II (NYHA);
3. 426 - 550 m - CF I (NYHA).

Monitorizarea ambulatorie automată a TA (MAATA) a fost efectuată cu utilizarea aparatului „Travel Press” ATESMEDICA SOFT, (Italia). La etapa inițială înainte de efectuarea MAATA pacienții nu au administrat medicația antihipertensivă timp de 3-4 zile. Măsurările TA au fost efectuate în perioada de zi (de la 7° până la orele 22°) fiecare 15 minute și în perioada de noapte (de la 22° până la 7°) fiecare 30 minute. În rezultatul MAATA au fost apreciați următorii indici: mediile pentru TA sistolică (TAS) și TA diastolică (TAD) în perioada de zi, noapte și 24 ore, gradul scăderii TAS și TAD în perioada de zi și de noapte.

Gradul de scădere a TAS și TAD în perioada de noapte (GMTAN TAS%, GMTAN TAD%) au fost calculate conform formulelor:

$$\text{GMTAN TAS (\%)} = \frac{\text{TAS medie/zi} - \text{TAS medie/noapte}}{\text{TAS medie/zi}} \times 100; \quad (2.1)$$

unde: GMTAN TAS (%) - gradul de micșorare a TA sistolice în orele nocturne, TAS medie/zi - media pe zi a tensiunii arteriale sistolice, TAS medie/noapte - media pe noapte a tensiunii arteriale sistolice.

$$\text{GMTAN TAD (\%)} = \frac{\text{TAD medie/zi} - \text{TAD medie/noapte}}{\text{TAD medie/zi}} \times 100; \quad (2.2)$$

unde: GMTAN TAD(%) - gradul de micșorare a TA sistolice în orele nocturne, TAS medie/zi - media pe zi a tensiunii arteriale diastolice, TAS medie/noapte - media pe noapte a tensiunii arteriale diastolice.

Gradul de micșorare a tensiunii arteriale în perioada de noapte (GMTAN) se consideră optimal dacă variază în limitele de la 10 - 20%.

Conform gradului de micșorare a TA în orele nocturne pacienți au fost clasificați în următoarele tipuri de profil diurn:

1. ”dipper” (profil diurn optimal), $10\% < \text{GMTAN} < 20\%$;
2. ”non-dipper” - grad insuficient de micșorare a TA în orele nocturne, $0\% < \text{GMTAN} < 10\%$;
3. ”over-dipper” - micșorarea TA în orele nocturne mai mare decât normal, $20\% < \text{GMTAN}$;
4. ”night-peacker” - majorarea constantă a TA în orele nocturne, $\text{GMTAN} < 0\%$.

Fundul de ochi a fost examinat cu ajutorul oftalmoscopului portativ ”Reister”. Modificările vasculare retiniene au fost evaluate la început și în dinamică de către un singur specialist. În urma

examenului retinoscopic s-au identificat următoarele modificări vasculare retiniene (clasificarea Keith-Wagener-Barker):

stadiul I - scleroza incipientă, îngustarea segmentară minimală sau difuză a arteriolelor retiniene, venule ușor dilatate;

stadiul II - îngustarea generală sau circumscrisă a arteriolelor, îngroșarea pereților, încrucișarea artereo-venoasă (semnul Salus I - III), dilatarea venelor;

stadiul III - retinită angiospastică caracterizată prin: hemoragii punctiforme și masive, exsudate, modificări sclerotice și spastice ale arteriolelor;

stadiul IV - include modificările stadiului III asociate de edemul papilei nervului optic bilateral, edemul retinian, exsudate "dure" care fiind aglomerate în regiunea maculară au aspectul de "stea maculară".

Analiza generală a sângelui, a urinei, probele funcționale renale, proteinuria/24 ore s-au efectuat după metoda standard.

Determinarea spectrului lipidic s-a efectuat dimineața pe o probă de sânge obținută după 12-14 ore de repaus caloric. Au fost apreciați următorii parametri: colesterolul total (Co-total), HDL-lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-lipoproteine cu densitate joasă, trigliceridele.

Modificările spectrului lipidic au fost apreciate conform ghidului Societății Europene de Cardiologie și recomandărilor Programului Național referitor la dislipidemie. Dislipidemia a fost considerată la valorile Co-total > 5,0 mmol/l (190 mg/dl), trigliceride > 1,7 mmol/l (150 mg/dl), LDL > 3,0 mmol/l (115 mg/dl) și HDL < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) pentru bărbați și < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) pentru femei.

Glicemia bazală (GB) a fost apreciată prin metoda de glucozoxidare.

Testul de toleranță la glucoză orală (TTGO) a fost efectuat dimineața, în poziție șezândă, după 8-14 ore de post alimentar. S-a recoltat o glicemie bazală și apoi s-a administrat timp de 3-5 minute 75 gr de glucoză anhidră dizolvată în 250-300 ml de apă. La 2 ore de la administrare s-a recoltat a doua glicemie. Pe parcursul acestor 2 ore a fost exclusă ingerarea lichidelor, alimentelor, medicamentelor.

Insulina ultrasenzitivă bazală s-a apreciat prin metoda chemiluminiscentă sistem ACCESS (analiza imunoenzimatică pentru determinarea cantitativă a nivelului seric al insulinei). Limitele de laborator pentru insulina ultrasenzitivă bazală a variat între: 1,9 - 23 μ IU/ml. Indicele HOMA_{IR}

(Homeostasis Model Assessment for Insulinoreistance), propus de D.R. Matthews și R.C.Turner s-a calculat după formula:

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = \frac{\text{IB} \times \text{GB}}{22.5}$$

unde: HOMA_{IR} - indicele HOMA_{IR} , (2.3)

IB - insulina bazală ($\mu\text{IU/ml}$),

GB - glicemia bazală (mmol/l).

Pacienții au fost considerați insulinorezistenți la o valoare a insulinei bazale $> 12,2\mu\text{IU/ml}$ (McAuley K.) sau a indicelui $\text{HOMA}_{\text{IR}} > 2,5$ (Matthews D.) [106, 108].

2.3. Metode de prelucrare statistică

Analiza statistică a rezultatelor a fost efectuată în laboratorul matematic al Institutului de Cardiologie .

Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională, corelațională și discriminantă.

Dependența statistică dintre parametrii calitativi s-au prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul ” χ^2 ” (χ^2).

Pentru a aprecia diferențele semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul Student. Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul T - criteriu de selecții coerente.

Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive a două grupuri s-a utilizat criteriul U-Fisher.

Studiul interacțiunii dintre diferiți doi parametri cantitativi s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pirson (p).

Corelare directă a fost considerată valoarea pozitivă a coeficientului de corelare „r”, iar corelare indirectă – valoarea negativă a coeficientului de corelare „r”. Coeficientul de corelare a fost considerat *slab* la valoarea $< 0,3$, *mediu*- $0,3-0,7$ și *puternic* $> 0,7-1,0$.

3. ANALIZA IMPACTULUI MEDICAȚIEI DE DURATĂ ASUPRA INSULINOREZISTENȚEI ȘI DISFUNȚIEI DIASTOLICE – ARA II EPROSARTAN VERSUS IECAII RAMIPRIL

3.1. Analiza descriptivă a lotului de studiu

Lotul general de studiu a fost format din 102 pacienți, care au întrunit criteriile eligibile, au atins nivelele țintă ale TA fără necesitatea de completare a medicației cu un a treilea remediu, dar și au fost complianți protocolului stabilit prin respectarea programului terapeutic și prezentarea în toate etapele de control. Limitele de vârstă au fost de 18-65 ani, marea majoritate a subiecților încadrându-se în limitele 30 - 60 ani. Au prevalat femeile - 59 (57,8%). După gen vârstă medie a constituit $52,3 \pm 0,61$ ani la bărbați și $52,7 \pm 0,56$ ani la femei. Din totalul de pacienți, locuitori urbani au fost 35 pacienți (34,3%) și locuitori rurali - 67 pacienți (65,6%).

În pofida repartiției aleatorii a pacienților pentru remediul administrat loturile au fost comparabile la toate compartimentele. Astfel, în lotul I și II au fost câte 40,4% și 43,7% bărbați, 59,6% și 56,3% femei respectiv. Vârsta medie a constituit $52,9 \pm 0,68$ ani în lotul I și $52,1 \pm 1,05$ ani în lotul II. Durata HTA a fost de $12,3 \pm 0,5$ și $14,1 \pm 0,7$ luni în loturile I și II respectiv. Ereditatea agravată în sens de HTA a fost documentată la 38,3% subiecți din lotul I și 41,8% din lotul II.

Din numărul total de pacienți 30,4% au fost diagnosticați cu HTA de gradul II și 69,6% - cu gradul III. Pe loturi, HTA de gradul II a fost documentată la 29,7% și 31,0%, HTA de gradul III- la 70, 3% și 69,0% în loturile I și II respectiv. Aceeași situație a fost confirmată și la analiza valorilor de oficiu ale TAS și TAD. Așa, valorile medii ale TAS au fost de $198,9 \pm 3,1$ mmHg și $195,4 \pm 2,28$ mmHg, TAD de $107,4 \pm 1,12$ mmHg și $104,5 \pm 1,05$ mmHg în loturile I și II respectiv ($p < 0,05$) (Tabelul 3.1.).

Componența lotului general de pacienți hipertensivi apreciată prin IMC este redată în figura 3.1. Astfel, valorile medii a IMC în lot I au fost de $27,7 \pm 0,4$ kg/m² vs $28,4 \pm 0,3$ kg/m² pentru lotul II ($p < 0,05$).

Calculând indicele insulinorezistenței HOMA_{IR}, s-a atestat depășirea valorii acestuia $> 2,5$ la toți pacienții lotului general de studiu, acesta fiind de fapt și unul din criteriile de bază pentru includerea în studiu. Per ansamblu indicele HOMA_{IR} a variat în limitele 2,5 - 5,9 (medie $3,55 \pm 0,5$).

Tabelul 3.1. Caracteristica clinică a pacienților la inițierea studiului (M±m)

Lot № pct	Vârsta (ani)	Durata maladiei (luni)	Istoric familiar de HTA	Bărbați	Femei	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
Lot I (n=47)	52,9±0,68	12,3±0,5	18	19(40,4%)	28 (59,6%)	198,9±3,1	107,4±1,12
Lot II (n=55)	52,1±1,05	14,1±0,7	23	24(43,7%)	31 (56,3%)	195,4±2,28	104,5±1,05

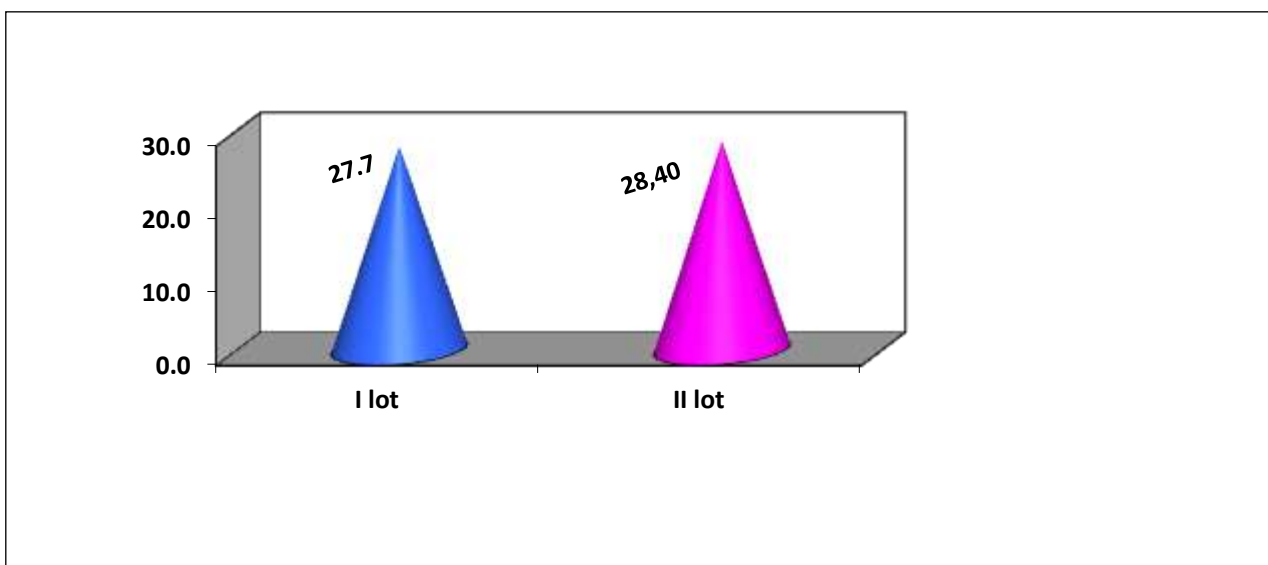


Fig.3.1. Componența lotului general în funcție de greutatea corporală, apreciată prin IMC

S-a efectuat repartizarea pacienților după parametrii ecocardiografici care confirmă prezența HVS, în funcție de valoarea indicelui $HOMA_{IR}$. De menționat în acest context, că la 54 pacienți valoarea indicelui $HOMA_{IR}$ a variat între 2,6-3,0, iar la 48 pacienți a constituit $\geq 3,1$. Astfel, pacienții cu indicele $HOMA_{IR} \geq 3,1$ au fost documentați cu semne ecocardiografice de HVS mai avansată comparativ cu un indice $HOMA_{IR} \leq 2,6-3,0$ - grosimea medie a SIV $13,7 \pm 0,04$ mm versus $12,9 \pm 0,03$ mm, a PPVS $13,8 \pm 0,04$ mm versus $12,7 \pm 0,02$. Acest fapt a fost reconfirmat și prin aprecierea IMMVS - $174,1 \pm 2,3$ gr/m² și $155,9 \pm 2,2$ gr/m² respectiv (Tabelul 3.2.).

Tabelul 3.2. Repartiția pacienților în lotul general după gradul de HVS în funcție de valoarea indicelui $HOMA_{IR}$ ($M \pm m$)

Parametru			
$HOMA_{IR}$	$\leq 2,6$	$3,0$	$\geq 3,1$
N° pacienți	54		48
SIV, mm	$12,9 \pm 0,03$		$13,7 \pm 0,04$
PPVS, mm	$12,7 \pm 0,02$		$13,8 \pm 0,04$
IMMVS, gr/m^2	$155,9 \pm 2,2$		$174,1 \pm 2,3$
			p
			< 0,05
			< 0,01
			< 0,05

Conform indicilor funcției diastolice în lotul general de studiu raportul E/A a prezentat o variație de la 0,6 până la 2,20; timpul de decelerație (TD) - 110 până la 290 msec, timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV) a fost cuprins în limitele 90-180 msec.

O tendință similară cu parametrii ce țin de gradul de HVS a fost consemnată și în sensul funcției diastolice. Astfel, subiecții cu $HOMA_{IR} \geq 3,1$ au prezentat dereglări mai avansate a funcției diastolice comparativ cu cei cu indicele $HOMA_{IR} < 3,1$: raportul E/A $0,79 \pm 0,03$ versus $0,74 \pm 0,01$, TRIV $126,7 \pm 1,5$ versus $118,7 \pm 1,0$ și TD $232,8 \pm 2,5$ versus $226,8 \pm 2,6$ respectiv (Tabelul 3.3.).

Tabelul 3.3. Repartiția pacienților în lotul general după parametrii funcției diastolice în funcție de valoarea indicelui $HOMA_{IR}$ ($M \pm m$)

Parametru			
$HOMA_{IR}$	$\leq 2,6$	$3,0$	$\geq 3,1$
N° pacienți	54		48
E/A	$0,74 \pm 0,01$		$0,79 \pm 0,03$ (-5,5%)
TRIV, msec	$118,7 \pm 1,0$		$126,7 \pm 1,5$ (+10,6%)
TD, msec	$226,8 \pm 2,6$		$232,8 \pm 2,5$ (+10,2%)
			p
			< 0,05
			< 0,01
			< 0,05

Adaptarea miocardului VS la supraîncărcare cu presiune a rezultat cel mai frecvent, cu tipul de hipertrofie ventriculară concentrică înregistrată la 71 pacienți, în ordine descrescândă - remodelare concentrică la - 14 pacienți, hipertrofie ventriculară excentrică - 13 și ventricul stâng cu aspect normal - 4 pacienți. Și dacă, glucoza s-a încadrat în limitele normei, indiferent de tipul de

remodelare a VS, atunci insulina ultrasenzitivă și indicele HOMA_{IR} au depășit valorile normale la toți subiecții, mai evident la cei cu hipertrofie ventriculară concentrică (13,9±0,04 și 3,3±0,04 respectiv) și remodelare concentrică (13,7±0,09 și 3,2±0,1 respectiv). La pacienții cu ventricul stâng cu aspect normal acești parametri au constituit 12,8±0,1 și 2,81±0,06 respectiv (Tabelul 3.4.).

Tabelul 3.4. Repartiția pacienților după tipul de remodelare a miocardului ventriculului stâng în funcție de valorile spectrului glucidic (M±m)

	Remodelare concentrică	Hipertrofie ventriculară concentrică	Hipertrofie ventriculară excentrică	Ventricul stâng cu aspect normal	p
№ pacienți	14	71	13	4	
Glucosa bazală, mmol/l	5,65±0,1	5,5±0,06	5,45±0,2	5,36±0,09	>0,05
Insulina bazală, μIU/ml	13,7±0,09	13,9±0,04	13,5±0,04	12,8±0,1	<0,05
HOMA _{IR}	3,2±0,1	3,3±0,04	2,95±0,05	2,81±0,06	< 0,05

În ghiduri se recomandă utilizarea monitorizării ambulatorie a TA pe durata a 24 ore în scopul obținerii informației asupra profilelor tensionale diurne și nocturne, depistarea elevării TA din primele ore ale dimineții și aprecierea variabilității TA.

În rezultatul MAATA s-a constatat o deosebire statistic nesemnificativă după tipul profilului diurn în funcție de indicele HOMA_{IR}. Marcăm tendința de predominare a tipului de profil diurn „non-dipper” la 50,0% pacienți cu valoarea indicelui HOMA_{IR} ≤ 2,6-3,0 versus 45,8% la pacienții cu valoarea indicelui HOMA_{IR} ≥ 3,1. Profilul diurn „night-peacker” a fost depistat la 25,9% de subiecți cu valoarea indicelui HOMA_{IR} ≤ 2,6-3,0 comparativ cu 25,0% la pacienții cu valoarea indicelui HOMA_{IR} ≥ 3,1. Alt tip de profil diurn patologic „over-dipper” care, de asemenea, semnalizează riscuri sporite pentru evenimente cardiovasculare, a fost mai frecvent documentată la subiecții (8,35% versus 7,41%) cu un indice HOMA_{IR} mai mare (Tabelul 3.5.).

Tabelul 3.5. Repartiția pacienților după tipul profilului diurn în funcție de valoarea indicelui HOMA_{IR} (Nr,%)

Parametru	Tipul profilului diurn					X ²	p
	„night-peacker”	„non-dipper”	„dipper”	„over-dipper”			
HOMA _{IR} ≤2,6-3,0	14 (25,9%)	27 (50,0%)	10(16,6%)	3 (7,41%)	0,365	> 0,05	
HOMA _{IR} ≥3,1	12 (25,0%)	21(45,8%)	11 (20,85%)	4(8,35%)			

În rezultatul MAATA s-a constatat o deosebire statistic ne semnificativă după tipul profilului diurn în funcție de indicele HOMA_{IR}. Marcăm tendința de predominare a tipului de profil diurn „non-dipper” la 50,0% pacienți cu valoarea indicelui HOMA_{IR} ≤ 2,6-3,0 versus 45,8% la pacienții cu valoarea indicelui HOMA_{IR} ≥3,1. Profilul diurn „night-peacker” a fost depistat la 25,9% de subiecți cu valoarea indicelui HOMA_{IR} ≤ 2,6-3,0 comparativ cu 25,0% la pacienții cu valoarea indicelui HOMA_{IR} ≥3,1. Alt tip de profil diurn patologic „over-dipper” care, de asemenea, semnalizează riscuri sporite pentru evenimente cardiovasculare, a fost mai frecvent documentată la subiecții (8,35% versus 7,41%) cu un indice HOMA_{IR} mai mare (Tabelul 3.5.).

Evaluarea inițială a parametrilor ecocardiografici la pacienții lotului I și II nu a constatat deosebiri discrete în cele două grupuri cercetate. Au fost identificate următoarele modele de umplere ventriculară în lotul I versus II: relaxare întârziată - 40 (85,1%) pacienți vs 45 (81,8%), pseudonormal - 3 (6,3%) vs 4 (7,2%) pacienți, restrictiv - 4 (8,6%) versus 6 (11,0%) pacienți (p>0,05) (Figura 3.2.).

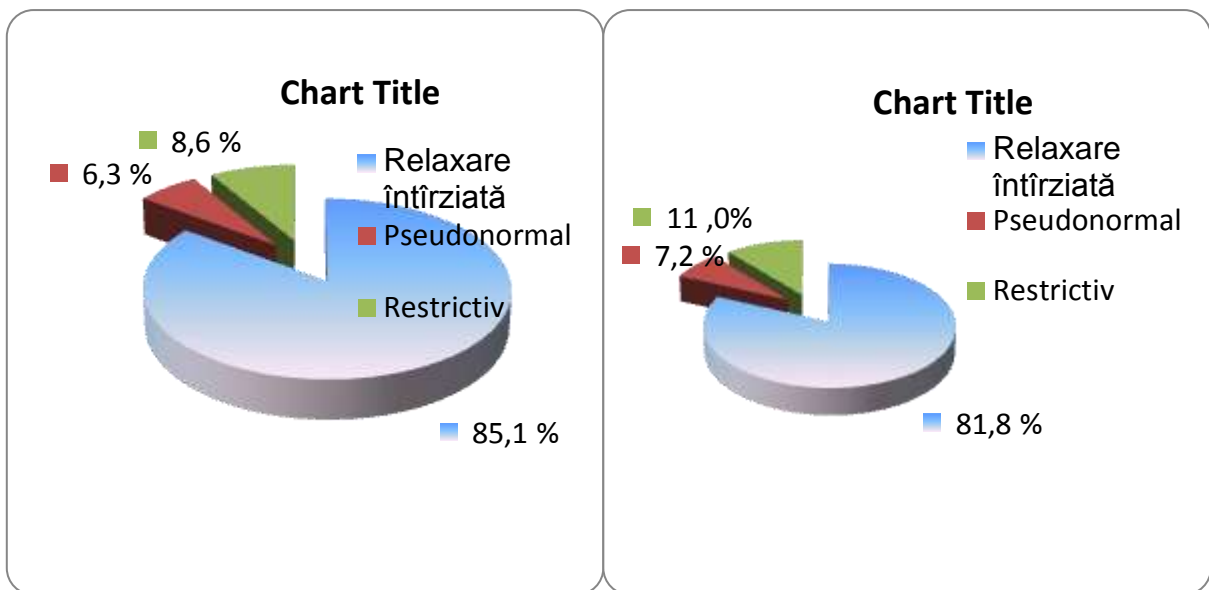


Figura 3.2. Repartiția pacienților după modelele de umplere a VS în funcție de medicație

După parametrii funcției diastolice la etapa inițială pacienții au fost repartizați astfel: în lotul I raportul E/A avut o medie de $0,82 \pm 0,01$, în lotul II - $0,76 \pm 0,03$ ($p > 0,05$). Timpul de decelerare (TD) a constituit în lotul I - $224,0 \pm 2,3$ msec versus $228,3 \pm 3,4$ msec în lotul II ($p > 0,05$), timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV) în lotul I a fost $123,8 \pm 1,3$ msec și $129,7 \pm 1,2$ msec în lotul II ($p > 0,05$). Astfel, indicatorii funcției diastolice au fost comparabili la intrare în studiu (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Parametrii funcției diastolice la etapa inițială în funcție de medicație, ($M \pm m$)

Indicii funcției diastolice	E/A	TD, msec	TRIV, msec	p
Lotul I	$0,82 \pm 0,01$	$224,0 \pm 2,3$	$123,8 \pm 1,3$	$> 0,05$
Lotul II	$0,76 \pm 0,03$	$228,3 \pm 3,4$	$129,7 \pm 1,2$	

În urma examenului retinoscopic s-au identificat următoarele modificări vasculare retiniene (clasificarea Keith-Wagener-Barker): în lotul I - 43 (91,4%) pacienți cu angiopatie hipertensivă de gr.II și 4 (8,5%) cu angioretinopatie de gr.III, în lotul II - 48 (87,2%) pacienți cu angiopatie hipertensivă gr.II și 7 (12,7%) cu angioretinopatie de gr. III ($p > 0,05$) (Figura 3.3).

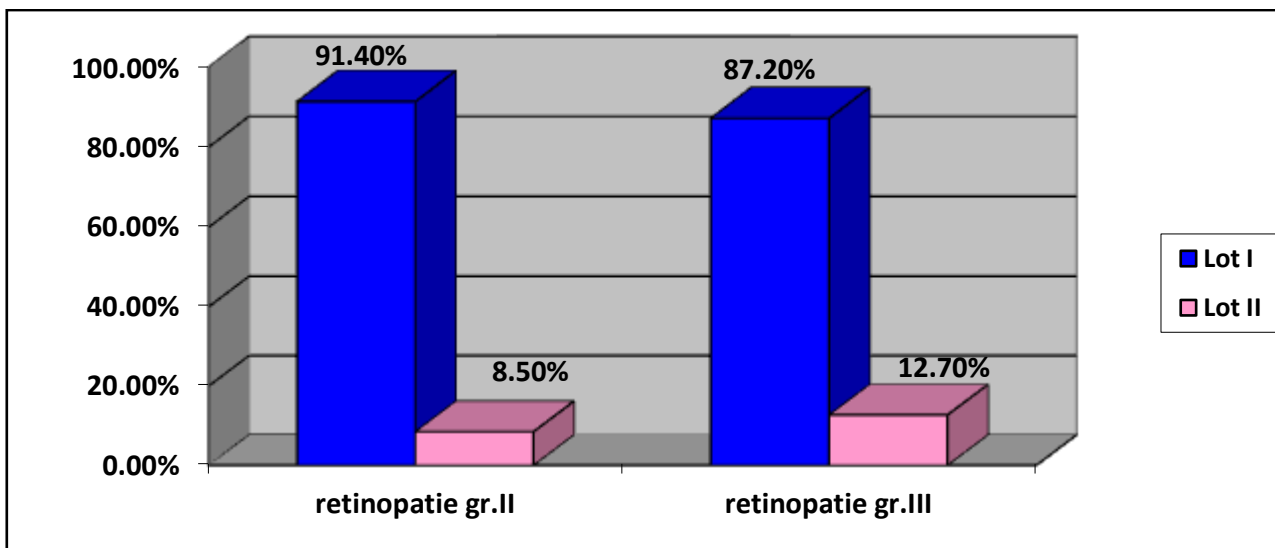


Fig.3.3. Modificări vasculare la nivel de retină

La analiza spectrului lipidic s-au constatat următoarele valori medii a parametrilor studiați: colesterol total în lotul I - $5,45 \pm 0,03$ mmol/l versus $5,51 \pm 0,02$ mmol/l în lotul II; LDL-colesterol în lotul I - $3,25 \pm 0,06$ mmol/l versus $3,21 \pm 0,08$ mmol/l; HDL-colesterol - $1,19 \pm 0,04$ mmol/l versus $1,21 \pm 0,06$ respectiv. Ca și valorile medii ale colesterolului, trigliceridele au fost comparabile la inițierea studiului cu o medie de $1,9 \pm 0,07$ mmol/l în lotul I și $1,85 \pm 0,08$ mmol/l în lotul II ($p > 0,05$; Figura 3.4).

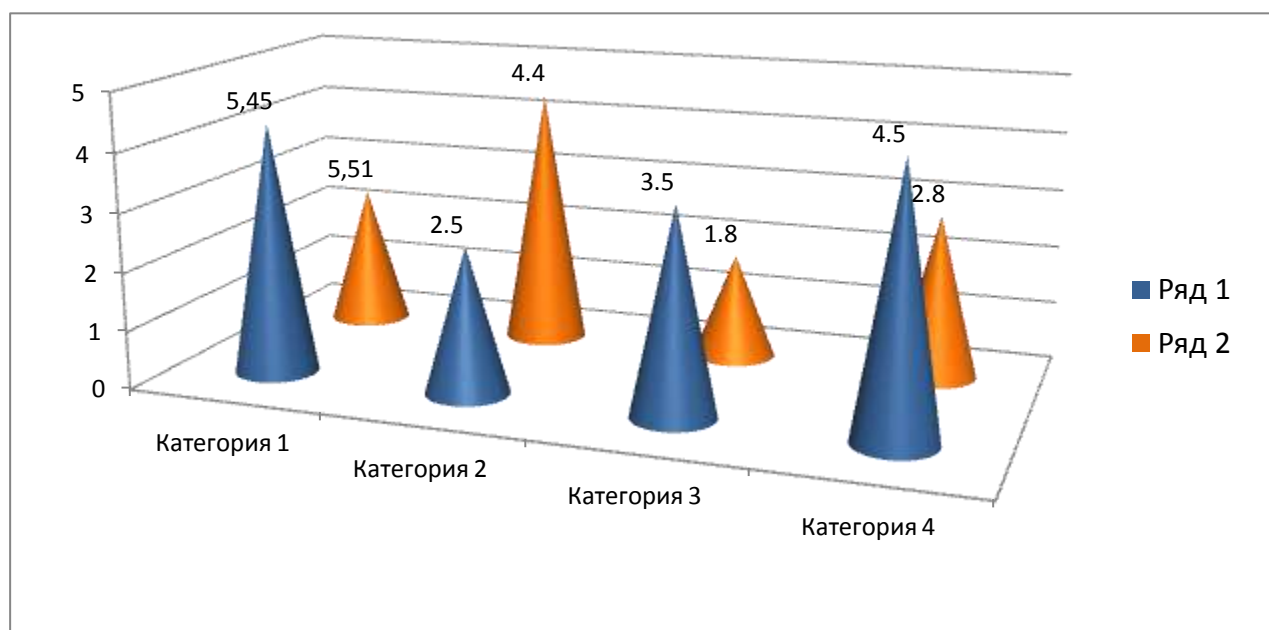


Fig.3.4. Modificările spectrului lipidic la etapa inițială de studiu

Estimând indicii metabolismului glucidic, valorile glicemiei bazale au variat în limitele 3,8-6,1mmol/l (medie 5,6±0,5 mmol/l) în lotul I și 4,0 - 6,1 mmol/l în lotul II (medie 5,4±0,6) ($p>0,05$). Conform valorilor medii pentru glicemia peste 2 ore (TTGO) nu s-a atestat o diferență statistic autentică între loturile I versus II - 7,0±0,7 și 6,8±0,9 ($p>0,05$) (Tabelul 3.7)

Tabelul 3.7. Valorile medii ale spectrului glucidic ($M\pm m$)

Indicii	Lotul I	Lotul II	p
Glucosa (mmol/l)	5,6±0,5	5,4±0,6	$p>0,05$
TTGO(mmol/l)	7,0±0,7	6,8±0,9	$p>0,05$

Pacienții, care s-au conformat criteriilor ce documentează insulinorezistența, în pofida repartizării aleatorii pentru un remediu sau altul, au fost de asemenea comparabili din punct de vedere statistic. Astfel, valoarea medie a insulinei bazale pentru lotul I a constituit 13,68±0,04 μ IU/ml și 13,78±0,05 μ IU/ml pentru lotul II ($p>0,05$); indicele HOMA_{IR} a variat în limitele 2,5- 4,26 (medie 3,3±0,06) pentru lotul I și 2,6 - 4,45 (medie 3, 35±0,04) pentru lotul II ($p>0,05$) (Figura 3.5).

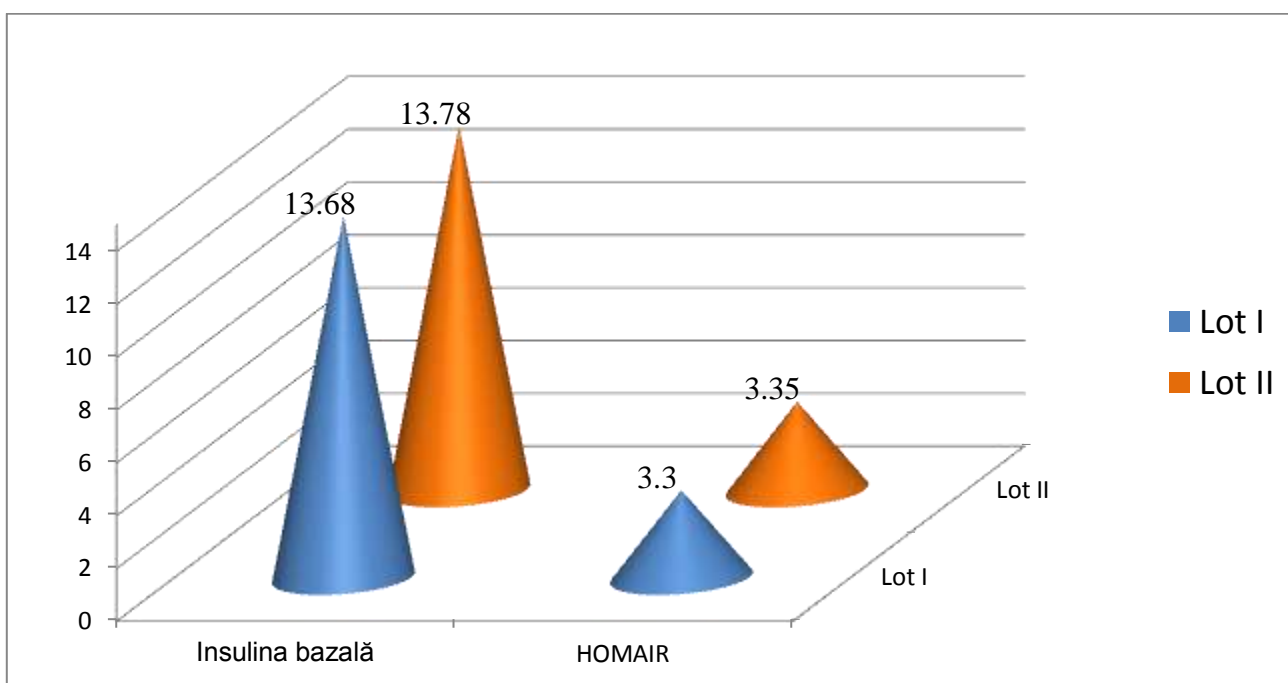


Fig.3.5. Valorile medii pentru insulina bazală și HOMA_{IR} ($M\pm m$)

3.2. Particularitățile evoluției funcției diastolice în raport cu indicatorii insulinoresistenței

Examenul Doppler al fluxului diastolic transmitral este explorarea cea mai utilizată pentru aprecierea funcției diastolice.

Precum a fost menționat anterior, parametrii principali a funcției diastolice au fost comparabili la momentul înrolării în studiu ($p > 0,05$). Astfel, în lotul I viteza maximă a undei E a constituit $0,67 \pm 0,01$ m/sec versus $0,69 \pm 0,02$ m/sec în lotul II ($p > 0,05$); viteza maximă a undei A - $0,87 \pm 0,02$ m/sec versus $0,88 \pm 0,02$ m/sec ($p > 0,05$); raportul E/A a fost de $0,82 \pm 0,01$ vs $0,76 \pm 0,03$ ($p > 0,05$), timpul de decelerație (TD) - $224,0 \pm 2,3$ msec versus $228,3 \pm 3,4$ msec ($p > 0,05$); timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV) - $123,8 \pm 1,3$ msec vs $129,7 \pm 1,2$ msec în loturile I și II respectiv (Tabelul 3.8).

Medicația administrată pe parcursul a 12 luni, a documentat o ameliorare progresivă a funcției diastolice, dependentă de durata administrării remediilor, cu o superioritate la utilizarea ARAII Eprosartan. Astfel, la etapa de monitorizare de 3 luni a fost înregistrată următoarea dinamică a parametrilor funcției diastolice (lotul I versus lotul II): a crescut raportul E/A cu 9,8% (de la $0,82 \pm 0,01$ la $0,9 \pm 0,02$, $p > 0,05$) versus 18,4% (de la $0,76 \pm 0,03$ la $0,91 \pm 0,03$, $p > 0,05$); s-a redus timpul de relaxare izovolumetrică cu 4,0% (de la $123,8 \pm 1,3$ la $117,1 \pm 1,2$ msec, $p > 0,05$) versus 6,7% (de la $129,7 \pm 1,2$ la $120,9 \pm 1,9$, $p > 0,05$); s-a micșorat timpul de decelerație cu 3,1% (de la $224,0 \pm 2,3$ la $217 \pm 2,6$, $p > 0,05$) versus 4,0% (de la $228,3 \pm 3,4$ la $219 \pm 4,3$, $p > 0,05$). Tendința de ameliorare a funcției diastolice reconfirmată statistic la această etapă a fost condiționată, după toată probabilitatea, și de reducerea indicelui $HOMA_{IR}$ - cu 1,8% (de la $3,3 \pm 0,06$ la $3,24 \pm 0,08$, $p > 0,05$) la tratamentul cu IECAII Ramipril și 3,8% (de la $3,35 \pm 0,04$ la $3,21 \pm 0,07$, $p > 0,05$) la administrarea ARAII - Eprosartan (Figura 3.6., Figura 3.7., Figura 3.8).

La 6 luni de medicație au rezultat modificări mai importante, în sens benefic, a parametrilor funcției diastolice, unele configurații au obținut o autenticitate statistică la administrarea ambelor remedii. Raportul E/A a crescut cu 31,7% de la ($0,82 \pm 0,01$ la $1,08 \pm 0,05$, $p < 0,01$) în lotul I și 44,2% (de la $0,76 \pm 0,03$ la $1,1 \pm 0,04$, $p < 0,01$) în lotul II; indicatorul TRIV s-a redus cu 13,8% (de la $123,8 \pm 1,3$ la $105,9 \pm 1,2$ msec, $p < 0,05$) și cu 18,3% (de la $129,7 \pm 1,2$ la $106,4 \pm 1,9$ msec; $p < 0,05$); TD cu 7,4% (de la $224,0 \pm 2,3$ la $208,5 \pm 2,5$ msec, $p < 0,05$) și 9,6% (de la $228,3 \pm 3,4$ la $208,1 \pm 4,1$ msec; $p < 0,05$) în loturile I și II respectiv. În acest context, indicele $HOMA_{IR}$, deși fără o conotație statistică, a cunoscut o reducere cu 3,0% (de la $3,3 \pm 0,06$ la $3,2 \pm 0,02$, $p > 0,05$) la utilizarea IECAII

Ramipril versus 5,6% de la ($3,35 \pm 0,04$ la $3,15 \pm 0,09$; $p > 0,05$) la administrarea ARAII Eprosartan (Tabelul 3.8.).

Tabelul 3.8. Evoluția parametrilor ecocardiografici și a valorii indicelui $HOMA_{IR}$ în funcție de medicație (M±m)

Variabila	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Raportul E/A					
I	$0,82 \pm 0,01$	$0,9 \pm 0,02$ +9,8%	$1,08 \pm 0,05^{**}$ +31,7%	$1,2 \pm 0,02^{**}$ +46,3%	$1,24 \pm 0,03^{***}$ +52,3%
II	$0,76 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,03$ +18,4%	$1,1 \pm 0,04^{**}$ +44,2%	$1,23 \pm 0,04^{***}$ +61,8%	$1,3 \pm 0,06^{***}$ +71,2%
TRIV (msec)					
I	$123,8 \pm 1,3$	$117,1 \pm 1,2$ -4,0%	$105,9 \pm 1,2^*$ -13,8%	$100,8 \pm 2,4^{**}$ -18,5%	$98,7 \pm 1,6^{***}$ -20,2%
II	$129,7 \pm 1,2$	$120,9 \pm 1,9$ -6,7%	$106,4 \pm 1,9^*$ -18,3%	$102,3 \pm 3,6^{**}$ -19,5%	$96,4 \pm 2,3^{***}$ -25,6%
TD (msec)					
I	$224,0 \pm 2,3$	$217 \pm 2,6$ -3,1%	$208,5 \pm 2,5^*$ -7,4%	$201,0 \pm 2,9^{**}$ -10,2%	$189,1 \pm 2,9^{***}$ -15,1%
II	$228,3 \pm 3,4$	$219 \pm 4,3$ -4,0%	$208,1 \pm 4,1^*$ -9,6%	$198,0 \pm 5,4^{**}$ -13,2%	$184,5 \pm 2,9^{***}$ -19,6%
$HOMA_{IR}$					
I	$3,3 \pm 0,06$	$3,24 \pm 0,08$ -1,8%	$3,2 \pm 0,02$ -3,0%	$3,12 \pm 0,07$ -5,4%	$2,95 \pm 0,07^*$ -9,6%#
II	$3,35 \pm 0,04$	$3,21 \pm 0,07$ -3,8%	$3,15 \pm 0,09$ -5,6%	$3,04 \pm 0,09$ -9,2%	$2,84 \pm 0,06^{**}$ -14,2%

Legendă: * - $p < 0,05$ comparativ cu inițial; ** - $p < 0,01$ comparativ cu inițial; *** - $p < 0,001$ veridicitatea valorilor comparativ cu etapa inițială; #- $p < 0,05$ între diferențele loturilor I vs II la etapele respective

La 6 luni de medicație au rezultat modificări mai importante, în sens benefic, a parametrilor funcției diastolice, unele configurații au obținut o autenticitate statistică la administrarea ambelor remedii. Raportul E/A a crescut cu 31,7% de la ($0,82 \pm 0,01$ la $1,08 \pm 0,05$, $p < 0,01$) în lotul I și 44,2% (de la $0,76 \pm 0,03$ la $1,1 \pm 0,04$, $p < 0,01$) în lotul II; indicatorul TRIV s-a redus cu 13,8% (de la $123,8 \pm 1,3$ la $105,9 \pm 1,2$ msec, $p < 0,05$) și cu 18,3% (de la $129,7 \pm 1,2$ la $106,4 \pm 1,9$ msec; $p < 0,05$);

TD cu 7,4% (de la $224,0 \pm 2,3$ la $208,5 \pm 2,5$ msec, $p < 0,05$) și 9,6% (de la $228,3 \pm 3,4$ la $208,1 \pm 4,1$ msec; $p < 0,05$) în loturile I și II respectiv. În acest context, indicele $HOMA_{IR}$, deși fără o conotație statistică, a cunoscut o reducere cu 3,0% (de la $3,3 \pm 0,06$ la $3,2 \pm 0,02$, $p > 0,05$) la utilizarea IECAII Ramipril versus 5,6% de la ($3,35 \pm 0,04$ la $3,15 \pm 0,09$; $p > 0,05$) la administrarea ARAII Eprosartan (Tabelul 3.8.).

În urma terapiei cu durata de 9 luni s-a semnalat o majorare esențială a raportului E/A cu 46,3% (de la $0,82 \pm 0,01$ la $1,2 \pm 0,02$; $p < 0,01$) în lotul I și cu 61,8% (de la $0,76 \pm 0,03$ la $1,23 \pm 0,04$; $p < 0,001$) în lotul II, TRIV s-a redus semnificativ cu 18,5% (de la $123,8 \pm 1,3$ la $100,8 \pm 2,4$ msec, $p < 0,01$) în lotul I și cu 19,5% (de la $129,7 \pm 1,2$ la $102,3 \pm 3,6$ msec, $p < 0,01$) în lotul II, iar TD s-a micșorat cu 10,2% (de la $224,0 \pm 2,3$ la $201,0 \pm 2,9$ msec, $p < 0,01$) și cu 13,2% (de la $228,3 \pm 3,4$ la $198,0 \pm 5,4$ msec, $p < 0,01$) în loturile I și II respectiv. La aceeași perioadă de supraveghere indicele $HOMA_{IR}$ a diminuat cu 5,4% (de la $3,3 \pm 0,06$ la $3,12 \pm 0,07$, $p > 0,05$) la utilizarea IECAII Ramipril versus 9,2% (de la $3,35 \pm 0,04$ la $3,04 \pm 0,09$, $p > 0,05$) la administrarea ARAII Eprosartan. (Tabelul 3.8, Figura 3.6, Figura 3.7, Figura 3.8).

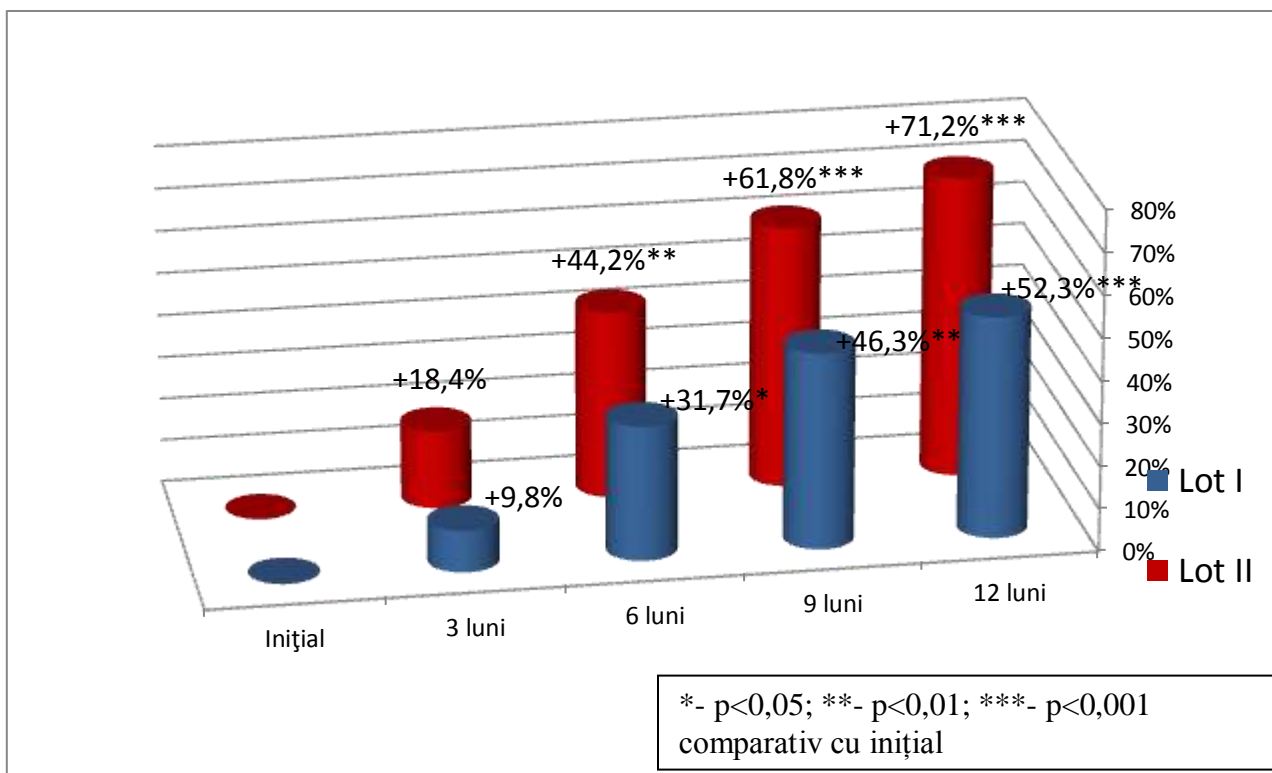


Fig.3.6. Evoluția raportului E/A în funcție de medicație (%)

Reducere mai importantă s-a produs ulterior la 12 luni de medicație, constatându-se o creștere a raportului E/A cu 52,3% (de la $0,82 \pm 0,01$ la $1,24 \pm 0,03$; $p < 0,001$) în lotul I și cu 71,2% (de la $0,76 \pm 0,03$ la $1,3 \pm 0,06$; $p < 0,001$) în lotul II; TRIV s-a redus cu 20,2% (de la $123,8 \pm 1,3$ la $98,7 \pm 1,6$ msec, $p < 0,001$) în lotul I versus 25,6% (de la $129,7 \pm 1,2$ la $96,4 \pm 2,3$ msec, $p < 0,001$) în lotul II; TD cu 15,1% (de la $224,0 \pm 2,3$ la $189,1 \pm 2,9$ msec, $p < 0,001$) versus 19,6% (de la $228,3 \pm 3,4$ la $184,5 \pm 2,9$ msec, $p < 0,001$) în loturile I și II respectiv. S-a remarcat în acest context, o reducere a indicelui $HOMA_{IR}$ cu 9,6% (de la $3,3 \pm 0,06$ la $2,95 \pm 0,07$, $p < 0,05$) în lotul I și cu 14,2% (de la $3,35 \pm 0,04$ la $2,84 \pm 0,06$, $p < 0,01$) în lotul II, fiind documentată o reducere moderată în ambele loturi, dar preponderent cu o conotație statistică la administrarea Eprosartanului. Astfel, ameliorarea indicelui $HOMA_{IR}$ a fost confirmată cel mai mult spre finele studiului cu 61% în lotul tratat cu Ramipril ($p < 0,05$) și cu 74% în lotul tratat cu Eprosartan ($p < 0,01$) (Tabelul 3.8.).

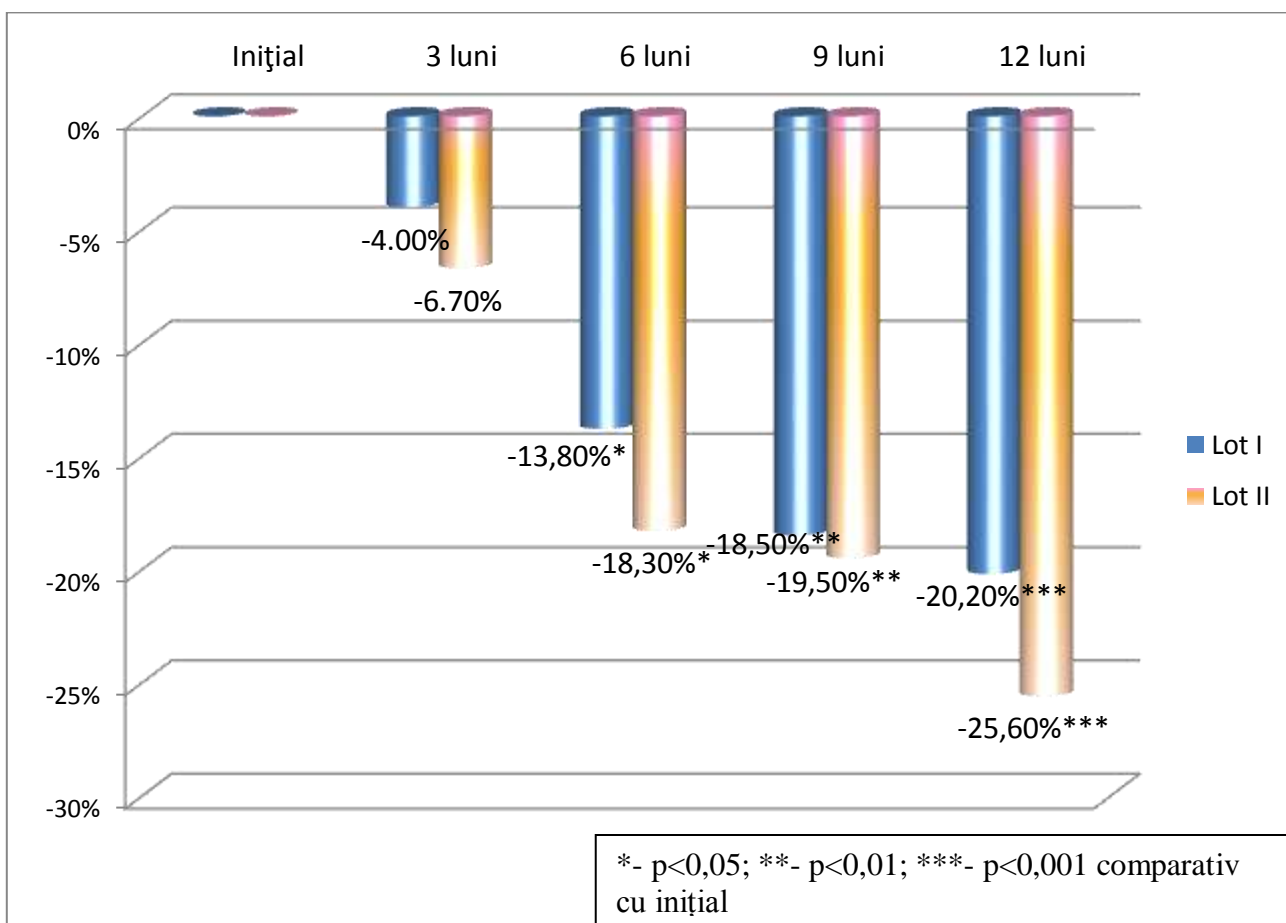


Fig.3.7. Evoluția timpului de relaxare izovolumetrică în funcția de medicație (%)

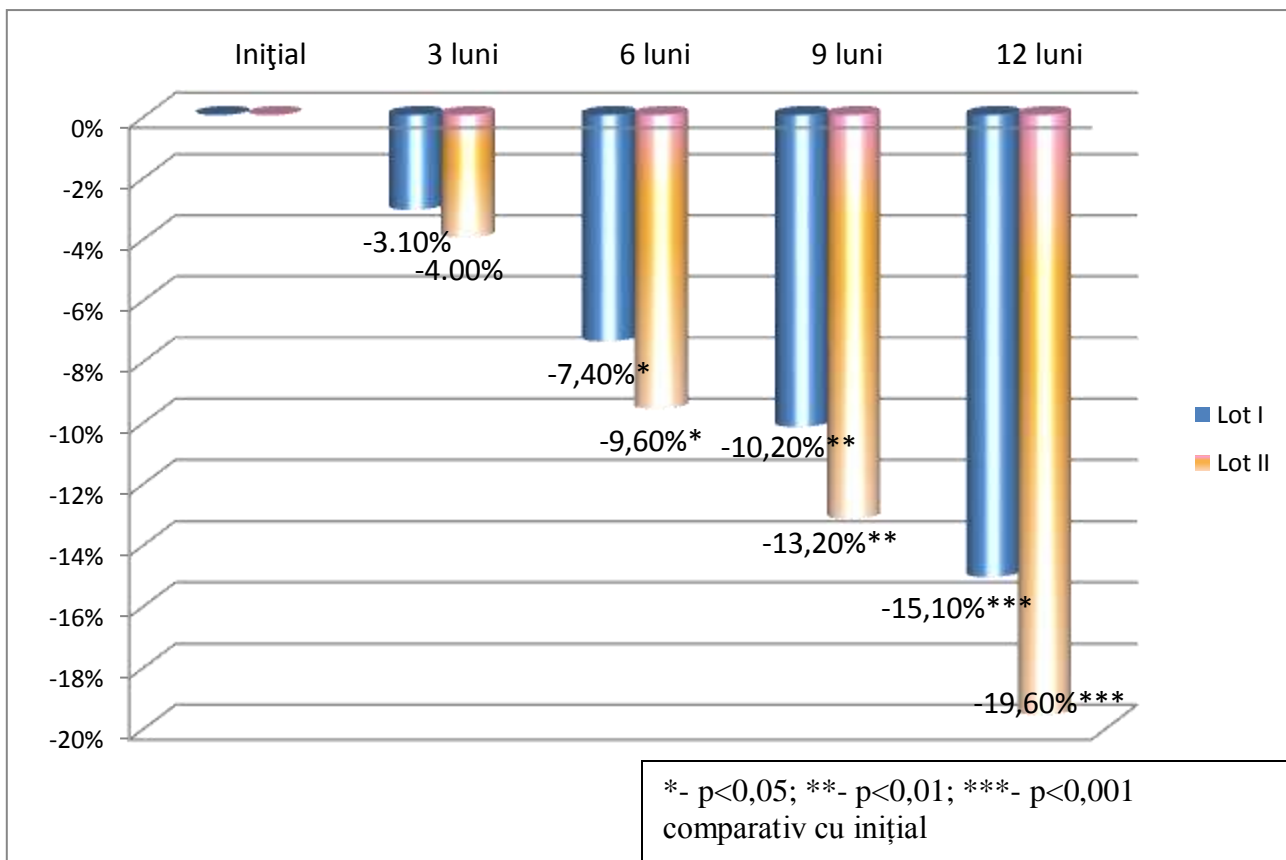


Fig.3.8. Evoluția timpului de decelerare în funcție de medicație (%)

3.3. Evoluția hipertrofiei miocardului ventriculului stâng în raport cu indicatorii insulinoresistenței

Evaluarea inițială a indicilor ecocardiografici a hipertrofiei miocardului VS în loturile cercetate nu au constatat deosebiri certe în cele două grupuri (Tabelul 3.9.). Parametrii inițiali ai grosimii septului interventricular (SIV) au constituit $13,1 \pm 0,6$ mm în lotul I versus $13,8 \pm 0,7$ în lotul II; grosimea peretelui posterior (PPVS) în lotul I a constituit $13,4 \pm 0,4$ mm versus $13,6 \pm 0,5$ ($p > 0,05$), MMVS a fost $281,3 \pm 5,3$ mm și $297,7 \pm 5,7$ mm, respectiv IMMVS a constituit $169,6 \pm 3,29$ gr/m² și $176,0 \pm 4,0$ gr/m² în loturile I și II respectiv ($p > 0,05$).

La etapa de monitorizare de 3 luni a fost documentată următoarea dinamică a hipertrofiei miocardului VS (lotul I versus lotul II): micșorarea SIV cu 3,0% (de la $13,1 \pm 0,6$ la $12,7 \pm 0,3$ mm, $p > 0,05$) versus 5,0% (de la $13,8 \pm 0,7$ la $13,1 \pm 0,8$ mm, $p > 0,05$); reducerea PPVS cu 3,1% (de la $13,4 \pm 0,4$ la $13,0 \pm 0,3$ mm, $p > 0,05$) versus 5,2% (de la $13,6 \pm 0,5$ la $12,9 \pm 0,8$ mm, $p > 0,05$); reducerea IMMVS cu 7,8% (de la $169,6 \pm 3,29$ la $155,9 \pm 2,7$ gr/m², $p > 0,05$) comparativ cu 8,0% (de la $176,0$

$\pm 4,0$ la $162,4 \pm 3,1$ gr/m^2 ($p > 0,05$). În această perioadă s-a semnalat reducerea indicelui HOMA_{IR} cu 1,8% (de la $3,3 \pm 0,06$ la $3,24 \pm 0,08$) la tratamentul cu IECAlI - Ramipril și 3,8% (de la $3,35 \pm 0,04$ la $3,21 \pm 0,07$) la administrarea ARAII - Eprosartan (Tabelul 3.9., Figura 3.9., Figura 3.10).

Tabelul 3.9. Evaluarea gradului de hipertrofie a miocardului VS și a indicelui HOMA_{IR} pe fondal de tratament

Variabila	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
SIV, mm	13,1 \pm 0,6	12,7 \pm 0,3	12,1 \pm 0,8*	11,9 \pm 0,6**	11,3 \pm 0,4***
I		-3,0%	-7,6%	-9,1%	-14,1%
II	13,8 \pm 0,7	13,1 \pm 0,8	12,6 \pm 0,9*	11,8 \pm 0,7**	11,1 \pm 0,7***
		-5,0%	-10,7%	-14,4%	-19,5%
PPVS, mm	13,4 \pm 0,4	13,0 \pm 0,3	12,2 \pm 0,7*	11,8 \pm 0,8**	11,2 \pm 0,7***
I		-3,1%	-8,9%	-12,1%	-18,6%
II	13,6 \pm 0,5	12,9 \pm 0,8	12,1 \pm 0,7*	11,2 \pm 0,9***	10,8 \pm 0,6***
		-5,2%	-11,0%	-17,6%	-20,5%
IMMVS (gr/m²)	169,6 \pm 3,29	155,9 \pm 2,7	149,8 \pm 1,98*	137,8 \pm 17,5**	129,7 \pm 2,5***
I		-7,8%	-11,6%	-19,2%	-23,5%
II	176,0 \pm 4,0	162,4 \pm 3,1	151,9 \pm 2,7*	135,0 \pm 2,7**	125,3 \pm 2,5***
		-8,0%	-13,7%	-23,3%	-27,8%
HOMA_{IR}	3,3 \pm 0,06	3,24 \pm 0,08	3,2 \pm 0,02	3,12 \pm 0,07	2,98 \pm 0,07*
I		-1,8%	-3,0%	-5,4%	-9,6%#
II	3,35 \pm 0,04	3,21 \pm 0,07	3,15 \pm 0,09	3,04 \pm 0,09	2,84 \pm 0,06**
		-3,8%	-5,6%	-9,2%	-14,2%

Legendă: *- $p < 0,05$ comparativ cu inițial; ** - $p < 0,01$ comparativ cu inițial; *** - $p < 0,001$ veridicitatea valorilor comparativ cu etapa inițială; #- $p < 0,05$ între diferențele loturilor I vs II la etapele respective

Medicația neîntreruptă pe parcursul a 6 luni de tratament s-a soldat cu micșorarea a SIV cu 7,6% (de la $13,1 \pm 0,6$ la $12,1 \pm 0,8$ mm, $p < 0,05$) în lotul I versus 10,7% (de la $13,8 \pm 0,7$ la $12,6 \pm 0,9$ mm, $p < 0,05$) în lotul II; PPVS s-a redus cu 8,9% (de la $13,4 \pm 0,4$ la $12,2 \pm 0,7$ mm, $p < 0,05$) în lotul I versus 11,0% (de la $13,6 \pm 0,5$ la $12,1 \pm 0,7$ mm, $p < 0,05$) în lotul II; respectiv IMMVS a cunoscut o

reducere cu 11,6% (de la $169,6 \pm 3,29$ la $149,8 \pm 1,98$ gr/m², p<0,05) în lotul I versus 13,7% (de la $176,0 \pm 4,0$ la $151,9 \pm 2,7$ gr/m², p<0,05) în lotul II. În acest context, indicele HOMA, deși fără conotație statistică, a cunoscut o reducere cu 3,0% (de la $3,3 \pm 0,06$ la $3,2 \pm 0,02$, p>0,05) la utilizarea IECAII Ramipril versus 5,6% (de la $3,35 \pm 0,04$ la $3,15 \pm 0,09$, p>0,05) la administrarea ARAII Eprosartan (Tabelul 3.9).

La 9 luni de medicație s-au atestat modificări mai importante, cu o autenticitate statistică în ambele loturi, dar păstrând o tendință de superioritate la utilizarea Eprosartanului. Astfel, SIV s-a micșorat cu 9,1% (de la $13,1 \pm 0,6$ la $11,9 \pm 0,6$ mm, p<0,01) în lotul I versus 14,4% (de la $13,8 \pm 0,7$ la $11,8 \pm 0,7$ mm, p<0,01) în lotul II, PPVS s-a redus cu 12,1% (de la $13,4 \pm 0,4$ la $11,8 \pm 0,8$ mm, p<0,01) în lotul I versus 17,6% (de la $13,6 \pm 0,5$ la $11,2 \pm 0,9$ mm, p<0,001) în lotul II. O tendință de ameliorare a SIV și PP, confirmată statistic la această etapă a fost condiționată și de reducerea MMVS cu 11,4% (de la $281,3 \pm 5,3$ la $251,3 \pm 2,3$ mm; p<0,01) în lotul I versus cu 15,9% (de la $297,7 \pm 5,7$ la $242,3 \pm 2,5$ mm, p<0,01) în lotul II; respectiv IMMVS s-a micșorat cu 19,2% (de la $169,6 \pm 3,29$ la $137,8 \pm 17,5$ gr/m², p<0,01) la administrarea Ramiprilului versus cu 23,3% (de la $176,0 \pm 4,0$ la $135,0 \pm 2,7$ gr/m², p<0,01) la utilizarea Eprosartanului. La aceeași perioadă de supraveghere indicele HOMA_{IR} a diminuat cu 5,4% (de la $3,3 \pm 0,06$ la $3,12 \pm 0,07$, p>0,05) versus 9,2% (de la $3,35 \pm 0,04$ la $3,04 \pm 0,09$, p>0,05) în loturile I și II respectiv (Tabelul. 3.9, Figura 3.9, Figura 3.10., Figura 3.11).

Medicația pe parcursul a 12 luni a documentat o ameliorare progresivă a parametrilor hipertrofiei VS. În așa mod, SIV s-a micșorat cu 14,1 (de la $13,1 \pm 0,6$ la $11,3 \pm 0,4$ mm, p<0,001) și cu 19,5% (de la $13,8 \pm 0,7$ la $11,1 \pm 0,7$ mm, p<0,001), PPVS cu 18,6% (de la $13,4 \pm 0,4$ la $11,2 \pm 0,7$ mm, p<0,001) versus 20,5% (de la $13,6 \pm 0,5$ la $10,8 \pm 0,6$ mm, p<0,001) în loturile I și II respectiv. MMVS s-a redus cu - 17,7% (de la $281,3 \pm 5,3$ mm la $231,2 \pm 5,3$ mm, p<0,01) în lotul I versus 24,0% (de la $297,7 \pm 5,7$ mm la $221,3 \pm 4,1$ mm, p<0,001) în lotul II, respectiv IMMVS s-a redus cu 23,5% (de la $169,6 \pm 3,29$ gr/m² la $129,7 \pm 2,5$ gr/m², p<0,001) în lotul I și cu 27,8% (de la $176,0 \pm 4,0$ gr/m² la $125,3 \pm 2,5$ gr/m² în lotul II, p<0,001). De asemenea, s-a remarcat în acest context, o micșorare a indicelui HOMA_{IR} cu 9,6% (de la $3,3 \pm 0,06$ la $2,98 \pm 0,07$, p<0,05) în lotul I și cu 14,2% (de la $3,35 \pm 0,04$ la $2,84 \pm 0,08$, p<0,01) în lotul II, fiind documentată o reducere semnificativă în ambele loturi, dar preponderent cu o superioritate, statistic confirmată, la administrarea Eprosartanului (Tabelul. 3.9., Figura 3.9., Figura 3.10., Figura 3.11).

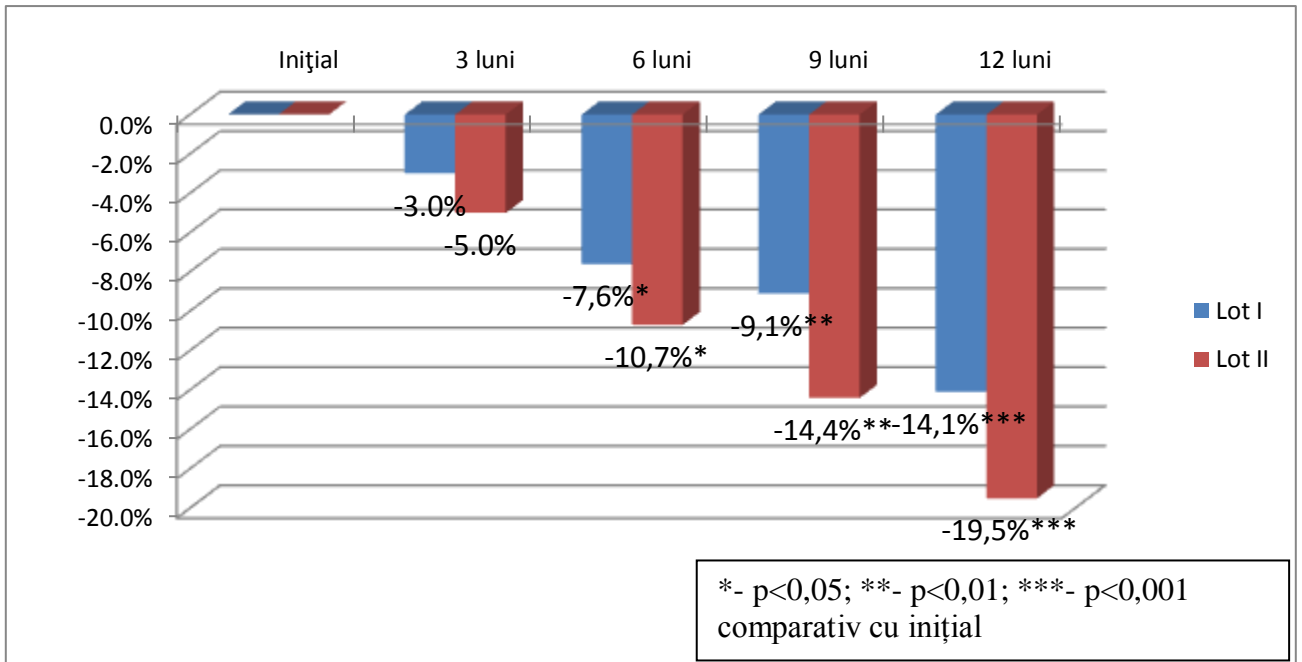


Figura 3.9. Evoluția septului interventricular al miocardului VS în funcție de medicație

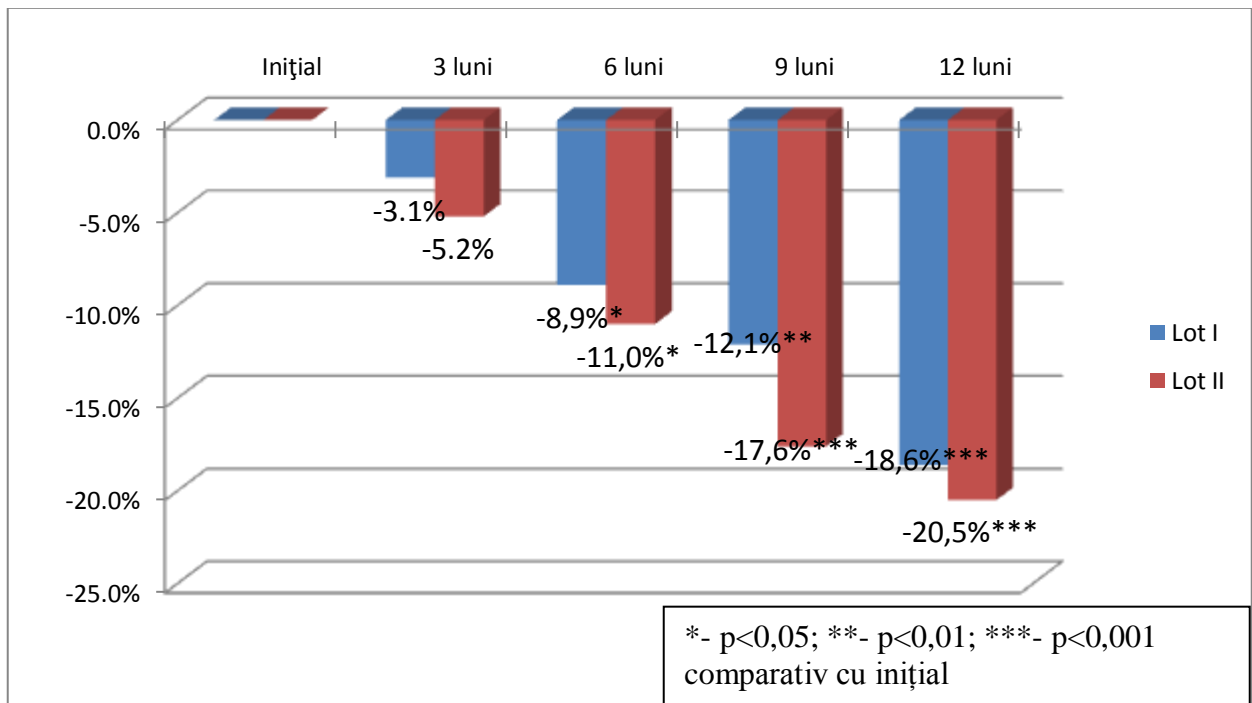


Figura 3.10. Evoluția peretelui posterior al miocardului VS în funcție de medicație (%)

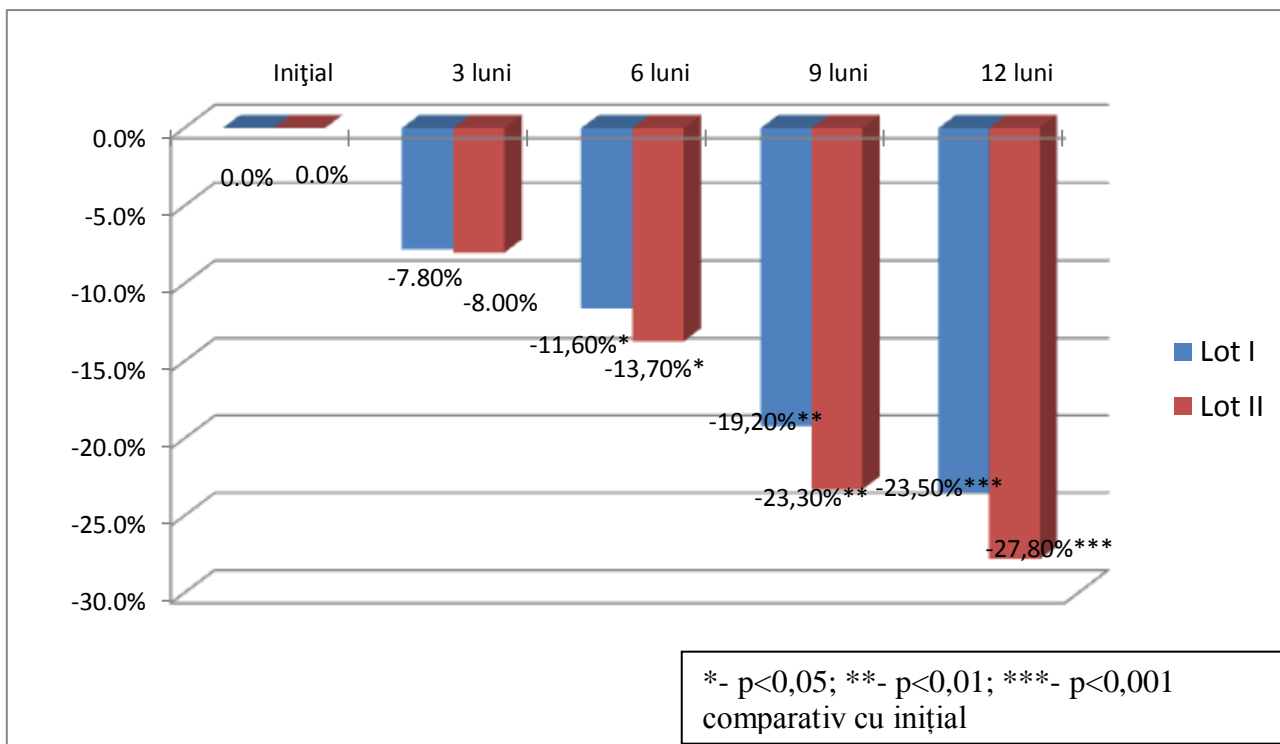


Figura 3.11. Evoluția indexului masei miocardului VS în funcție de medicație (%)

La final, poate fi menționat faptul că 12 luni de tratament au condiționat revenirea la valorile normale a septului interventricular în 74% și 82% cazuri, iar a peretelui posterior în 91% și 94% cazuri în lotul I și II respectiv.

3.4. Particularitățile testului de efort fizic pe fondalul terapiei de durată

La etapa inițială de tratament n-au fost remarcate diferențe semnificative între loturi a parametrilor calculați conform datelor cicloergometriei. (Tabelul 3.10, 3.11).

Dublul produs a fost de asemenea comparabil, astfel în lotul I valoarea medie a constituit $302,1 \pm 5,4$ și $308,6 \pm 5,2$ în lotul II ($p > 0,05$).

Aprecierea toleranței la efort fizic dozat conform datelor cicloergometriei, a atestat toleranța joasă la 19 pacienți (18,6%), medie - 52 (51,0%) și înaltă la 31 (30,4%) pacienți per ansamblu (Tabelul 3.12).

Conform acestui test nu s-au documentat deosebiri certe între ambele loturi. Astfel, în lotul I toleranța joasă a fost semnalată la 10 (21,3%) pacienți, medie - 24 (51,0%) și înaltă 13 (27,7%)

pacienți versus joasă la 9 (16,5%), medie - 28(50,6%) și înaltă - 18 (32,8%) subiecți din lotul II ($p>0,05$) (Tabelul 3.12.).

Creșterea DT la 3 luni de medicație a fost documentată în ambele loturi, dar cu o superioritate în lotul tratat cu Eprosartan: 13,1% (de la 1190,2±45,6 la 1346,2±58,2, $p<0,01$) în lotul I și 15,0% (de la 1182,5±51,2 la 1357,4±55,6 sec; $p<0,01$) în lotul II. Această tendință a căpătat semnificație statistică marcată, indiferent de medicație, la distanța de 6 și 9 luni, apogeul fiind atins la 12 luni de tratament - 43,2% (de la 1190,2±45,6 la 1705,2±44,9 sec, $p<0,001$) în lotul I versus 48,% (de la 1182,5±51,2 la 1761,3±51,2 sec, $p<0,001$) lotul II (Tabelul 3.10, Figura 3.12).

În acest context, IUE s-a micșorat semnificativ cu 10,7% ($p<0,05$) în lotul I versus 20% ($p<0,01$) în lotul II la etapa de monitorizare de 3 luni. Totodată, administrarea continuă a medicației antihipertensive s-a soldat cu o reducere concludentă a indicelui utilizării energiei în ambele loturi, dar cu o ameliorare mai evidentă la medicația cu Eprosartan: IUE s-a micșorat la 6 luni cu 26,7% ($p<0,01$) versus 42,0% ($p<0,001$); la 9 luni cu 32,1% ($p<0,01$) versus 53,2% ($p<0,001$) și la 12 luni cu 43% ($p<0,001$) versus 58,1% ($p<0,001$) în loturile I și II respectiv (Figura 3.15).

Concomitent, tratamentul cu durata de 3 luni a documentat o creștere a VTL în lotul I cu 16,2% (de la 6134,6±698 la 7134,2±568 kgm, $p<0,01$) vs 21% (de la 7215,3±720 la 8751,3±698 kgm, $p<0,01$) în lotul II; 6 luni cu 36,0% (de la 6134,6±698 la 8340,1±714,5 kgm, $p<0,001$) versus 42,2% (de la 7215,3±720 la 10261,3±740 kgm, $p<0,001$) în loturile I și II respectiv. La medicația de 9 luni s-a constatat o creștere progresivă a VTL cu 57,3% ($p<0,001$) în lotul I versus 69,4% ($p<0,001$) în lotul II, în concordanță cu majorarea DT cu 36,5% ($p<0,001$) versus 43,0% ($p<0,001$), PUT cu 37,4% ($p<0,001$) versus 44,0% ($p<0,001$) și reducerea IUE cu 32,1% ($p<0,001$) versus 53,2% ($p<0,001$) în loturile I și II respectiv.

Spre finele perioadei de supraveghere VTL a înregistrat o creștere maximală în lotul I cu 67,0% (de la 6134,6±698 la 10250,3±910,4 kgm, $p<0,001$) versus 80,1% (de la 7215,3±720 la 12970,3±948 kgm, $p<0,001$) în lotul II; PUT cu 42,0% (de la 600±32,4 la 856,0±28,7 kgm/min, $p<0,001$) în lotul I și 50,7% (de la 596,3±27,5 la 893,2±26,3 7 kgm/min, $p<0,001$) în lotul II, cunoscând o îmbunătățire mai evidentă, statistic confirmată, la administrarea ARAII Eprosartan (Tabelul 3.10., 3.11, Figura 3.13., Figura 3.14).

Așadar, rezultatele obținute au demonstrat o ameliorare evidentă a capacității fizice la utilizarea ambelor preparate care este direct dependentă de durata medicației, dar păstrând o tendință

de superioritatea la administrarea terapiei cu antagonistul receptorilor de angiotensină II- Eprosartan.

Tabelul 3.10. Indicii capacității fizice determinați de testul de efort fizic dozat în funcție de medicație (M±m, %)

Variabila	DT (sec)		VTL (kgm)	
	I	II	I	II
Inițial	1190,2±45,6	1182,5±51,2	6134,6±698	7215,3±720
3 luni	1346,2±58,2** +13,1%	1357,4±55,6** +15,0%	7134,2±568** +16,2%	8751,3±698** +21%
6 luni	1456,1±52,2*** +22,4%	1545,0±54,2*** +30,6%	8340,1±714,5*** +36,0%	10261,3±740,1*** +42,2%
9 luni	1625,7±57,6*** +36,5%	1690,5±54,6*** +43,0%	9650,3±793*** +57,3%	12230,3±718,9*** +69,4%#
12 luni	1705,2±44,9*** +43,2%	1761,3±51,2*** +48,0%	10250,3±910,4*** +67,0%	12970,3±948*** +80,1%#

Legendă: DT - durata testului(sec), VTL - volumul total de lucru(kgm); ** - p<0,01; ***- p<0,001 veridicitatea indicilor comparativ cu etapa inițială; # - p<0,05 diferențele loturilor I versus II la etapele respective

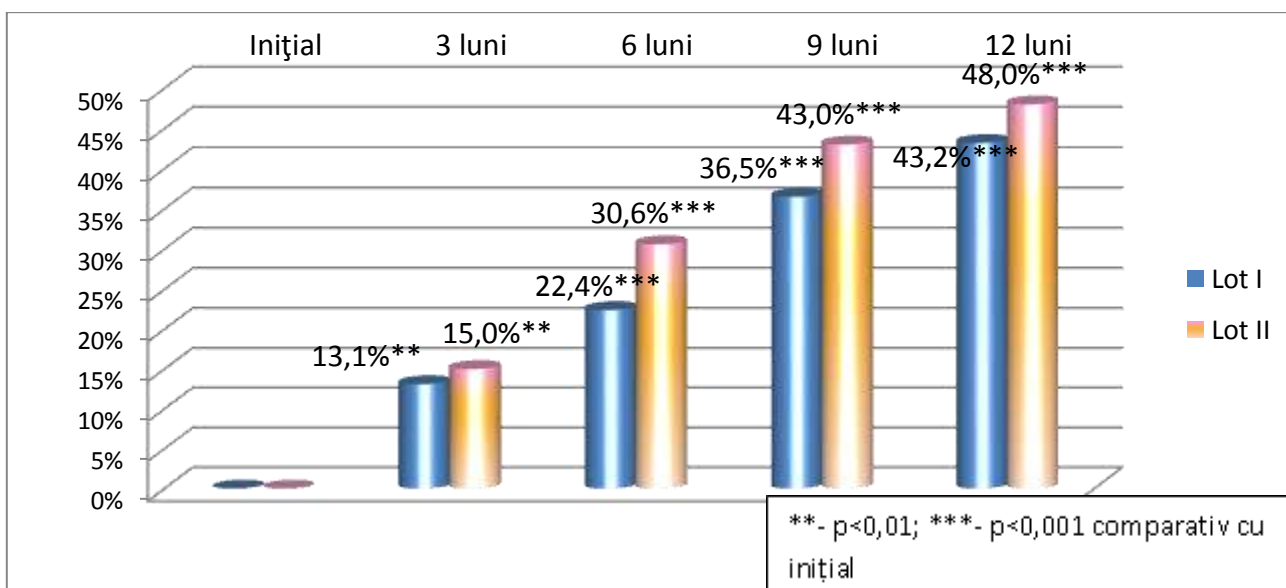


Figura 3.12. Evoluția duratei testului în funcție de medicație (%)

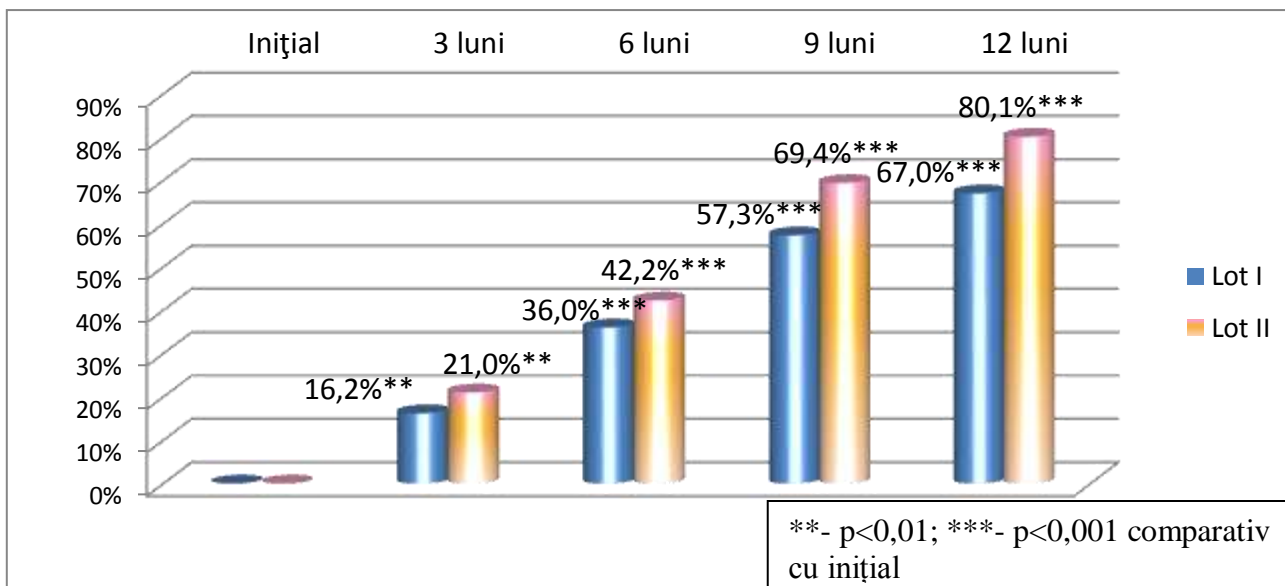


Figura 3.13. Evoluția volumului total de lucru la efort fizic dozat în funcție de medicație (%)

Tabelul 3.11. Indicii capacității fizice determinați de testul de efort fizic dozat în funcție de medicație (M±m, %)

Variabila	PUT (kgm/min)		IUE (un)	
	I	II	I	II
Inițial	600±32,4	596,3±27,5	5,6±0,5	6,2±0,7
3 luni	687,3±27,5* +14,5%	721,7±30,5** +21,6%	5,0±0,9* -10,7%	4,9±0,6** -20%
6 luni	721,3±32,1** +20,2%	750,7±30,5*** +25,8%	4,1±0,8** -26,7%#	3,6±0,5*** -42,0%#
9 luni	824,6±20,5*** +37,4%	863,3±24,5*** +44,0%	3,8±0,2** -32,1%#	2,9±0,5*** -53,2%#
12 luni	856,0±28,7*** +42,0%	893,2±26,3*** +50,7%	3,2±0,6*** -43,0%#	2,9±0,5*** -58,1%#

Legendă: PUT-puterea ultimei trepte (kgm/min); IUE-indicele utilizării energiei (un);

* - p<0,05 comparativ cu inițial; ** - p<0,01 comparativ cu inițial; *** - p<0,001 veridicitatea valorilor comparativ cu etapa inițială; # - p<0,05 între diferențele loturilor I versus II la etapele respective.

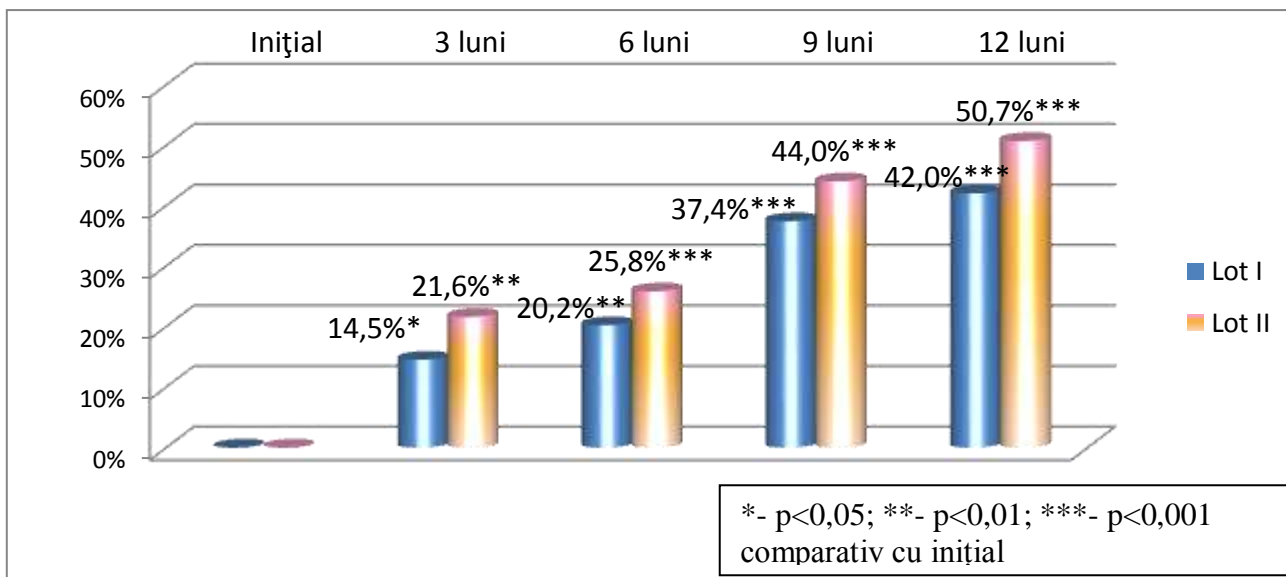


Figura 3.14. Evoluția puterii ultimii trepte la efort fizic dozat în funcție de medicație (%)

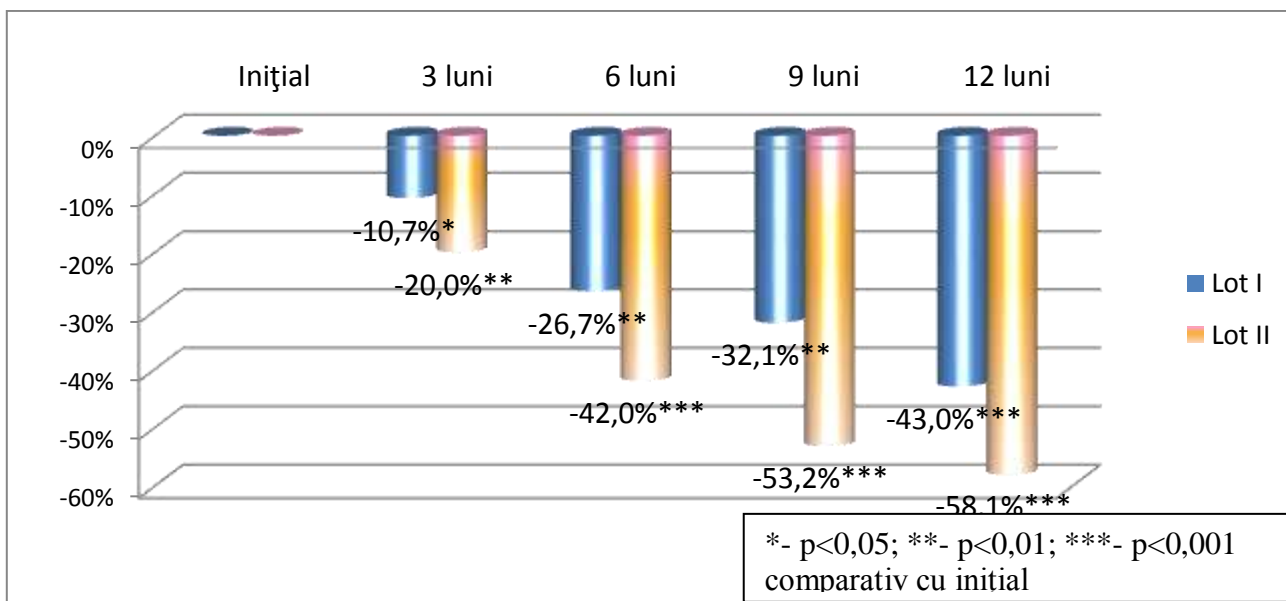


Figura 3.15. Evoluția indicelui utilizării energiei la efort fizic dozat în funcție de medicație (%)

Spre finele a 12 luni de tratament ponderea pacienților cu toleranță medie la efort fizic, apreciată în cadrul probei cu efort fizic dozat, a fost mult mai mică comparativ cu etapa inițială, astfel o parte din pacienți au migrat la categoria de toleranță înaltă.

Tabelul 3.12. Toleranța la efort fizic conform probei cu efort fizic dozat la etapa inițială (Nr.,%)

Variabila	Lotul I	Lotul II	p
Toleranța joasă	10 (21,3%)	9 (16,5%)	p>0,05
Toleranța medie	24 (51,0%)	28 (50,7%)	
Toleranța înaltă	13 (27,7%)	18 (32,8%)	

Astfel, la etapa inițială în lotul I toleranța înaltă a fost documentată la 27,7%, atunci când spre finalul studiului a fost atestată la 62,7% subiecți; în lotul II inițial s-a înregistrat la 16,5% și 75,6% spre finele studiului. Concomitent, s-a redus numărul de pacienți cu toleranță joasă de la 21,3% la 13,7% în lotul de pacienți tratați cu Ramipril și de la 16,5% la 8,9% la utilizarea Eprosartanului (Tabelul 3.12, 3.13).

Tabelul 3.13. Toleranța la efort fizic conform probei cu efort fizic dozat la 12 luni de medicație (Nr.,%)

Variabila	Lotul I	Lotul II	p
Toleranța joasă	7 (13,7%)	4 (8,9%)	p>0,05
Toleranța medie	12 (23,6%)	7 (15,5 %)	
Toleranța înaltă	32 (62,7%)	34 (75,6%)	

3.5. Influența terapiei de durată asupra rezultatelor testului „mers 6 minute”

La etapa inițială efectuarea „testului mers 6 minute” la pacienții hipertensivi n-a constatat deosebiri discrete între cele 2 loturi cercetate. Distanța parcursă timp de 6 minute a constituit - 420,2±4,1 m versus 415,0±4,1m în loturile I și II respectiv (Tabelul 3.14).

La 3 luni de medicație s-a majorat distanța parcursă de pacienți în 6 minute cu 4,7% și 5,8% în loturile I și II respectiv. Această tendință a căpătat amploare statistic autentică, începând cu 6 luni de medicație, astfel crescând cu 5,7% (p<0,05) în lotul I versus 7,5% (p<0,05) lotul II. Ulterior, 9 luni de medicație au rezultat cu creșterea cu 6,7% în lotul I versus 8,1% în lotul II.

O evoluție mai impresionantă s-a constatat la 12 luni de tratament cu 7,1% la administrarea Ramiprilului și 9,0% la utilizarea Eprosartanului, fiind consemnată și o diferență statistic autentică între loturi în favoarea ARAII Eprosartan (Tabelul 3.14, Figura 3.16).

Tabelul 3.14. Dinamica testului „mers 6 minute” confirmată prin distanța parcursă (m) în funcție de medicație (M±m, %)

Variabila	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Distanța parcursă(m)	420,2±4,1	440,1±1,8	444,3±1,3*	448,3±1,6*	450,2 ±1,8**
I		+4,7%	+5,7%	+6,7%	+7,1% [#]
II	415,0±4,1	440,3±1,4	446,3±1,4*	449,4±1,2**	452,4±1,2***
		+5,8%	+7,5%	+8,1%	+9,0% [#]

Legendă: * - p<0,05 comparativ cu inițial; ** - p<0,01 comparativ cu inițial; ***- p<0,001 veridicitatea valorilor comparativ cu etapa inițială; #- p <0,05 între diferențele loturilor I versus II la etapele respective

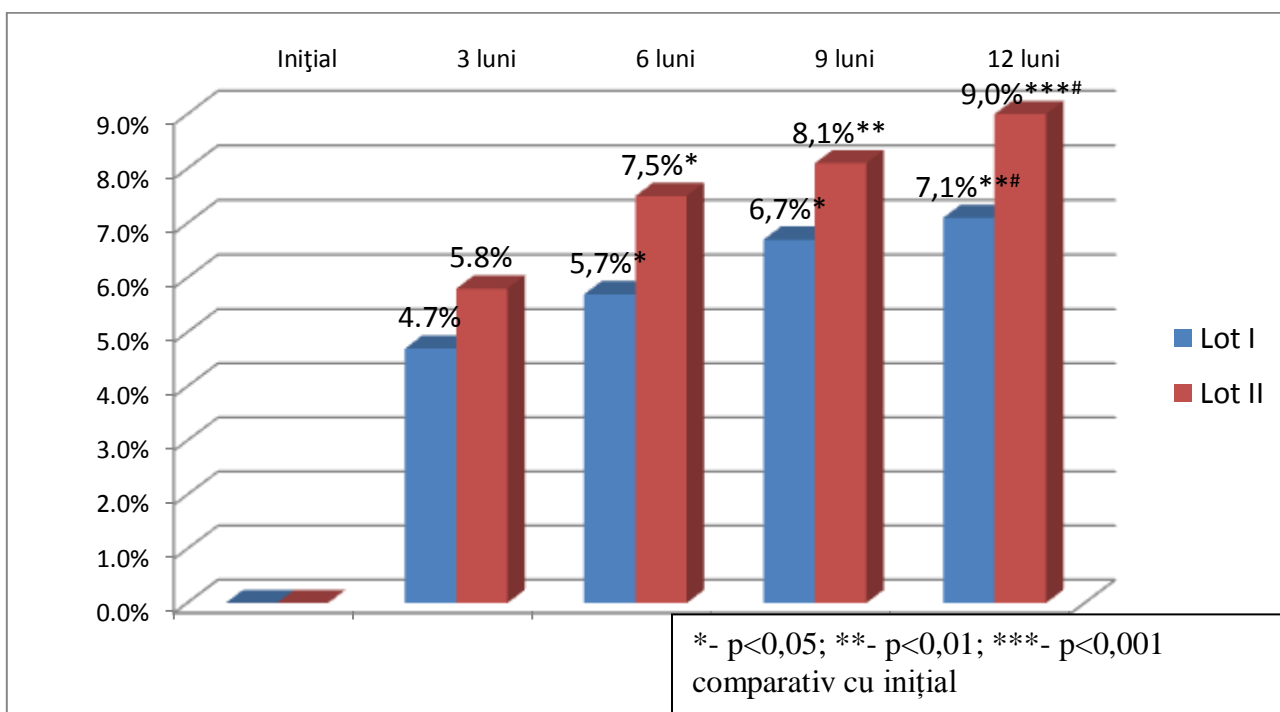


Figura 3.16. Evoluția testului „mers 6 minute” în funcție de medicație (%)

Deci, pentru recapitulare, ambele remedii sporesc capacitatea fizică care este în creștere odată cu durata medicației, dar ARAII Eprosartan este superior IECAII Ramipril. Concomitent, rezultatele testului „mers 6 minute” nu au prezentat o discrepanță cu datele căpătate la efectuarea cicloergometriei.

3.6. Evoluția profilului lipidic în funcție de medicație

În pofida faptului că HDL-colesterol s-a încadrat în limitele normale ($1,19 \pm 0,04$ mmol/l în lotul tratat cu Ramipril și $1,21 \pm 0,06$ mmol/l cu Eprosartan), ceilalți componenți ai spectrului lipidic au deviat ușor peste normal. Valorile medii ale colesterolului total au fost de $5,45 \pm 0,03$ mmol/l și $5,51 \pm 0,02$ mmol/l; LDL-colesterolul $3,25 \pm 0,06$ mmol/l și $3,21 \pm 0,08$ mmol/l; trigliceridele $1,9 \pm 0,07$ mmol/l și $1,85 \pm 0,08$ mmol/l în loturile I și II respectiv (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Dinamica valorilor spectrului lipidic în funcție de medicație (M \pm m, %)

Variabila	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Colesterol total (mmol/l)	$5,45 \pm 0,03$	$5,38 \pm 0,04$ -1,3%	$5,32 \pm 0,06$ -2,4%	$5,29 \pm 0,07$ -3,0%	$5,25 \pm 0,06$ -3,6%
I					
II	$5,51 \pm 0,02$	$5,4 \pm 0,07$ -2,0%	$5,34 \pm 0,07$ -3,0%	$5,3 \pm 0,08$ -3,8%	$5,24 \pm 0,04$ -4,8%
Trigliceride (mmol/l)	$1,9 \pm 0,07$	$1,72 \pm 0,09$ -9,4%	$1,64 \pm 0,09$ -13,6%	$1,59 \pm 0,1^*$ -16,3%	$1,54 \pm 0,08^*$ -18,9%
I					
II	$1,85 \pm 0,08$	$1,66 \pm 0,09$ -10,2%	$1,58 \pm 0,1$ -14,6%	$1,52 \pm 0,09^*$ -17,8%	$1,48 \pm 0,09^*$ -20%
HDL-colesterol (mmol/l)	$1,19 \pm 0,04$				
I		$1,21 \pm 0,07$ +1,7%	$1,23 \pm 0,08$ +3,3%	$1,24 \pm 0,07$ +4,2%	$1,25 \pm 0,05$ +4,3%
II	$1,21 \pm 0,06$	$1,24 \pm 0,08$ +2,4%	$1,26 \pm 0,05$ +4,1%	$1,27 \pm 0,08$ +4,9%	$1,29 \pm 0,09$ +5,0%
LDL-colesterol (mmol/l)	$3,25 \pm 0,06$	$3,16 \pm 0,08$ -2,7%	$3,12 \pm 0,1$ -3,9%	$3,09 \pm 0,08$ -4,9%	$3,08 \pm 0,09$ -5,2%
I					
II	$3,21 \pm 0,08$	$3,12 \pm 0,09$ -2,8%	$3,09 \pm 0,1$ -3,7%	$3,05 \pm 0,07$ -5,0%	$3,03 \pm 0,1$ -5,6%

Legendă: *- $p < 0,05$ comparativ cu inițial

Odată cu avansarea în timp, independent de tratamentul administrat, toți indicatorii au cunoscut o ameliorare mai evidentă la 6 luni.

Așa colesterolul total s-a redus cu 2,4% și 3,0% în primele 6 luni de medicație în loturile I și II respectiv, atingând o reducere de 3,6% și 4,8% spre finele perioadei de monitorizare ($p > 0,05$) (Figura 3.17).

O dinamică similară a fost documentată și pentru LDL-colesterol - reducere cu 3,9% și 3,7% în loturile I și II respectiv în 6 luni de tratament și cu 5,2% și 5,6% la 12 luni ($p>0,05$) (Figura 3.18).

Totodată, cum și era de așteptat, nivelul HDL-colesterol a crescut. La 6 luni de tratament a fost documentată majorarea cu 3,3% și 4,1% în loturile I și II respectiv și 4,3% și 5,0% spre finele perioadei de supraveghere ($p>0,05$) (Figura 3.19).

Cert au evoluat spre ameliorare nivelul trigliceridelor. Deja la 3 luni de tratament a fost documentată reducerea cu 9,4% și 10,2% la tratamentul cu Ramipril și Eprosartan respectiv ($p>0,05$); la 6 luni cu 13,6% și 14,6% ($p>0,05$); la 9 luni reducerea nivelului trigliceridelor a fost confirmată statistic - 16,3% și 17,8% ($p<0,05$), cu dinamică pozitivă spre finele perioadei de monitorizare - micșorarea cu 18,9% și 20% ($p<0,05$) (Figura 3.20).

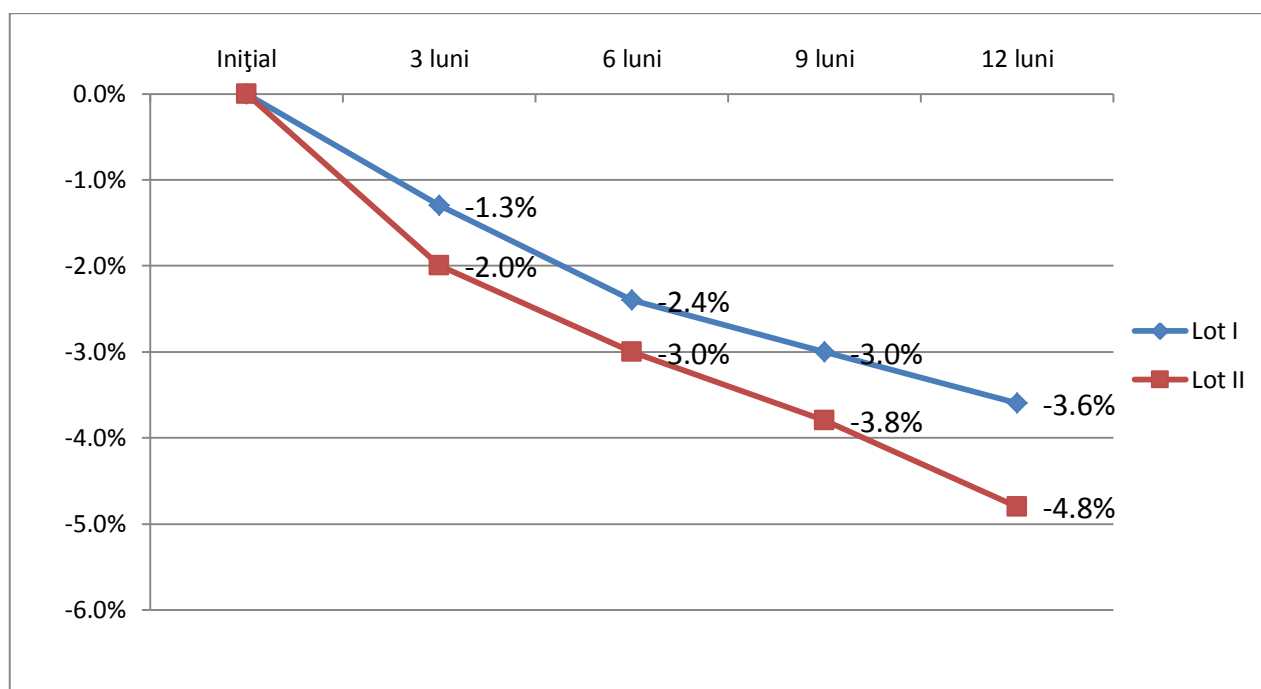


Figura 3.17. Dinamica colesterolului total pe fondalul medicației de durată (%)

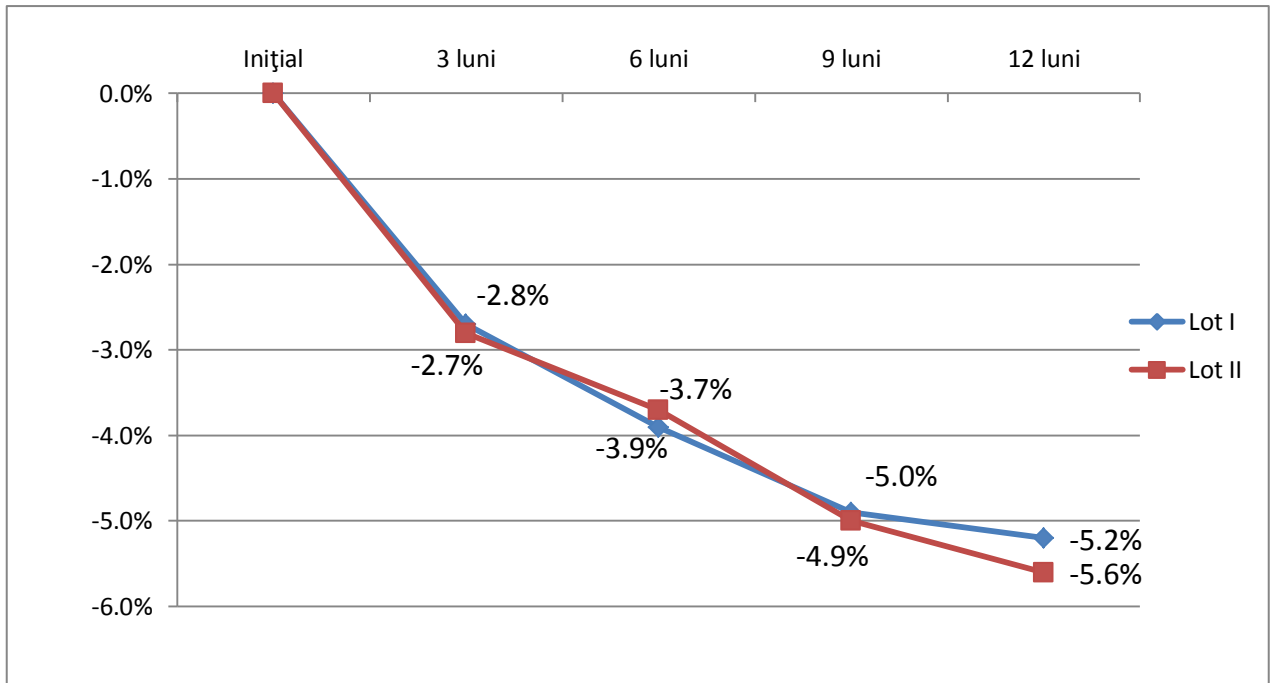


Figura 3.18. Dinamica LDL-colesterolului pe fondalul medicației de durată (%)

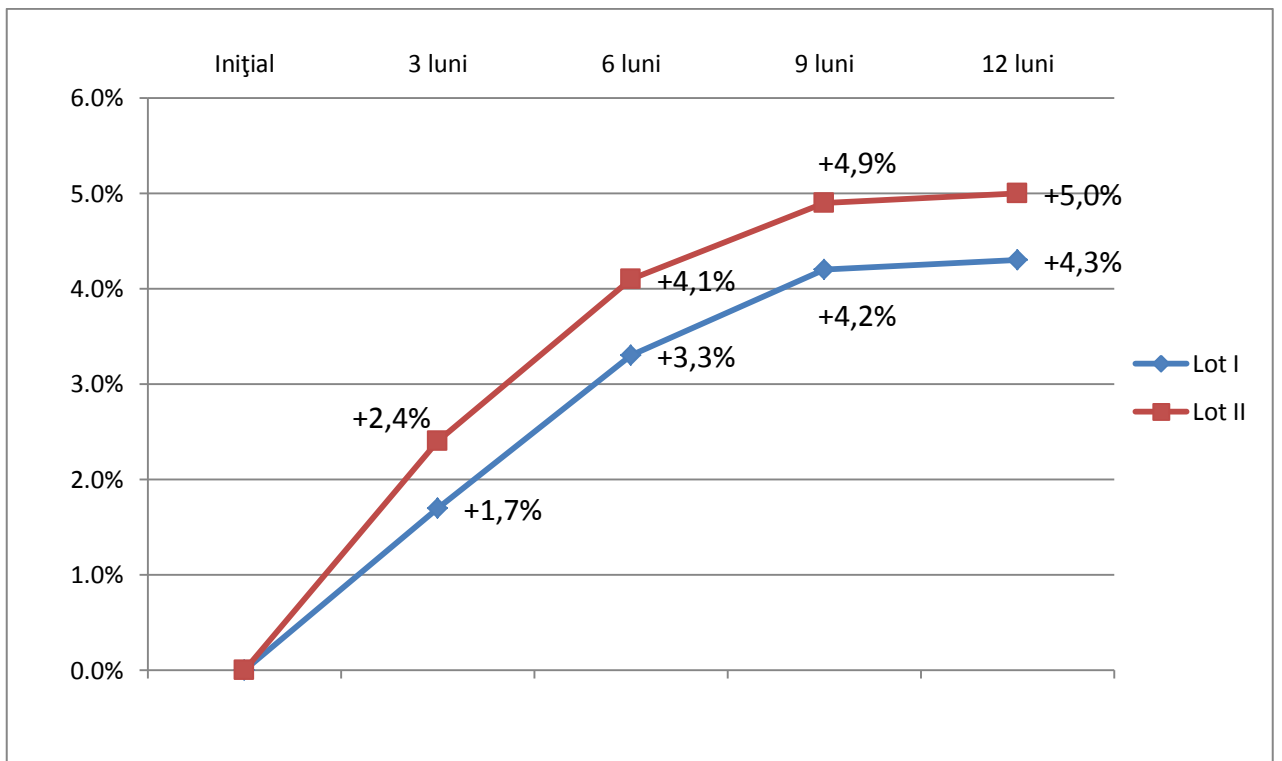


Figura 3.19. Dinamica HDL-colesterolului pe fondalul medicației de durată (%)

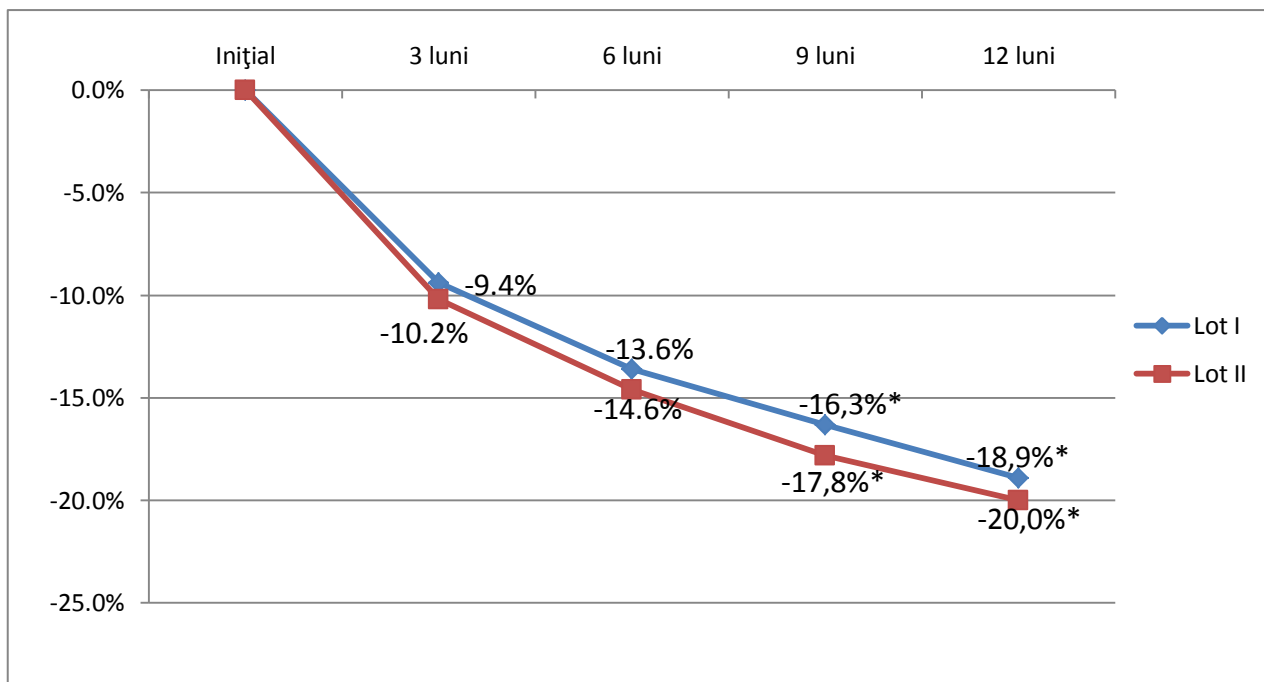


Figura 3.20. Dinamica trigliceridelor pe fondalul medicației de durată (%)

Este bine cunoscut faptul că IECAII, ca și ARAII sunt agenți care nu se implică în metabolismul lipidic, glucidic etc., deci sunt metabolic neutri. Ameliorarea parametrilor profilului lipidic, confirmată statistic în cazul trigliceridelor, poartă conotație, în primul rând, subiectivă. Argumente - au fost analizate doar rezultatele pacienților care au fost total complianți regimului medicamentos, dar și nemedicamentos prescris (respectarea dietei) și s-au prezentat pentru examinarea dinamică la toate etapele de control.

Nu poate fi desconsiderată și acțiunea pleiotropă a remediilor utilizate, în special a ARAII, care vine în concordanță cu ameliorarea parametrilor ce țin de insulinorezistență, fapt care poate fi obiectivizat, din punct de vedere științific, prin studii ulterioare de amploare.

3.7. Dinamica indicilor spectrului glucidic și a parametrilor insulinorezistenței în funcție de medicație

Cei mai importanți parametri ai insulinorezistenței la etapa inițială, precum: glucoza bazală, insulina bazală și indicele $HOMA_{IR}$ au fost comparabili în lotul I și lotul II. Astfel, nivelul glicemiei bazale a fost $5,6 \pm 0,5$ mmol/l în lotul I și $5,4 \pm 0,6$ mmol/l în lotul II, insulina bazală $-13,68 \pm 0,04$

$\mu\text{IU/ml}$ în lotul I și $13,78\pm 0,05 \mu\text{IU/ml}$ lotul II. Valoarea medie a HOMA_{IR} a fost $3,3\pm 0,06$ în lotul I și $3,35\pm 0,04$ în lotul II ($p>0,05$).

Analizând dinamica valorilor medii a glucozei bazale, insulinei ultrasenzitive bazale și a indicelui HOMA_{IR} pe parcursul etapelor de monitorizare s-au constatat unele modificări ce necesită a fi menționate.

Nivelul glucozei nu a fost influențat de medicația administrată, indiferent de remediul utilizat pe parcursul întregii perioade de supraveghere. Deviațiile de la inițial nu au căpătat conotație statistică, din care considerente putem confirma un lucru arhicunoscut - atât IECAII, cât și ARAII sunt remedii metabolic neutrale, care nu se implică direct în metabolismul glucidic, ca de altfel și lipidic (Figura 3.21).

Indicatorii care confirmă prezența insulinorezistenței, cum ar fi insulina bazală și, în mod special, indicele HOMA_{IR} au evoluat cert spre ameliorare. În pofida lipsei veridicității statistice, acest lucru a fost documentat chiar la distanța de 3 luni, cu dublarea efectului la 6 luni și atingerea unor conotații statistice la 12 luni de medicație ($p<0,05 - 0,001$).

Astfel, la 3 luni de medicație insulina bazală s-a micșorat cu 1,4% (de la $13,68\pm 0,04$ la $13,6\pm 0,06 \mu\text{IU/ml}$, $p>0,05$) în lotul I versus 2,5% (de la $13,78\pm 0,05$ la $13,5\pm 0,03 \mu\text{IU/ml}$, $p>0,05$) în lotul II, la aceeași etapă fiind consemnată și o reducere a indicelui HOMA_{IR} cu 1,8% (de la $3,3\pm 0,06$ la $3,24\pm 0,08$, $p>0,05$) versus 3,8% (de la $3,35\pm 0,04$ la $3,21\pm 0,07$, $p>0,05$) în loturile I și II respectiv.

În rezultatul tratamentului pe parcursul a 6 luni s-a documentat o reducere a insulinei bazale în lotul I cu 2,8% (de la $13,68\pm 0,04$ la $13,3\pm 0,06 \mu\text{IU/ml}$, $p>0,05$) vs 3,9% (de la $13,78\pm 0,05$ la $13,25\pm 0,02 \mu\text{IU/ml}$, $p>0,05$) în lotul II, indicele HOMA_{IR} s-a micșorat cu 3,0% (de la $3,3\pm 0,06$ la $3,2\pm 0,02$, $p>0,05$) versus 5,6% (de la $3,35\pm 0,04$ la $3,15\pm 0,09$, $p>0,05$) în loturile I și II respectiv (Tabelul 3.16., Figura 3.22., 3.23).

Aceeași tendință de ameliorare a fost urmărită și la 9 luni de medicație, astfel nivelul de insulină bazală s-a redus cu 4,3% (de la $13,68\pm 0,04$ la $13,1\pm 0,08 \mu\text{IU/ml}$, $p>0,05$) la administrarea Ramiprilului și cu 7,0% (de la $13,78\pm 0,05$ la $12,95\pm 0,05 \mu\text{IU/ml}$, $p>0,05$) la medicația cu Eprosartan, în concordanță cu descreșterea indicelui HOMA_{IR} cu 5,4% (de la $3,3\pm 0,06$ la $3,12\pm 0,07$, $p>0,05$) versus 9,2% (de la $3,35\pm 0,04$ la $3,04\pm 0,09$, $p>0,05$) în loturile I și II respectiv.

Tabelul 3.16. Dinamica valorilor spectrului glucidic și a parametrilor insulinorezistenței în funcție de medicație (M±m, %)

Parametru	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Glucoza bazală (mmo/l)					
I	5,6±0,5	5,5±0,1 -1,7%	5,61±0,1 +0,17%	5,35±0,6 -4,4%	5,45±0,2 -2,6%
II	5,47±0,6	5,35±0,2 -2,1%	5,4±0,2 -1,2%	5,38±0,1 -1,6%	5,36±0,2 -2,0%
Insulina bazală, μIU/ml					
I	13,68±0,04	13,6±0,06 -1,4%	13,3±0,06 -2,8%	13,1±0,08 -4,3%	12,8±0,02* -6,4%
II	13,78±0,05	13,5±0,03 -2,5%	13,25±0,02 -3,9%	12,95±0,05 -7,0%	12,55±0,04** -9,1%#
HOMA_{IR}					
I	3,3±0,06	3,24±0,08 -1,8%	3,2±0,02 -3,0%	3,12±0,07 -5,4%	2,98±0,07* -9,6% #
II	3,35±0,04	3,21±0,07 -3,8%	3,15±0,09 -5,6%	3,04±0,09 -9,2%	2,84±0,06** -14,2%

Legendă: * - p<0,05 comparativ cu inițial; *** - p<0,01 între diferențele loturilor I vs II la etapele respective.

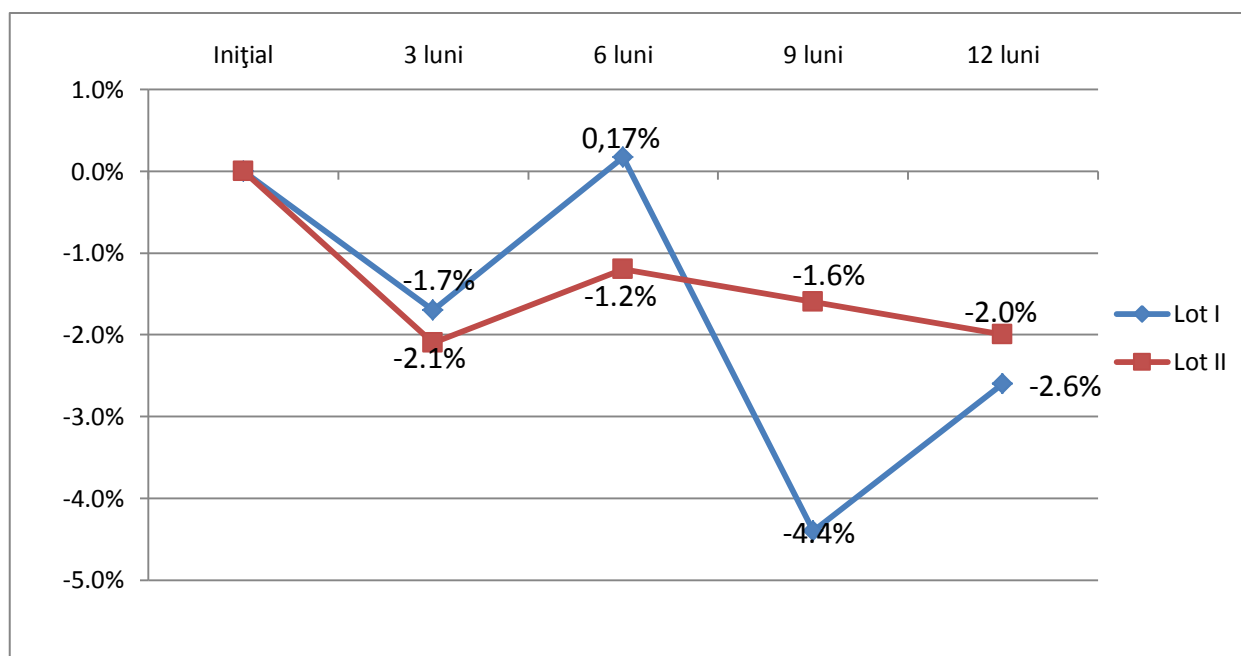


Figura 3.21. Dinamica glucozei bazale pe fondalul medicației de durată (%)

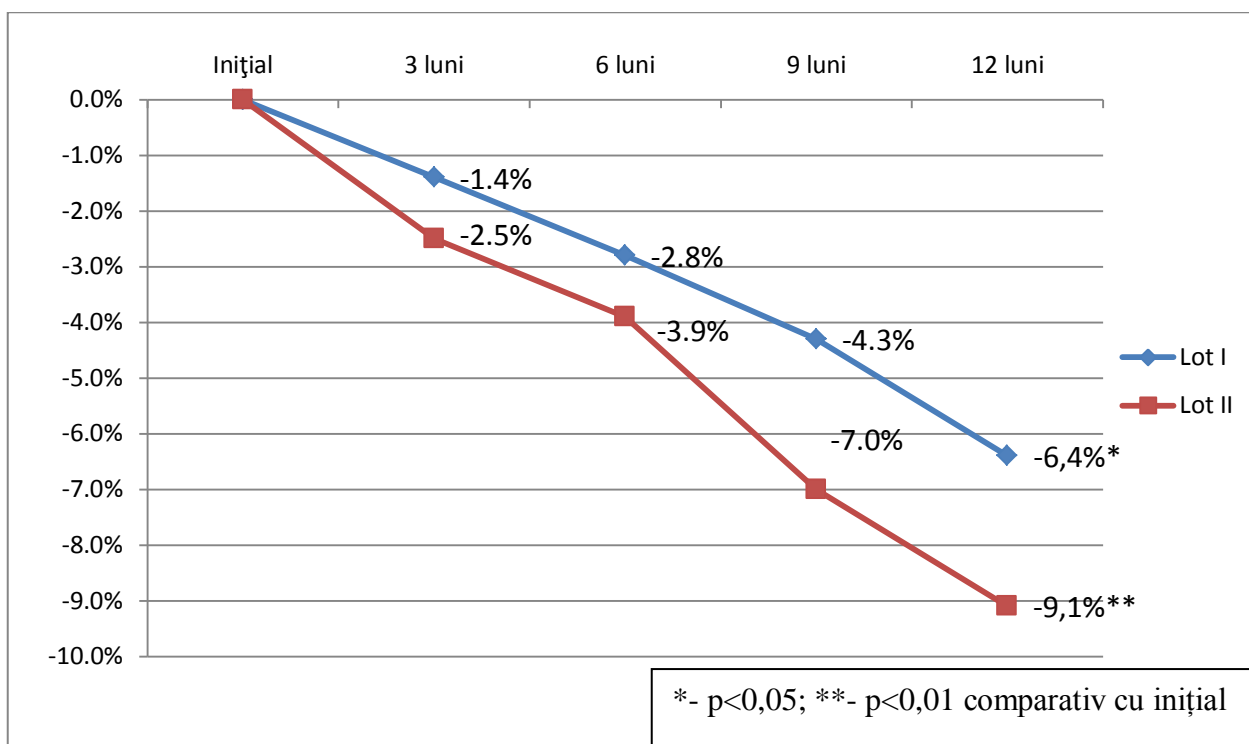


Figura 3.22. Dinamica insulinei bazale pe fondalul medicației de durată (%)

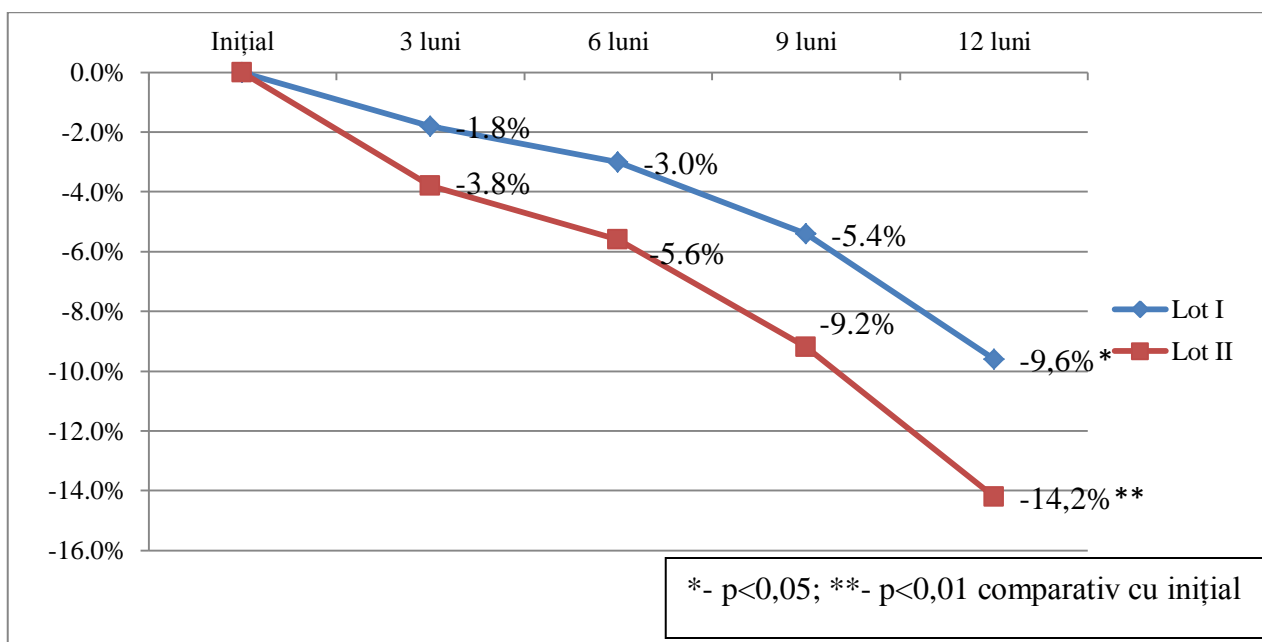


Figura 3.23. Dinamica indicelui HOMA_{1R} pe fondalul medicației de durată (%)

Cel mai impresionant parametrii insulinorezistenței au evaluat spre finele studiului, fiind documentată o reducere evidentă, statistic autentică, la administrarea ambelor remedii. Totuși superior a fost Eprosartanul. Astfel, insulina bazală s-a redus cu 6,4% (de la $13,68 \pm 0,04$ la $12,8 \pm 0,02$ $\mu\text{IU/ml}$; $p < 0,05$) în lotul I și cu 9,1% (de la $13,78 \pm 0,05$ la $12,55 \pm 0,04$ $\mu\text{IU/ml}$, $p < 0,01$) în lotul II, la aceeași etapă fiind documentată și micșorarea indicelui HOMA_{IR} cu 9,6% ($3,3 \pm 0,06$ la $2,98 \pm 0,07$; $p < 0,05$) vs 14,2% (de la $3,35 \pm 0,04$ la $2,84 \pm 0,06$, $p < 0,01$) în loturile I și II respectiv (Tabelul 3.16., Figura 3.22., Figura 3.23).

Rezultatele obținute demonstrează o dată în plus, că IEC A II și ARAlI nu sunt remedii pur și simplu metabolic neutrale, ci grație efectelor pleiotrope indicatorii ce țin de insulinorezistență sunt în ameliorare continuă, acest proces fiind direct dependent de durată tratamentului. Concomitent, acțiunea tisulară a ARAlI Eprosartan, dar și mecanismul dublu de acțiune prin blocarea sistemului nervos simpatic, îl distanțează în sens pozitiv de IECAlI Ramipril.

3.8. Analiza corelativă între variabilele tensiunii arteriale, insulinorezistenței, parametrii funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS

Analiza corelativă a fost efectuată între variabilele tensiunii arteriale și insulinorezistenței, parametrii funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS la toți pacienții care au întrunit criteriile eligibile pentru includerea în studiu.

În urma efectuării analizei corelaționale a fost documentată o corelare medie, pozitivă ($r=0,32$), statistic autentică ($p < 0,01$) între nivelul insulinei și a grosimii septului interventricular (SIV), ca și între nivelul de insulină și indicele masei miocardului VS (IMMVS) ($r=0,30$), ($p < 0,01$). O corelare slabă ($r=0,24$), însă statistic confirmată ($p < 0,05$) a fost depistată între insulina și grosimea peretelui posterior al VS.

În acest context, parametrul HOMA_{IR} a corelat mai evident cu indicatorii ce țin de hipertrofia ventriculară stânga, în special cu grosimea SIV (corelare medie, $r=0,46$, $p < 0,01$) și indicele masei miocardului VS (corelare medie, $r=0,41$, $p < 0,01$), atunci când grosimea PP a fost consemnată o corelare slabă ($r=0,27$), dar veridică din punct de vedere statistic ($p < 0,05$) (Tabelul 3.17., Figura 3.24).

Tabelul 3.17. Coeficienții de corelare între insulină, indicele $HOMA_{IR}$ și indexul masei miocardului VS

Variabila	SIV	PPVS	IMMVS
Insulina	0,32**	0,24*	0,30**
$HOMA_{IR}$	0,46**	0,27*	0,41**

Legendă: SIV- septul interventricular; PPVS-peretele posterior al VS; IMMVS- indicele masei miocardului; *- $p<0,05$; ** - $p<0,01$

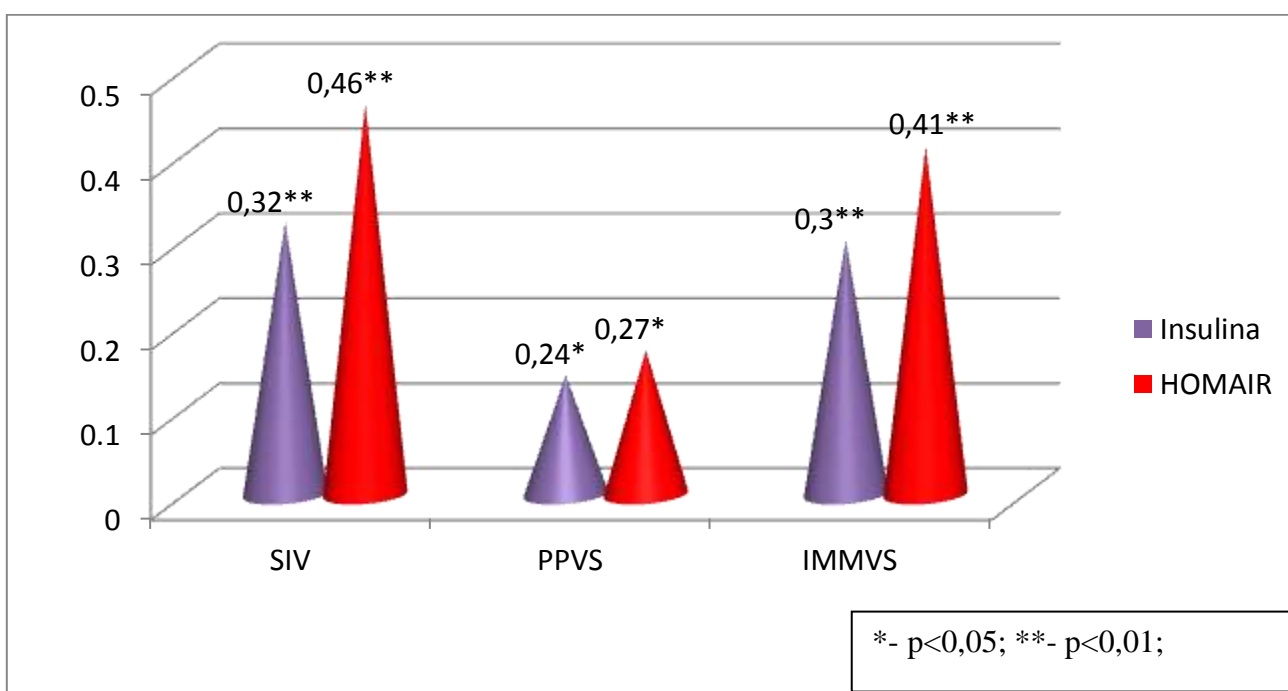


Figura 3.24. Coeficienții de corelare între insulină, indicele $HOMA_{IR}$ și indexul masei miocardului VS

Efectuarea analizei corelaționale între parametrii insulinorezistenței și indicatorii funcției diastolice a demonstrat o corelare medie ($r>0,4$), statistic semnificativă ($p<0,01$), în următoarele situații: nivelul de insulină și raportul E/A ($r=0,41$); $HOMA_{IR}$ și raportul E/A ($r=0,46$). O corelare medie, statistic semnificativă, ($p<0,01$) s-a documentat între timpul de relaxare izovolumetrică și parametrii insulinorezistenței: TRIV și nivelul de insulină ($r=-0,3$); TRIV și $HOMA_{IR}$ ($r=-0,32$) (Tabelul 3.18).

Analiza interrelației între indicatorii insulinorezistenței și timpul de decelerare a consemnat o corelație slabă, dar statistic semnificativă ($p < 0,05$), de așa fel: valoarea insulinei și TD ($r = -0,23$); $HOMA_{IR}$ și TD ($r = -0,29$) (Tabelul 3.18., Figura 3.25).

Tabelul 3.18. Coeficienții de corelare între insulină, indicele $HOMA_{IR}$ și parametrii funcției diastolice

Variabila	E/A	TD	TRIV
Insulina	0,41**	-0,23*	-0,3**
$HOMA_{IR}$	0,46**	-0,29*	-0,32**

Legendă: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

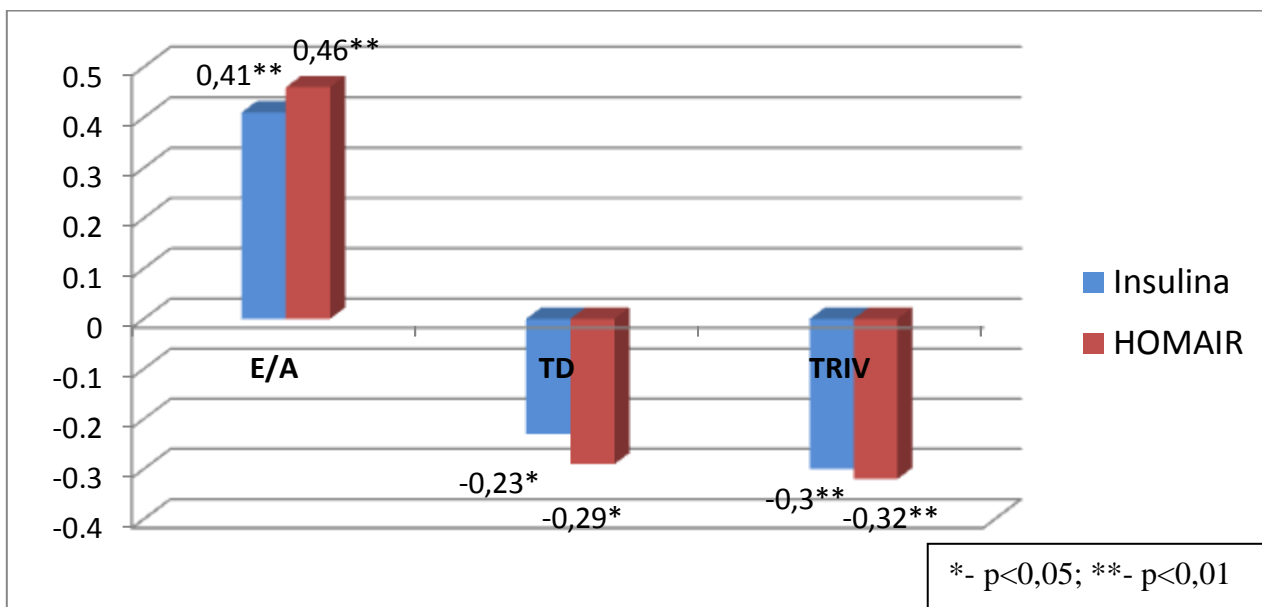


Figura 3.25. Coeficienții de corelare între insulină, indicele $HOMA_{IR}$ și parametrii funcției diastolice

Analiza corelativă între parametrii variabilității tensiunii arteriale și indicatorii funcției diastolice a demonstrat o corelare medie, statistic semnificativă ($p < 0,001$), în următoarele situații: ST TAS medie/ zi și raportul E/A ($r = -0,34$); ST TAS medie/noapte și raportul E/A ($r = -0,38$); ST TAS medie/noapte și TRIV ($r = 0,35$); ST TAD medie/zi și raportul E/A ($r = -0,36$); ST TAD medie/noapte și raportul E/A ($r = -0,4$); ST TAD medie/noapte și TRIV ($r = 0,32$) (Tabelul 3.19.).

Ca și la analiza interrelației între indicatorii insulinorezistenței și timpul de decelerare, ultimul a corelat slab cu variabilitatea tensiunii arteriale la toate capitelele „r” variind de la 0,14 la 0,19 ($p < 0,05$) (Tabelul 3.19., Figura 3.26).

Tabelul 3.19. Coeficienții de corelare între parametrii funcției diastolice și variabilitatea tensiunii arteriale

Variabila	ST TAS medie/zi	ST TAS medie/ noapte	ST TAD medie/zi	ST TAD medie/ noapte
E/A	-0,34***	-0,38***	-0,36***	-0,4***
TD	0,14*	0,16*	0,18*	0,19*
TRIV	0,24***	0,35***	0,26***	0,32***

Legendă :*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$

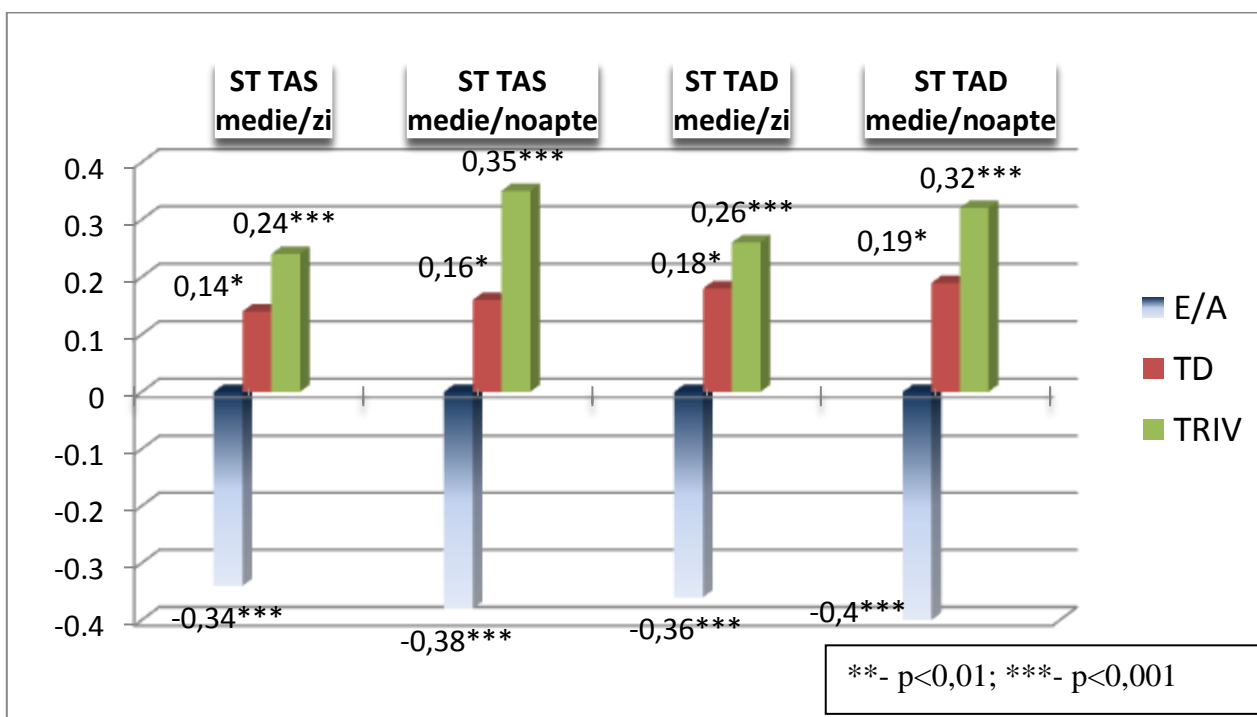


Figura 3.26. Coeficienții de corelare între parametrii funcției diastolice și variabilitatea tensiunii arteriale

Analiza corelațională între hipertrofia miocardului VS și parametrii funcției diastolice a relatat o corelare medie, statistic semnificativă ($p < 0,001$) între: grosimea septului interventricular și raportul E/A ($r = -0,46$); grosimea septului interventricular și TRIV ($r = -0,42$); grosimea peretelui posterior și raportul E/A ($r = -0,47$); grosimea peretelui posterior și TRIV ($r = 0,41$). Timpul decelerației a corelat slab, dar veridic ($p < 0,05$) cu grosimea SIV ($r = 0,14$) și PP ($r = 0,18$). (Tabelul 3.20., Figura 3.27).

Tabelul 3.20. Coeficienții de corelare între parametrii funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS

Variabila	E/A	TD	TRIV
GRSIV	-0,46***	0,14*	0,42***
GRPP	-0,47***	0,18*	0,41***

Legendă :*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$

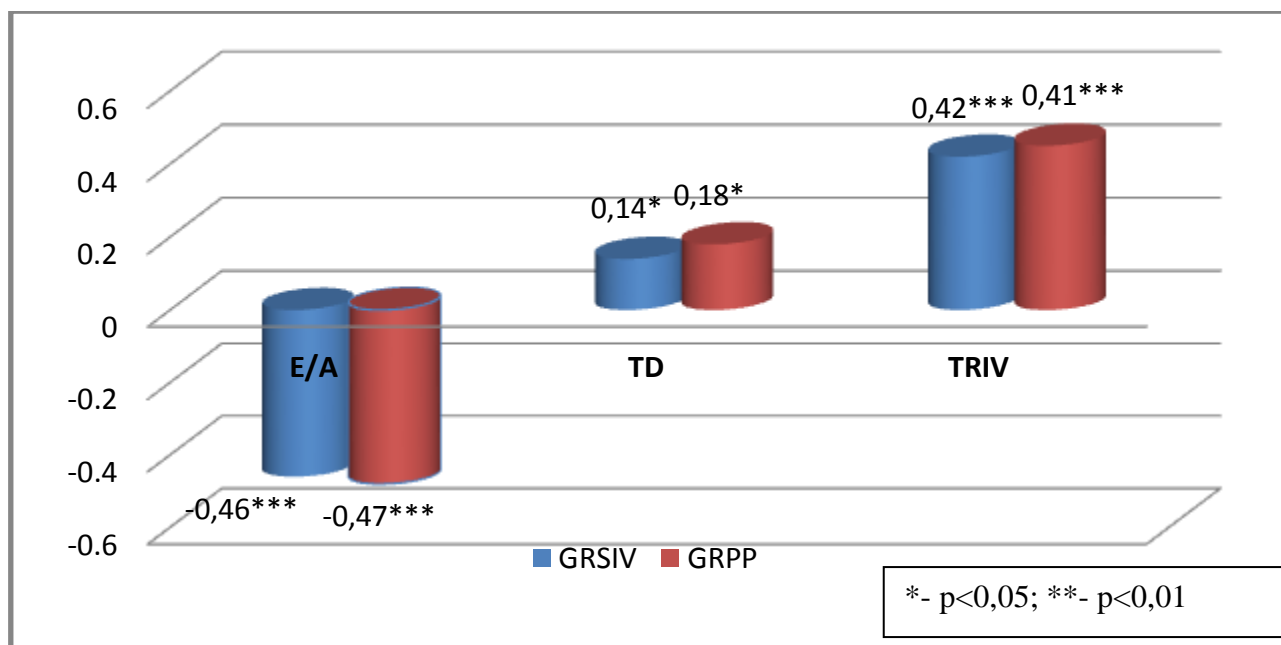


Figura 3.27. Coeficienții de corelare între parametrii funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS

O corelare medie, statistic semnificativă ($p < 0,01$) s-a documentat între hipertrofia miocardului VS și următoarele variabile ale tensiunii arteriale: grosimea septului interventricular și TAS

medie/24 ore ($r=0,39$); grosimea septului interventricular și TAS medie/zi ($r=0,34$); grosimea septului interventricular și TAS medie/noapte ($r=0,37$); grosimea septului interventricular și TAD medie/noapte ($r=0,35$); grosimea peretelui posterior și TAS medie/24 ore ($r=0,38$); grosimea peretelui posterior și TAS medie/zi ($r=0,32$); grosimea peretelui posterior și TAS medie/noapte ($r=0,36$); grosimea peretelui posterior și TAD medie/noapte ($r=0,35$) (Tabelul. 3.21, Figura 3.28).

Tabelul 3.21. Coeficienții de corelare între parametrii funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS (conform MAATA)

Variabila	GRSIV	GRPP
TAS medie 24/ore	0,39***	0,38***
TAS medie/zi	0,34***	0,32***
TAS medie/noapte	0,37***	0,36***
TAD medie/noapte	0,35***	0,35***

Legendă: - *** $p<0,001$

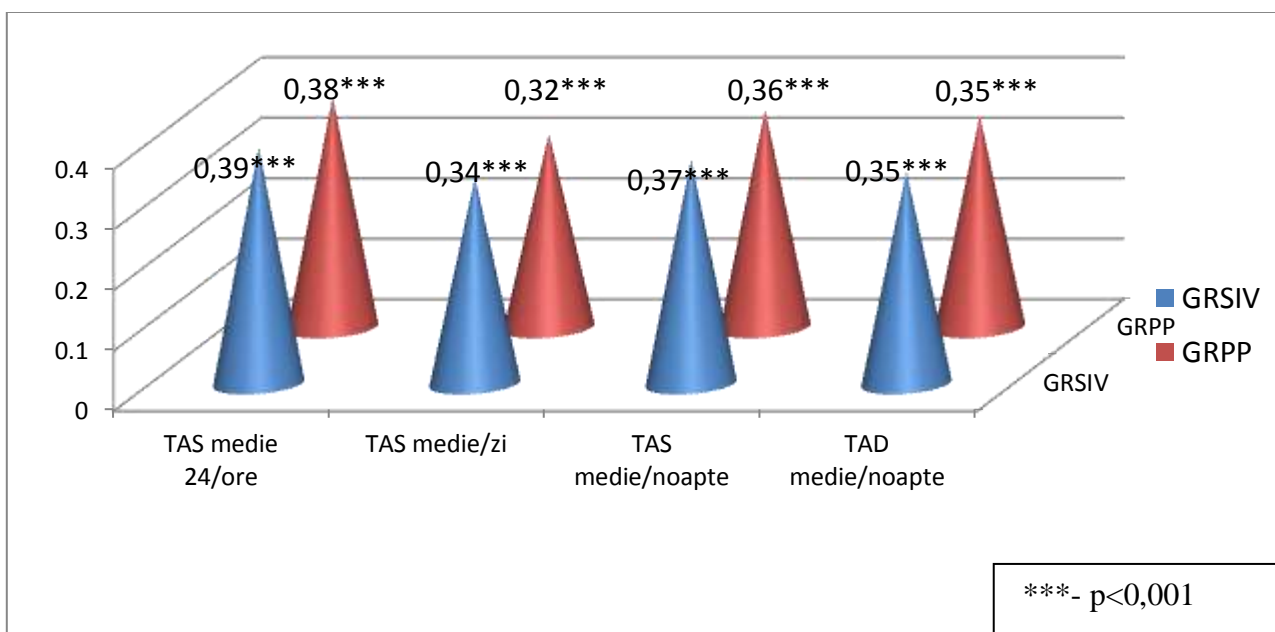


Figura 3.28. Coeficienții de corelare între parametrii funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS (conform MAATA)

La analiza corelațională a interdependenței - indicatorii insulinorezistenței și variabilitatea TA - a fost documentat cel mai înalt grad de corelare între ST TAD medie/noapte și HOMA_{IR}, cu un calificativ de corelație medie ($r=0,42$, $p<0,01$). Acelaș calificativ poate fi atribuit și pentru ST TAS medie/zi și HOMA_{IR} ($r=0,41$; $p<0,01$). De altfel, pentru indicele HOMA_{IR} valoarea „ r ” s-a încadrat în calificativul „corelare medie” ($r >0,3$) și pentru ST TAS medie/zi și ST TAD medie/zi. Pentru insulină, indicatorul „ r ” a depășit valoarea 0,3 doar pentru ST TAS medie/zi și ST TAD medie/noapte, dar semnificativă statistică ($p<0,05$) a fost documentată și la valori sub 0,3 pentru ST TAS medie/ noapte și ST TAD medie/zi (Tabelul. 3.22, Figura 3.29).

Tabelul 3.22. Coeficienții de corelare între variabilitatea tensiunii arteriale și parametrii insulinorezistenței

Variabila	ST TAS medie/zi	ST TAS medie/noapte	ST TAD medie/zi	ST TAD medie/noapte
Insulina	0,31**	0,29*	0,28*	0,32**
HOMA _{IR}	0,41**	0,31**	0,31**	0,42**

Legendă : * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$

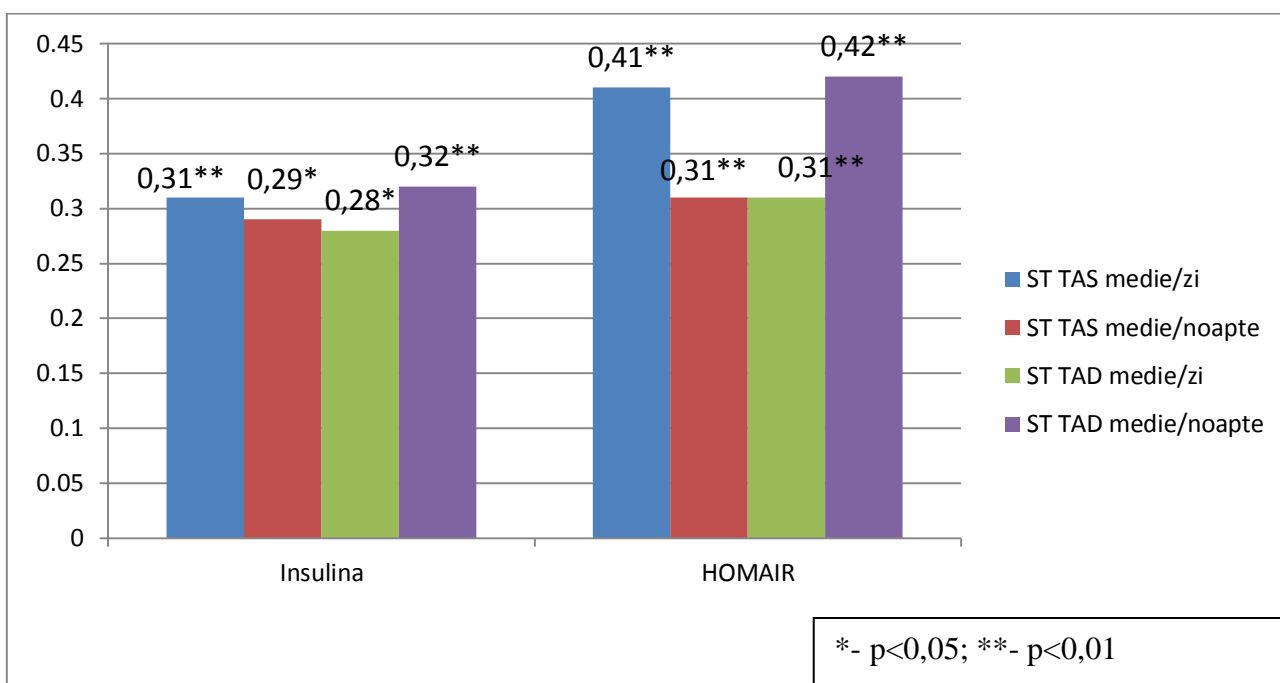


Figura 3.29. Coeficienții de corelare între variabilitatea tensiunii arteriale și parametrii insulinorezistenței

Deci, putem concluziona, că cel mai înalt grad de corelare ($r \geq 0,4$) a fost documentat pentru indicele $HOMA_{IR}$ și: grosimea SIV ($r=0,46$), raportul E/A ($r=0,46$), ST TAS medie/zi ($r= 0,41$) și ST TAD medie/noapte ($r=0,42$). La analiza corelativă între indicatorii funcției diastolice și hipertrofia VS a fost consemnată o corelare importantă între raportul E/A și: grosimea SIV($r= -0,46$), PP ($r=0,48$); TRIV - grosimea SIV ($r=0,42$) și PP ($r=0,48$).

3.9. Concluzii la capitolul 3

1. La analiza parametrilor funcției diastolice și celor care caracterizează hipertrofia miocardului ventriculului stâng în raport cu indicatorii insulinorezistenței s-a constatat că subiecții cu indicele $HOMA_{IR} \geq 3,1$ au fost documentați cu semne ecocardiografice de HVS și dereglări a funcției diastolice mai avansate comparativ cu cei cu un indice $HOMA_{IR} \leq 2,6-3,0$.

2. Cel mai înalt grad de insulinorezistență a fost depistat a pacienții cu tipul de remodelare “hipertrofie ventriculară concentrică” și ”remodelare concentrică”.

3. La administrarea medicației duble (Indapamid + Ramipril sau Eprosartan) parametrii funcției diastolice s-au ameliorat progresiv, efectul maxim fiind documentat la finele studiului, păstrând o tendință de superioritate la administrarea ARAII Eprosartan.

4. Ameliorarea indicatorilor insulinorezistenței ($HOMA_{IR}$, și insulinei ultrasenzitive bazale), documentată statistic, survine în 12 luni de medicație continuă cu Ramipril sau Eprosartan și cu o îmbunătățire mai evidentă la tratamentul cu Eprosartan.

5. Cel mai înalt grad de corelare grad de corelare ($\geq 0,41$) a fost documentat în următoarele situații: **raportul E/A** și - insulina ultrasenzitivă - 0,41; HOM_{AIR} - 0,46; grosimea SIV - 0,46; grosimea PP - 0,48; **TRIV** și grosimea SIV - 0,42; grosimea PP - 0,45.

6. Ameliorarea evidentă a tuturor indicatorilor care definesc funcția diastolică și insulinorezistența survine în 6 luni de tratament continuă cu Ramipril sau Eprosartan, este în progresiune ulterior, dar mai semnificativ la medicația cu ARAII Eprosartan.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Relația dintre HTA și riscul cardiovascular a fost amplu relatată în ultimii 50 ani și s-a demonstrat că este substanțială, independentă de alți factori de risc cardiovascular și continuă pentru toate formele de manifestare a bolilor cardiovasculare. Beneficiile tratamentului eficient al HTA au fost demonstrate la pacienții de orice vârstă. Aceste beneficii se datorează în mare parte reducerii incidenței accidentelor vasculare cerebrale, evenimentelor coronariene, insuficienței cardiace și insuficienței renale. Astfel, aceste morbidități au o importanță deosebită, consecința lor fiind pierderea capacității fizice și mentale indiferent de vârstă.

La nivel mondial, dovezile din practica clinică sugerează faptul că mulți pacienți rămân nediagnosticsați, iar cei diagnosticsați nu beneficiază de un control adecvat al tensiunii arteriale, deși există o gamă largă de medicamente hipotensive eficiente. Chiar și în cazurile când tratamentul pare eficient în atingerea valorilor tensionale „tintă”, la pacientul hipertensiv nu s-a reușit reducerea riscului cardiovascular până la nivelul de risc prezent la subiecții normotensivi. În timp ce controlul insuficient al TA sau durata inadecvată a tratamentului poate contribui la acest risc excesiv, evaluarea și controlul altor factori de risc simultan influențează determinant prognosticul.

În 2009, Law și Morris au publicat o metaanaliza a 147 trialuri, ce au cuprins aproape 1 milion de pacienți, care au utilizat medicamente antihipertensive pentru prevenția evenimentelor coronariene și cerebrovasculare. S-a remarcat că reducerea tensiunii arteriale sistolice cu 10 mmHg, utilizând orice clasă terapeutică, are ca rezultat reducerea evenimentelor coronariene cu circa un sfert, a accidentelor vasculare cerebrale cu o treime, iar insuficiența cardiacă este redusă cu 1/4 [87].

La pacienții cu HTA disfuncția diastolică a VS este recunoscută drept cauză de morbiditate și mortalitate crescută și constituie „veriga” dintre HTA și insuficiența cardiacă diastolică [39]. DD a VS nu este în mod imperativ asociată cu dezvoltarea hipertrofiei VS, ea poate să apară independent de aceasta. Este documentat că DD corelează cu supraîncărcare de presiune, asociată direct cu valori crescute ale tensiunii arteriale la monitorizarea ambulatorie 24 ore și cu elevările nocturne ale TA diastolice [60].

Rezistența la insulină poate duce la dezvoltarea HTA prin efectele sale „nonmetabolice” ale insulinei, care includ stimularea mecanismelor simpatoadrenale și stimularea hipertrofiei musculaturii netede a arteriilor. Este cunoscut faptul că IR este însoțită de creșterea concentrațiilor de acizi grași liberi, care posedă efecte proinflamatorii, ceea ce poate produce vasoconstricție. Diminuarea concentrațiilor de NO, produs de endoteliu, în stările de rezistență la

insulină, poate facilita vasoconstricția produsă de acizii grași liberi. Hiperinsulinemia, la indivizii cu insulinorezistență, poate contribui la dezvoltarea hipertensiunii arteriale și prin stimularea reabsorbției renale de sodiu.

Gradul de deteriorare a metabolismului glucidic este influențat atât de sensibilitatea țesuturilor la insulină, cât și de capacitățile de rezervă a celulelor β pancreatice. O analiză recentă a demonstrat o corelație semnificativă între concentrațiile plasmatice de glucoză și mortalitate. În acest studiu au fost colectate datele din 65 de surse în 52 de țări, ce reprezintă 74% din toată populația globului. Riscurile relative de cardiopatie ischemică și accidente vasculare cerebrale au fost obținute din meta-analiza a mai mult de 200000 de indivizi din regiunea Asia-Pacific și extrapolate pe toate populațiile cu ajustarea la alți factori de risc cardiovascular. Autorii au determinat că nivelul glicemiei mai mare de cel optim condiționează 21% a deceselor din cardiopatia ischemică și 13% din accidente vasculare cerebrale în toată lumea. Această cauză de mortalitate este de două ori mai mare decât cea cauzată numai de diabetul zaharat stabilit clinic [42].

În lucrarea prezentată ne-am propus să evaluăm efectul medicației de durată cu ARAlI Eprosartan și IECAII Ramipril asupra disfuncției diastolice și parametrilor IR (glicemia bazală, insulina ultrasenzitivă și $HOMA_{IR}$), să apreciem interrelația între IR și disfuncție diastolică și, în final, să determinăm gradul de corelare dintre profilul diurn al TA, indicii IR și parametrii funcției diastolice.

În studiul actual din lotul pacienților hipertensivi investigați în lotul I - 40,4% au constituit bărbați și 59,5% femei, în lotul II - 59,6% bărbați și 56,3% femei. Pentru pacienții din lotul I vârsta medie a constituit $52,9 \pm 0,68$ ani, iar a celor din lotul II - $52,1 \pm 1,05$. Loturile au fost comparabile între ele după vârstă, sex, durata maladiei, cifrele de oficiu ale TA.

Monitorizarea ambulatorie a presiunii arteriale se corelează mai bine cu leziunile de organ și evenimentele cardiovasculare decât măsurarea manuală, constituind un instrument de diagnostic și terapeutic deosebit de util la pacientul hipertensiv.

Studiul spaniol MAPEC desfășurat pe 3000 de hipertensivi monitorizați timp de 48 ore, a demonstrat beneficiile clinice ale cronoterapiei, strategie care a condus la normalizarea variabilității circadiene a TA, cu reducerea riscului cerebrovascular, cardiovascular și renal [170].

În rezultatul MAATA s-a constatat o deosebire statistic nesemnificativă după tipul profilului diurn în funcție de indicele $HOMA_{IR}$. S-a remarcat tendința de predominare a tipului de profil diurn „non-dipper” la 50,0% pacienți cu valoarea indicelui $HOMA_{IR} \leq 2,6-3,0$ versus 45,8% la pacienții

cu valoarea indicelui $HOMA_{IR} \geq 3,1$. Acest fapt confirmă prezența riscului sporit pentru un accident cardiovascular și/sau cerebrovascular la această categorie de pacienți. Alt tip de profil diurn patologic „night-peacker” care, de asemenea, semnalizează riscuri sporite pentru evenimente cardiovasculare, a fost mai frecvent documentată la subiecții (25,9% versus 25,0%) cu un indice $HOMA_{IR}$ mai mare.

În urma analizei corelative, a fost documentat cel mai înalt grad de corelare, statistic semnificativ ($p < 0,01$) între ST TAD medie/noapte și $HOMA_{IR}$ ($r = 0,42$); ST TAS medie/zi și $HOMA_{IR}$ ($r = 0,42$).

Utilizarea metodelor ecocardiografice contemporane permite detecția și stadializarea disfuncției diastolice ca afectare subclinică a miocardului.

Deoarece nu există trialuri multicentrice, randomizate la pacienții cu disfuncție diastolică, ghidurile de tratament rămân empirice, bazate pe investigații clinice la grupe mici de pacienți și privesc în special substratul patofiziologic al disfuncției diastolice [189]. Principalele scopuri ale tratamentului sunt reducerea simptomelor și îmbunătățirea prognosticului prin influențarea patologiei subiacente.

Studiile efectuate au relatat că în 30% din cazurile de insuficiență cardiacă, funcția sistolică este păstrată și funcția diastolică este responsabilă de semnele clinice ale insuficienței cardiace. Ameliorarea umplerii ventriculare, a relaxării și distensibilității miocardice previne dezvoltarea insuficienței cardiace diastolice și, ca consecință, apariția manifestărilor clinice de IC, fapt ce sugerează un prognostic favorabil [40].

În stadiile inițiale ale DD relaxarea alterată și creșterea rigidității se asociază cu anomalii ale umplerii VS. Creșterea importantă a presiunilor de umplere a VS, cauzată de rigiditatea miocardului, contribuie la creșterea presiunilor din AS și a dimensiunilor lui.

La pacienții hipertensivi raportul E/A reprezintă reflexia relaxării active a VS, a rigidității miocardice pasive și a activității atriului stâng, toate fiind implicate în umplerea diastolică a VS. Predictorii cei mai importanți atât pentru raportul E/A cât și pentru TD al unde E sunt: vârsta, TA sistolică, frecvența cardiacă și grosimea relativă a pereților VS [111]. Conform studiului LIFE, TRIV a fost prelungit în toate tipurile de remodelare cardiacă și s-a corelat independent cu indexul masei VS [175].

În urma examenului Doppler-ecocardiografic, în studiul actual, s-a constatat în ambele loturi predominarea patternului de umplere a VS de tip relaxare întârziată în 85,1% cazuri în lotul I vs

81,8% cazuri în lotul II, pseudonormal în 6,3% vs 7,2% și restrictiv 8,6% vs 11,0% în loturile I și II respectiv.

După cum am relatat în capitolul precedent, la etapa inițială nu s-au constatat deosebiri semnificative ale parametrilor funcției diastolice în cele 2 loturi cercetate. Analizând fluxul diastolic transmitral, raportul velocităților E/A a constituit $0,82 \pm 0,01$ în lotul I și $0,76 \pm 0,03$ în lotul II. La finele studiului (12 luni de supraveghere), s-a documentat creșterea maximală a raportului E/A cu (+52,3%) ($p < 0,001$) la administrarea Ramiprilului și (+71,2%) ($p < 0,001$) la medicația cu Eprosartan, preponderent din contul majorării duratei umplerii diastolice precoce, ce denotă îmbunătățirea umplerii VS în timpul umplerii rapide și creșterea contribuției atriale.

Timpul de relaxare izovolumetrică a depășit valorile normale, constituind $123,8 \pm 1,3$ msec în lotul I versus $129,7 \pm 1,2$ msec în lotul II, ca și timpul de decelerare - $224,0 \pm 2,3$ în lotul I versus $228,3 \pm 3,4$ msec în lotul II.

După 12 luni de medicație timpul de relaxare s-a redus semnificativ în ambele loturi, dar cu o ameliorare mai evidentă la medicația cu ARA II Eprosartan (-25,6%) ($p < 0,001$) versus (-20,2%) ($p < 0,001$) în lotul cu Ramipril, ca și timpul de decelerare (-19,6%) ($p < 0,001$) la administrarea Eprosartanului și (-15,1%) ($p < 0,001$) la medicația cu Ramipril.

Efectul benefic al Eprosartanului asupra hemodinamicii cardiace și a DD a VS se datorează mecanismului său dublu de acțiune: inhibarea efectelor receptorilor postsinaptici AT_1 a AII și activității simpatolitice prin blocarea reversibilă a membranelor receptorilor presinaptici AT_1 . Astfel, ca consecință are loc reducerea hipertrofiei, fibrozei miocardului, vasoconstricției sistemice, hipervolemiei, condiționând micșorarea TRIV și creșterea raportului E/A.

Îmbunătățirea funcției diastolice, manifestată prin ameliorarea parametrilor fluxului transmitral, s-a constatat și în alte studii, rezultatele studiului nostru fiind în concordanță cu datele actuale ale literaturii [47, 107, 174].

Potrivit unei cercetări, administrarea cronică a IECAII- temocapril a ameliorat performanța diastolică și a redus incidența IC [144]. Yalcin F. și coaut. au evaluat în două studii efectul administrării cilazaprilului sau perindoprilului asupra disfuncției diastolice. Astfel, la administrarea ambelor preparate s-au îmbunătățit parametrii ecocardiografici ai funcției diastolice și s-au redus dimensiunile AS [182].

Într-un alt studiu, asocierea amlodipin-valsartan a demonstrat efecte de ameliorare a relaxării inelului mitral, în corelație cu magnitudinea scăderii TA sistolice. Pacienții cu cele mai mici valori a TA sistolice au avut în final cele mai mari viteze de relaxare diastolică [107].

E cunoscut faptul că blocarea SRAA are și alte beneficii în afară de reducerea TA, cum ar fi regresia mai importantă a hipertrofiei miocardului VS și reducerea fibrozei miocardului. În studiul LIFE, tratamentul cu ARAII losartan comparativ cu atenolol a redus mai evident HVS și a îmbunătățit funcția diastolică. Mai mult ca atât, pe parcursul a 12 luni s-a atestat o regresie a stiffness-ului miocardic și o reducere marcată a sintezei colagenului [174].

Alt studiu, SILVHIA, a documentat impactul benefic al ARAII (irbesartan) asupra reducerii disfuncției diastolice și masei miocardului ventriculului stâng, acest lucru nefiind confirmat pentru β - adrenoblocante [113].

Tratamentul cu IECAII și ARAII inhibă SRAA și previne activarea neurohormonală, reducând depozitarea de colagen fibrilar și rigiditatea miocardică. Prin scăderea nivelului de AII (AT II), IECAII contracarează o parte din efectele biologice ale acesteia, având repercusiuni hemodinamice pe endoteliul vascular, antiproliferative, neurohormonale. Grație efectului vasodilatator, crește debitul cardiac și scade presiunea de umplere a VS, este modulată hiperactivitatea simpatoadrenergică prin scăderea nivelului de angiotensină, noradrenalină, aldosteron și creșterea concentrației serice de bradikinină.

Factorii primordiali ce influențează asupra dezvoltării și hipertrofiei VS sunt: valorile elevate a TA, vârsta, sexul pacientului, factorii genetici, condițiile clinice asociate. Însă pe lângă factorii de risc menționați, hipertrofia VS este dependentă și de acțiunea directă a factorilor humoral ai sistemului nervos (mediatori neuronali și hormonal), mai frecvent de activitatea simpatică sporită, activitatea majorată a noradrenalinei, reninei serice, angiotensinei II și interacțiunea acestora cu insulina [63].

Sub acțiunea medicamentelor antihipertensive binecunoscute HVS patologică secundară HTA regresează lent, în procente variabile. Două meta-analize ale ultimilor 10 ani au prezentat clasele de preparate antihipertensive, în următoarea ordine descrescătoare a capacității de reducere a HVS: antagoniștii de receptor al angiotensinei cu - 13%, blocantele canalelor de calciu cu 11%, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei - 10%, diureticele - 8% și betablocantele - 6% [55,82].

E cunoscut faptul că IECAII ce aparțin diferitor generații pot avea o acțiune distinctă asupra reducerii masei miocardului VS. Astfel, conform unor studii, s-a atestat că ramipril a realizat o

regresie mai importantă a hipertrofiei VS comparativ cu captopril, perindropril și enalapril. Efectul benefic al ramiprilului, probabil, s-ar explica prin proprietățile sale lipofile mai înalte, ceea ce denotă o acțiune mai evidentă asupra activității SRAA.

În studiul RACE s-a comparat două regimuri terapeutice: ramipril (5 mg) și atenolol (100 mg) la pacienții cu HTA și cu semne electrocardiografice de HVS. La medicația de 6 luni s-a demonstrat că ramiprilul produce o scădere a TAD și TAS similare cu a atenolului, dar reducerea HVS a fost semnificativ mai mare pentru ramipril [12]. Studiul HYCAR, a avut rezultate similare, demonstrând o reducere a HVS semnificativ mai mare în tratamentul cu ramipril comparativ cu placebo la medicația de 6 luni [91].

Rezultatele altor cercetări au relatat că tratamentul de lungă durată cu ramipril, administrat în monoterapie, a demonstrat un efect benefic asupra funcției sistolice și diastolice a miocardului VS. Datorită proprietăților sale lipofile mai înalte comparativ cu alți IECAII, ramiprilul posedă o acțiune semnificativ mai avansată de a inhiba enzima de conversie a AII [9,153].

Alt studiu important EUROPA a documentat impactul benefic al IECAII perindropril asupra hipertrofiei ventriculare stânga și rigidității arteriale [53].

În studiul nostru la tratamentul de durată cu ramipril și eprosartan la 6 luni de medicație s-a documentat o reducere statistic semnificativă a SIV, PPVS și IMMVS. Această tendință s-a constatat și la 9 și 12 luni de supraveghere. La finele studiului a fost obținută reducerea SIV cu (-14,1%) ($p < 0,001$) în lotul I versus (-19,5%) ($p < 0,001$) lotul II, PP cu (-18,6%) ($p < 0,001$) la administrarea Ramiprilului versus (-20,5%) ($p < 0,001$) la medicația cu Eprosartan. În acest context poate fi menționat că 12 luni de tratament a condiționat revenirea la valorile normale a septului interventricular în 74% și 82% cazuri, iar a peretelui posterior în 91% și 94% cazuri în loturile I și II respectiv.

Din datele literaturii s-a relatat că DD a VS corelează cu activitatea reninei în sânge, iar gradul HVS corelează cu activitatea aldosteronului. În baza altor studii s-a constatat că pe lângă interrelația între nivelul de aldosteron și masa miocardului VS s-a demonstrat o interrelație directă între HVS cu nivelul de renină în sânge [8, 76]. În această ordine de idei, am putea presupune că Eprosartanul, blocând receptorii AT₁, reduce secreția de aldosteron, noradrenalină, astfel contribuind spre regresia HVS.

În urma analizei corelaționale, în actualul studiu, am depistat o corelare medie, statistic semnificativă ($p < 0,001$) între parametrii funcției diastolice, grosimea septului interventricular și

peretelui posterior al miocardului VS: septul interventricular și raportul E/A - 0,46; septul interventricular și TRIV-0,42; peretele posterior și raportul E/A - 0,48; peretele posterior și TRIV - 0,45.

Până în prezent au fost elaborate mai multe metode de evaluare a IR. În acest context, metoda „euglicemic clamp” este considerată „standardul de aur” pentru aprecierea IR, care furnizează date cantitative despre sensibilitatea la insulină la nivel hepatic și periferic. Această metodă necesită condiții de laborator speciale, fiind laborioasă și costisitoare, este impracticabilă pe o scară largă de studii populaționale [74].

Astfel, în aceste condiții a fost necesar de a aprecia indirect IR prin utilizarea markerilor surogat. Semnificația estimărilor surogat ale IR depind de gradul în care corelează cu estimările directe. În baza studiilor efectuate, Hwu C. și colab. au sugerat, că insulina bazală reprezintă un marker surogat simplu și de încredere al IR, ce corelează semnificativ cu rezistența la insulină [65, 74]. În acest context a fost cercetat și elaborat un alt indice indirect al IR, care reprezintă un model matematic al interrelației glucoză-insulină, elaborat pe baza unui set de bucle feedback - denumit Homeostasis Model Assesment for Insulinoreistence ($HOMA_{IR}$). Lansang și colab. au sugerat utilizarea acestui indice în calitate de marker surogat al IR, demonstrând o corelare semnificativă între valorile ($HOMA_{IR}$) și euglicemic clamp [80, 108].

De asemenea, Reaven G. și alți colab. au constatat o corelare strânsă a valorilor $HOMA_{IR}$ cu măsurarea directă prin ”glucose clamp” a IR [117].

Un alt studiu efectuat de Sarafidis P. și colab. a confirmat performanța câtorva manipulări matematice a concentrației insulinei bazale și a glicemiei bazale în contextul markerilor surogat ai IR pe un lot de pacienți hipertensivi cu DZ tip 2 [145].

Până în prezent au fost realizate mai multe studii în care s-au documentat diferite valori a insulinei bazale, precum și $HOMA_{IR}$ pentru pacienții insulinorezistenți. În studiul nostru pacienții au fost considerați insulinorezistenți la o valoare a insulinei bazale $> 12,2\mu IU/ml$, iar pentru indicele $HOMA_{IR} > 2,5$ [80,108, 106].

În contextul evoluției HTA, HVS se manifestă în calitate de maladie preclinică și ca un factor de risc independent pentru insuficiența cardiacă congestivă, aritmii, cardiopatia ischemică, AVC. Datele Frammingham Heart Study au confirmat că HVS, apreciată prin ECOCG, independent de alți factori de risc asociați, este un predictor puternic al evenimentelor cardiovasculare și morții.

Pacienții hipertensivi cu HVS manifestă un risc de 5 ori mai mare pentru infarct miocardic acut și de 3 ori mai mare pentru moartea subită comparativ cu pacienții hipertensivi fără HVS [13, 20].

Într-o relatare expusă de Gardin J. și colab. s-au prezentat rezultatele unei metaanalize a mai multor trialuri, din care putem conchide că HVS a fost depistată la circa 30% din pacienți cu HTA. Regresia HVS (observată la 3 luni de tratament) duce la micșorarea riscului cardiovascular global, indiferent de reducerea nivelului tensiunii arteriale per se [5, 61].

IR este un factor independent al dezvoltării HVS. Posibilele căi fiziopatologice ar fi, dereglarea transportului transmembranar ionic, cu creșterea sensibilității celulelor musculare netede vasculare la efectele norepinefrinei, angiotensinei II; creșterea concentrației intracelulare de sodiu și reducerea celei de potasiu. Ulterior are loc proliferarea celulară, provocând astfel hipertrofia pereților arteriolar, creșterea secundară a rezistenței periferice și întărirea reacțiilor hipertensive [140].

Ultimele recomandări de cuantificare ecocardiografică, adoptate de ESC recomandă un IMMVS > 125 g/m² la bărbați, respectiv IMMVS >110 g/m² la femei, și o grosime relativă a pereților ventriculari GRSIV/GRPPVS ≤ 0,42 [95].

În studiul actual la etapa inițială, calculând indicele HOMA_{IR} s-a atestat depășirea acestuia >2,5 la toți pacienții incluși în studiu. Repartizarea pacienților după parametrii ecocardiografici în funcție de valoarea medie a HOMA_{IR} a constatat, că subiecții cu HOMA_{IR} >3,1 au prezentat dereglări mai avansate a indicilor funcției diastolice comparativ cu cei cu HOMA_{IR} < 3,1, cu o deosebire statistic semnificativă între loturi (TRIV - 216,7±1,5msec versus 118,7±1,0 msec, p< 0,01 și TD - 232,8±2,5 msec versus 226,8±2,6 msec, p< 0,05).

De asemenea, am putea menționa în acest context, că pacienții cu indicele HOMA_{IR} > 3,1 au fost documentați cu semne ecocardiografice de HVS mai avansată comparativ cu HOMA_{IR} < 3,1, acest fapt fiind confirmat prin aprecierea IMMVS: 174,1±2,3 gr/m² versus 155,9±2,2 gr/m², (p< 0,05).

Conform obiectivelor investigaționale am analizat relațiile de corelare între parametrii insulinorezistenței și indicatorii ce țin de hipertrofia ventriculară stângă. Rezultatul cercetărilor sub acest aspect au estimat un coeficient de corelare mediu, statistic semnificativ, între: nivelul insulinei și grosimea septului interventricular (r=0,32), nivelul de insulină și indicele masei miocardului VS (r=0,30), precum și între indicele HOMA_{IR} și septul interventricular (r=0,46), indicele HOMA_{IR} și indicele masei miocardului VS (r=0,41).

Ultimele probe științifice atestă că IR, care contribuie la tulburările metabolismului glucidic, poate condiționa dezvoltarea DD a miocardului VS. Ingelsson E. și coautorii au relatat că IR reprezintă un predictor glicometabolic puternic al IC cronice, independent de alți factori de risc [75].

În opinia unor autori se presupune existența unor legături patofiziologice între IR, metabolismul glucozei și DD a VS. Așadar, aceste mecanisme ar fi: alterarea căilor de semnalizare ale insulinei, depozitarea produșilor finali ai glicozilării avansate în matricea extracelulară, creșterea depozitării de colagen, disfuncția endotelială.

Adițional, IR poate duce la activarea sistemului nervos simpatic, care este urmată de creșterea răspunsului la AII, creșterea efectelor de stimulare a AII asupra hipertrofiei celulare și producției de colagen, condiționând apariția fibrozei și ulterior dezvoltarea DD a VS [179,192].

În studiul nostru în lotul general de studiu cea mai frecventă formă de „adaptare” a VS a fost hipertrofia ventriculară concentrică înregistrată la 71 pacienți. Remodelare concentrică este o modificare adaptivă precoce al cărei rol este de a scădea tensiunea parietală pe miocardul VS, astfel a fost prezentă la doar 14 pacienți. Hipertrofie ventriculară excentrică s-a documentat la 13, iar ventricul stâng cu aspect normal - 4 pacienți. S-a remarcat că glucoza s-a încadrat în limitele normei, indiferent de tipul de remodelare a VS, dar insulina ultrasenzitivă și indicele $HOMA_{IR}$ au depășit valorile normale la toți subiecții, mai evident la cei cu hipertrofie ventriculară concentrică ($13,9 \pm 0,04$ și $3,2 \pm 0,04$ respectiv) și remodelare concentrică ($13,7 \pm 0,09$ și $3,1 \pm 0,1$ respectiv).

Sporirea grosimii pereților și modificarea volumului cavităților VS, care de regulă însoțesc HTA, dețin un rol compensator la o anumită etapă prin faptul că în condițiile unei postsarcine sporite în permanență, un astfel de cord poate menține un debit cardiac adecvat. Însă în cazul remodelării progresive a HVS procesul adaptiv este înlocuit de disfuncția miocardului hipertrofiat, devenind în viitor un factor de risc independent pentru dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare. Rezultatele cercetărilor sub acest aspect au estimat că pacienții cu HVS concentrică prezintă un risc cardiovascular mai avansat comparativ cu subiecții hipertensivi cu masa miocardului VS în limitele normei. În acest context, s-a remarcat că nivelul concentrației sporită de insulină se asociază cu evenimente cardio-vasculare, independent de alți factori de risc.

În concordanță cu rezultatele unor studii anterioare, în studiul actual, de asemenea, s-au documentat valori mai elevate ale insulinemiei și a indicelui $HOMA_{IR}$ la pacienții cu hipertrofie ventriculară concentrică și remodelare concentrică. O explicație plauzibilă ar fi că insulina contribuie mai mult la creșterea grosimii pereților, decât la majorarea diametrului volumului

telediastolic în timpul proceselor de modificare geometrice al VS. În opinia unor autori, s-a remarcat că pentru pacienții hipertensivi cu HVS este caracteristic un nivel mai ridicat al catecolaminelor plasmatice comparativ cu pacienții fără hipertrofia VS [17, 126].

Pe de altă parte, rezultatele propriei cercetări ne sugerează că IR exercită o influență directă asupra pereților miocardului, independent de diametrul telediastolic al VS. Hiperinsulinemia contribuie la creșterea masei miocardului VS prin stimularea proliferării și creșterii celulare. Mai mult ca atât, insulina se poate lega și activa de receptorul factorului 1 de creștere insulin-like, contribuind la creșterea sintezei ADN, sinteza proteinelor și proliferarea celulară a multor țesuturi. În acest context, este oportun de a menționa că hiperinsulinemia și HTA duc la stimularea activității SNS, având o acțiune directă asupra structurii ventriculare sau printr-un mecanism indirect, contribuind la creșterea frecvenței cardiace și valorilor TA [126].

Conform rezultatelor studiilor clinice, care au demonstrat că reducerea valorilor serice ale LDL-colesterol se asociază cu scăderea riscului cardiovascular, determinarea fracțiunii LDL a devenit unul din elementele de bază ale statusului lipidic. În acest context, studiile epidemiologice au accentuat că la reducerea cu 30 mg/dl a nivelului de LDL-colesterol se înregistrează o reducere cu 30% a riscului cardiovascular [14]. Astfel, reducerea concentrației serice a LDL-colesterolului reprezintă prima țintă a terapiei la persoanele cu dislipidemie, determinând reducerea riscului de infarct miocardic nonfatal, de deces coronarian, accidente vasculare cerebrale și proceduri de revascularizare.

Este bine cunoscut faptul, că IECAII Ramipril și ARAII Eprosartan sunt preparate metabolice neutrale, deci nu se implică în metabolismul lipidic. Aceste evidențe au fost demonstrate și în unele studii, care au relatat modificări neesențiale ale nivelelor lipidelor în dinamică sau în comparație cu alte preparate. De asemenea, Rizos E. și colab. au remarcat lipsa unor modificări statistice veridice ale nivelului colesterolului total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride pe un lot de pacienți hipertensivi, tratați cu eprosartan [136].

Spre comparație, în studiul nostru tendința de ameliorare a parametrilor spectrului lipidic, confirmată statistic în cazul valorilor trigliceridelor, poate fi explicată prin respectarea recomandărilor ce țin de regimul alimentar, dar și de complianța pacienților la programul terapeutic documentată prin prezentarea în dinamică.

În numeroase studii au fost demonstrate capacitatea SRAA prin diferite mecanisme de a influența asupra secreției de insulină și sensibilității țesuturilor periferice la insulină. E necesar de a

menționa, că AII are proprietatea de acționa asupra țesuturilor periferice insulinoresistente. Pe lângă aceasta, datele literaturii au atestat o legătură strânsă între postreceptorii căilor de semnalizare ale insulinei și AII. Astfel, la administrarea AII are loc blocarea bazală a fosfatidilinozitol-3-kinazei ce condiționează dereglarea efectelor metabolice și vasodilatatoare, cum ar fi transportul glucozei și secreția de NO în țesuturile insulinosensibile. Concomitent, cu inhibarea efectului metabolic al insulinei sub acțiunea AT II, are loc activarea căilor alternative de semnalizare al insulinei - MAPK-dependente (mitogen-activated protein kinase), însoțite de activarea proceselor celulare mitogene, proliferative și ulterior cu formarea hipertrofiei și remodelării [17, 126].

În prezent există dovezi clinice substanțiale în ceea ce privește rolul protectiv al IECAII și ARAII în ameliorarea sensibilității la insulină. Rezultatele studiului CAPP au arătat o scădere a riscului cu 30% de apariție a diabetului în grupul de pacienți ce au administrat captopril comparativ cu cei ce au primit terapia standard [69]. De asemenea, evidențele din marile trialuri ca SCOPE, HOPE, LIFE au demonstrat că IECAII și ARA II pot influența favorabil metabolismul glucozei și sunt eficienți în prevenirea apariției diabetului zaharat [31, 51].

În studiul actual, estimând valoarea medie a insulinei ultrasenzitive bazale și $HOMA_{IR}$ nu s-a atestat deosebiri autentice în loturile I și II la etapa inițială a studiului. Valoarea medie a insulinei bazale și $HOMA_{IR}$ a cunoscut o reducere semnificativă, mai importantă la 12 luni de medicație în lotul tratat cu Eprosartan versus Ramipril: insulina bazală ultrasenzitivă (-9,1%) ($p < 0,05$) versus (-6,4%) ($p < 0,01$); indicele $HOMA_{IR}$ (-14,2%) ($p < 0,05$) versus (-9,6%) ($p < 0,01$).

Rezultatele obținute denotă din nou faptul că, IECAII - Ramipril și ARAII - Eprosartan nu sunt pur și simplu remedii metabolice neutre, ci datorită efectelor sale pleiotrope indicatorii insulinoresistenței sunt în ameliorare continuă, acest proces fiind direct proporțional cu durata tratamentului. Eprosartanul, grație acțiunii sale la nivel tisular cu blocarea mai selectivă și completă a receptorilor AT II tip 1 și datorită efectului simpaticolitic, se distanțează în sens pozitiv de IECAII Ramipril.

La final, putem concluziona că în literatura de specialitate efectul cardioprotector al IECAII Ramipril este bine elucidat în diverse studii clinice, acest fapt fiind confirmat și în studiul actual.

ARAII Eprosartan, apărut recent pe piața farmaceutică, a fost mai puțin studiat pe segmentele clinice menționate. Rezultatele obținute au demonstrat superioritatea ARAII Eprosartan în ameliorarea funcției diastolice și indicatorilor insulinoresistenței, comparativ cu IECAII Ramipril.

CONCLUZII

1. Conform studiului nostru, severitatea disfuncției diastolice este direct proporțională cu gradul de insulinorezistență. Așa, la valorile indicelui $HOMA_{IR} \geq 3,1$ raportul E/A este cu 5,5% ($p < 0,05$) mai mic, atunci când TRIV și TD cu 10,6% ($p < 0,01$) și 10,2% ($p < 0,05$) respectiv mai mare comparativ cu un indice $HOMA_{IR} \leq 3,0$.
2. Gradul maxim de insulinorezistență este documentat la pacienții cu tipul de remodelare “hipertrofie ventriculară concentrică”, în descreștere - ”remodelare concentrică”, ”hipertrofie ventriculară excentrică” și ”ventricul stâng cu aspect normal”.
3. Rezultatele obținute au documentat că, independent de tratamentul administrat parametrii care caracterizează hipertrofia ventriculului stâng sunt în ameliorare continuă, autenticitatea statistică fiind consemnată în 6 luni. Apogeul a fost atins la finele perioadei de supraveghere - reducerea IMMVS cu 23,5% ($p < 0,001$) la utilizarea Ramiprilului și 27,8% ($p < 0,001$) a Eprosartanului.
4. Tratamentul de durată cu Eprosartan și Ramipril a rezultat cu ameliorarea progresivă a indicatorilor insulinorezistenței prin reducerea, statistic autentică, a insulinei ultrasenzitive și indicelui $HOMA_{IR}$. Totodată, efectele pleiotrope ale ARAII au adus în evidență superioritatea Eprosartanului - reducerea indicelui $HOMA_{IR}$ cu 14,2 % ($p < 0,01$) versus 9,6% ($p < 0,05$).
5. Conform rezultatelor studiului medicația cu IECAII Ramipril și ARAII Eprosartan a îmbunătățit funcția diastolică a VS la toate etapele de control, dar efectul maxim a fost atestat la finele a 12 luni la administrarea Eprosartanului.
6. Ameliorarea funcției diastolice condiționează creșterea capacității fizice care este direct dependentă de durata medicației, dar cu un efect mai evident la tratamentul cu Eprosartan. Distanța parcursă în testul „mers 6 minute” a crescut la 12 luni de tratament cu 9,0% ($p < 0,001$) versus 7,1% ($p < 0,001$).
7. Am obținut cele mai înalte grade de corelare în următoarele situații: **raportul E/A** și - insulina ultrasenzitivă (0,41); $HOMA_{IR}$ (0,46); grosimea SIV (0,46); grosimea PP (0,48); **TRIV** și - grosimea SIV (0,42); grosimea PP (0,45).
8. Rezultatele obținute scot în evidență superioritatea ARAII Eprosartan în ameliorarea funcției diastolice și indicatorilor insulinorezistenței la pacienții hipertensivi, fapt care sugerează utilizarea preferențială a acestui remediu în această situație clinică.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Depistarea precoce a disfuncției diastolice la pacienții hipertensivi permite corijarea medicației în timp util în scopul prevenirii instalării sindromului de insuficiență cardiacă globală. Astfel, studiul funcției diastolice, în cadrul examenului ecografic, este obligatoriu pentru această categorie de pacienți.
2. Estimarea indicatorilor care caracterizează insulinorezistența este utilă, în special, în cazul prezenței disfuncției diastolice.
3. Aprecierea insulinei ultrasenzitive și a indicelui $HOMA_{IR}$ permite evidențierea pacienților cu risc sporit pentru agravarea disfuncției diastolice, dar și dezvoltarea diabetului zaharat și atenționează clinicienii pentru evitarea unor clase de remedii antihipertensive care pot precipita această maladie (beta-adrenoblocante, diuretice tiazidice).
4. În prezența disfuncției diastolice asociată cu insulinorezistență agentul antihipertensiv preferențial va fi ARAII Eprosartan.

Bibliografie

1. Dorobantiu M., Dorobant R. și colab. Studiul SEPHAR-Studiu de Prevalență a Hipertensiunii Arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România. Partea II. În: Revista Română de Cardiologie, 2006; vol. XXI; Nr.3, p. 179-189.
2. Dorobantiu M., Badila E., Ghioghe S. Total cardiovascular risk estimation in Romania. Data from SEPHAR study. In: Rom J Intern Med. 2008; 46 (1), p. 29-37.
3. Negru- Cemortan R., Carauș A. Hipertrofia ventriculară stânga - generalități fiziopatologice. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2010; 2(25), p.53-39.
4. Popivici M., Ivanov V., Rudi V., și colab. Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a RM. În: Curierul medical. 2005; 4 (286), p.5-10.
5. Sasu D., Popescu L., Carauș A. Disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată - generalități fiziopatologice și de tratament. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, Nr.4 (47), p.25-27.
6. Sasu D. Terapii active asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron în hipertensiunea arterială. În: Curierul Medical. Chișinău, 2012, Nr.2 (326), p.47-51.
7. Sasu D. Insulinorezistența și disfuncția diastolică la pacienții cu hipertensiune arterială. În: Curierul Medical. Chișinău, 2011, Nr.1(319), p.71-74.
8. Парфенова Е.В. Содержание в крови гормонов, нейромедиаторов и гипертрофия левого желудочка у больных с гипертонической болезнью. In: Кардиология, 1995; 35(7); 18-23 с.
9. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. ИАПФ и АТ1 ангиотензиновые блокаторы в клинической практике. Часть вторая. М:ЗАО «Презид-Альянс» 2004.
10. Abbasi F., Reaven GM. Evaluation of the quantitative insulin sensitivity check index as an estimate of insulin sensitivity in humans. In: Metabolism.2002; 51, p.235-237.
11. Aeschbacher BC., Hutter D., Fuhrer J. et al. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. In: Am J Hypertens. 2001; 14; p.106-113.
12. Agabiti-Rosei E., Ambrosini E. et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) Study. In: J Hypertens. 1995; 13, p.1225-334.

13. Agabiti-Rosei E., Muieson M. et al. Evaluation of subclinical Target Organ Damage for Risk Assessment and Treatment in the Hypertensive Patients. Left Ventricular Hypertrophy. In: Journal of American Society of Nephrology. 2006; 17, p.104-108.
14. Anand SS., Islam S. et al. Risk factors for myocardial infarction in women in men: insights from the INTERHEART study. In: Eur Heart J. 2008; 29(7), p.932-940.
15. Apstein CS.,Morgan JP. Cellular mechanism underlying left ventricular diastolic dysfunction. In: Gaasch WH, Le Winter MM. Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure. Philadelphia. Febiger; 1994, p.3-24.
16. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of atrial and myocardial stiffening of aging and diabetes . In: J Hypertens.2003; 21(1), p.3-12.
17. Asuman H., Evrengul H. et al. Effect of insulin resistance on left ventricular structural changes in hypertensive patients. Int Heart J. 2006; 47, p.391-400.
18. Aurigemma GP., Gottdiener JS., Shemanski L., Gardin J. et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. In: J Am Coll Cardiol. 2001; 37, p.1042-8.
19. Bahlender JM., Franke S., Stein G. et al. Advanced glycation end-products and the kidney. In: Am J Physiol Renal Physiol. 2005; 289, p. F645-659.
20. Baltabaeva A. Regional left ventricular deformation and geometry analysis provides insights in myocardial remodeling in mild to moderate hypertension. In: European Journal of Echocardiography. 2008; 9, p.501-508.
21. Bella J.N., Palmieri V., Roman M. et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: The Strong Heart Study. In: Circulation. 2002; 105, p.1928-1933.
22. Bella JN., Palmieri V., Roman MJ et al. Prognostic significance of abnormal peak early to late diastolic filling ratio in middle-aged to elderly adult American Indians: the Strong Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2000; 35 (Suppl A), p. 293A.
23. Ben- Dov IJ., Perk G., Ben-Arie L. et al. Pulse pressure is more susceptible to the white coat effect than is systolic blood pressure: observations from real life ambulatory blood pressure monitoring. In: Am J Hypertens 2004; 17(6), p. 535-9.

24. Ben-Dov IZ., Kark JD., Ben Ishazy D. et al. Predictors of all cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. In: Hypertension. 2007; 49, p.1235- 1241.
25. Benson SC., Pershadsingh HA. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR (γ)-modulating activity. In: Hypertension. 2004; 43; p.993-1102.
26. Bergstrom A., Andersson B., Edener M. Persson H. et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler - echocardiographic study (SWEDIC). In: Eur J Heart Fail. 2004; 6, p.453-461.
27. Bonita R., Reddy S., Gadlbraith S. et al. Neglected global epidemics: three growing threats. In: Beaglehole R., Irwin A. editors. The World Health Report 2003, shaping the future. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003, p.83-102.
28. Brilla CG., Funck RG.,Rupp H. Lisinopril mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. Circulation. 2000; 102, p.1388-1393.
29. Brilla CG.,Weber K.T., Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rats. In: Cardiovas Res. 2002; 26, p. 671-677.
30. Bronzweer JG., Paulus WJ. Matrix cytoskeleton or myofilaments: which one to blame for diastolic left ventricular dysfunction? In: Prog Cardiovasc Dis. 2005; 47(4), p.276-84.
31. Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists. In: Lancet. 2000; 355(9204), p. 637-645.
32. Chapman RH., Benner JS. et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. In: Arch Intern Med. 2005; 165, p.1147-1152.
33. Cheung BM., Ong KL. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002. In: J. Clinic Hypertens. 2006; 8, p.93-98.
34. Chinali M., de Simone G., Liu J. E. et al. Left atrial systolic force and cardiac markers of preclinical disease in hypertensive patients: The Hypertension Genetic Epidemiology Network (Hyper Gen) Study. In: Am J Hypertens. 2005; 18, p.899-905.
35. Chobanian AV., Bakris GL., Black B.K. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, the JNC report. In: JAMA. 2007; 289, p.2560-2577.

36. Chrysant S.G., Chrysant GS. et al. The treatment of cardiovascular disease continuum: focus on pharmacologic management and RAS blockade. In: *Curr Clinical Pharmacol.* 2010;5, p.89-95.
37. Cifkova R. The burden of hypertension and inadequate control in populations. In: *J Hypertens.* 2006; 24, p.807-809.
38. Cooper G. Cardiocyte cytoskeleton in hypertrophied myocardium. In: *Heart Failure Rev.* 2000; 5; p.187-201.
39. Correra de Sa DD., Hodge DO. et al. Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. In: *Heart.* 2010; 96(7), p.528-532.
40. Cowie MR., Wood DAA., Coats AS. et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. In: *Heart.* 2000; (83), p.505-510.
41. Dai Q., Xu M., Yao M. Angiotensin AT1 receptor antagonists exert anti-inflammatory effects in spontaneously hypertensive rats. In: *Br. J Pharmacol.* 2007; 152, p.1042-1048.
42. Dandei G., Lawes C.M., Vander Hoorn et al. Global and regional mortality from ischemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. In: *Lancet.* 2006; 368, p.1651-1659.
43. De Fronzo RA., Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIIDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. In: *Diabetes Care.* 1991,14, p.173-194.
44. De Simone G., Kitzman D.W., Chinali M. et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGen study. In: *Eur Heart J.* 2005; 26; p.1039-45.
45. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic assessment of LVH: comparison to necropsy findings. In: *Am J Cardiol.* 1986; 57; p.450-458.
46. Devereux RB., Dahlof B., Gerdts E. et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) trial. In: *Circulation.* 2004; 110, p.1456-1462.
47. Diez J., Querejeta R., Lopez B. et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. In: *Circulation.* 2002; 405, p.2512-2517.
48. Dolan E., Stanton A. et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin Outcome Study. In: *Hypertension.* 2005; 46; p.156-161.

49. Duprez D.A., Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. In: *J Hypertens*. 2006; 24, p.983-91.
50. Dzon V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone blockade. In: *J Hypertens* 2005; 23(Suppl); p.S9-S17.
51. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of HOPE study and MICRO-6 substudy. Heart Outcomes Prevention, Evaluation Study Investigators. In: *Lancet*. 2000; 355, p.253-259.
52. Eprosartan: master summary of product characteristics. Chatillon-sur-Chalaronne, France: Solvay Pharmaceuticals, 2008, p.31.
53. EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled. In: *Lancet*. 2003; 362, p.782-88.
54. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. In: *Eur Heart J*. 1998; 19, p.990-1003.
55. Fagard R.H., Celis H. Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment- A meta analysis of randomized Comparative Studies. In: *Hypertension*. 2009; 54, p.1084-1091.
56. Ferranini, Buzigoli G., Bonadona R. et al. Insulin resistance in essential hypertension. In: *N Engl J Med*. 1997; 317, p.350-7.
57. Fisher M., Baessler A., Hense H.W. et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler Echocardiographic – based survey of a population sample. In: *Eur Heart J*. 2003; 24, p.320-324.
58. Foss-Freitas M.C., Foss M.C. Comparison of the homeostasis model assessment and quantitative insulin sensitivity check index with data from forearm metabolic studies for the in vivo assesment of insulin sensitivity: In: *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004; 37, p.663-668.
59. Fox K.M., Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease; randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial (the Europa study). In: *Lancet*.2003; 362, p.782-788.
60. Galderisi M., Petrocelli A. Impact of ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated arterial systemic hypertension. In: *Am J Coll Cardiol*. 1996; 77, p.597-601.

61. Gardin JM., Lauer MS. Left ventricular hypertrophy. The next treatable, silent killer? In: JAMA. 2004; 292, p.2396-2398.
62. Gavras I., Gavras H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and safety parameters: results from a 26 week, double-blind multicentre-study. Eprosartan Multinational Study Group. In: Curr Med Res Opin.1999; 15(1), p.15-24.
63. Goya Wannamethee S. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. In: Current Hypertension Reports. 2005; 3, p.190-196.
64. Grander AM., Imperiale D., Santillo R. et al. Aldosterone antagonist improves diastolic function in essential hypertension. In: Hypertension.2002; 40, p.647-652.
65. Gupta A., Jain S. A study to Evaluate Surrogate Markers of Insulin Resistance in Forty Euglycemic Healthy Subjects. In: Journal of association of physicians of India. 2004; vol.52, p.549-553.
66. Hajjar I., Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 2000. In: JAMA; 2003;290, p.199-206.
67. Hanon O., Berrou J-P., Negre-Pages et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the observational study on cognitive function and systolic blood pressure reduction open-label study. In: J Hypertens. 2008; 26(8), p.1642-50.
68. Hans-Cristoph Diener. Preventing stroke: the PROFESS; ONTARGET and TRANSCEND trial programs. In: Journal of Hypertension. 2009, 27(Suppl.5), p.S31-36.
69. Hansson L., Lindholm, Niskanen L., Niklason A. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. In: Lancet 1999; 353, p.611-616.
70. Hansson L., Zanchetti A. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. In: Lancet. 1998; 351, p.1755-62.
71. Heineke J., Molkentin J. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signaling pathways. In: Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2006;7, p.589-600.

72. Heran B.S., Wong MMY. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane, Database of systematic Reviews*. 2008; 4:CD003822.
73. Hernandez-Hernandez R., Velasco M. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. In: *Journal of Human Hypertension*. 2002; 16 (Suppl 1), p.S93-99.
74. Hwu C. Measurements of insulin resistance in hypertension: where are we now? In: *Journal of Human Hypertension* 2007; vol.21, p. 693-696.
75. Ingelson E., Sundstrom J. et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. In: *JAMA*. 2005; 294, p.334-341.
76. Inouye J.K., B.M. Massic. Abnormal left ventricular filling: An early findings in mild moderate systemic hypertension. In: *Am J Cardiol*. 2004, 53; p. 120-126.
77. Jacob S., Henriksen EJ., Fogt DL. et al. Effects of trandolapril and verapamil on glucose transport in insulin resistance rat skeletal muscle. In: *Metabolism*. 2006; 46; p.535-541.
78. Jalil JE., Doering CM., Janick JS. et al. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in intact hypertrophied rat left ventricle. In: *Circ Res*. 2009; 64; p.1041-1050.
79. Julius S., Kjeldsen SE., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. In: *Lancet* 2004; 363, p.2022-2031.
80. Keskin M.S., Kurtoglu et al. Homeostasis Model Assessment is more reliable than the fasting glucose/ insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. In: *Pediatrics*. 2005; 115:4; p.500-503.
81. Kikuya M., Hansen Tw., et al. Diagnostic threshold for Ambulatory Blood Pressure Monitoring based on 10-year Cardiovascular Risk. In: *Circulation*. 2007; 115, p. 2145-2152.
82. Klingbeil A.U., Schneider M. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. In: *Am J Med*. 2003; 115; p.114-46.
83. Koto S., Spinale FG., Tanaka R., Zile MR. Inhibition of collagen cross-linking: effects on fibrillar collagen and ventricular diastolic function. In: *Am J Physiol*. 2005; 269, p.863-868.
84. Kotsis V., Stabouli S., Bouldin M. Impact of obesity on 24 hour ambulatory blood pressure and hypertension. In: *Hypertension*. 2005; 45, p.602-7.
85. Laboratory Investigation. *Nature Groupe*. 2010; 90(4), p. 520-530.
86. Lang RM., Beirig M. Recommendations for chamber quantification- a report from the ASE Guidelines and Standards Committee and Chamber Quantification Writing Group, developed in

conjunction with ACC, AHA and European Association of Echocardiography. In: Eur J Echocardiography. 2006; 7, p.79-108.

87. Law MR., Morris J.K. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. In: BMJ. 2009; 338:b1665.

88. Lender D., Arauz- Pancheco C., Brun L. et al. A double blind comparison of the effects of amlodipine and enalapril on insulin sensitivity in hypertensive patients. In: Am J Hypertens. 2004; 12, p.298-303.

89. Levy D., Garrison RJ., Savage DD. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in Framingham Heart Study. In: N Engl J Med. 2000;322, p.561-6.

90. Lewis B.S., Pool-Wilson P. The DEFIANT Study of left ventricular function and exercise performance after acute myocardial infarction. In: Cardiovasc Drugs Ther. 1994; 8, p.407-418.

91. Lievre M., Gueret P. et al. Remission of left ventricular hypertrophy with ramipril independently of blood pressure changes: the HYCAR study. In: Arch Mal Coeur Vaiss.1995; 88; p.35-42.

92. Lind L., Berne C., Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. In: J Hypertens. 2005; 17, p.1457-1462.

93. Linda Brookes MSc., Scott D., Solomon et al. Diastolic Heart Failure and RAAS Inhibition. Medscape Cardiology. 2006; 10(2).

94. Lithell H., Hansson L. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double- blind intervention trial. In: J Hypertens. 2003; 21, p.875-86.

95. Lng RM., Bierig M. Recommendations - a report from the ASE Guidelines and Standard Committee and Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with ACC, AHA and European Association of Echocardiography. In: Eur J Echocardiography. 2006; 7, p.79-108.

96. Lonn E., Shaikholeslami R., Yi Q. et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. In: J Am Coll Cardiol. 2004; 43(12), p.2200-6.

97. Lui JE., Palmieri MJ. et al. The impact of diabetes on the left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. In: *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: p.1943-1949.
98. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). In: *JAMA.* 2002; 288, p.2981-2997.
99. Makris TK., Stravroulakis G. Eprosartan effect on fibrinolytic hemostatic variables in arterial hypertension: a comparative study to losartan. In: *Drugs Exp Clin Res.* 2004; 30(3); p.125-32.
100. Mancia G, Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines of Hypertension management: a European Society of hypertension Task Force Document. In: *J Hypertens.* 2009; 27, p.1-38.
101. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). In: *J Hypertens.* 2007; 25, p. 1105-1187.
102. Mancia G., Facchetti R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office; home and ambulatory blood pressure. In: *Hypertension.* 2006; 47, p. 846-853.
103. Mancia G., Laurent S. et al. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. In: *Journal of Hypertension.* 2009; 27, p.2121-2158.
104. Mandinov L., Eberli F.R., Seiler C. Diastolic heart failure. In: *Cardiovasc Res.* 2008; 45, p. 813-825.
105. Maniyappa R. Cardiovascular Actions of Insulin. In: *Endocrine Reviews.* 2007; vol.28; 5, p.463-491.
106. Matthews., Hosker et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. In: *Diabetologia.* 1985;28, p.412-419.

107. Mattioli A.V., Zennaro M., Monatti S. et al. Regression of left ventricular hypertrophy and improvement of diastolic function in hypertensive patients treated with telmisartan. In: *Int J Cardiol.* 2004; 97, p.383-388.
108. Mc Auley K. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. In: *Diabetes Care.* 2001; vol.24, 3, p.460-464.
109. Mehta P.K., Griendling K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. In: *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 292, C82-97.
110. Mourad J., Waeber B. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/ indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. In: *J Hypertens.* 2004; 22, p.2379-86.
111. Müller-Brunotte R., Khan T. Blood pressure and left ventricular geometric pattern determine diastolic function in hypertensive myocardial hypertrophy. In: *J Hum Hypertens.* 2003;17, p.841-849.
112. Muller-Brunotte R., Kahan T., Malmqvist K. et al. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA). In: *Am J Hypertens.* 2006; 19, p. 927-36.
113. Müller-Brunotte R., Kahon T., Lopez B. et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol. In: *J Hypertens.* 2007; 25, p.1958-1966.
114. Murredu G.F., de Simone G. Left ventricular diastolic function in hypertension. Influence of obesity and hemodynamic and structural confounders. In: *Hypertension.* 1997; 29, p.544-550.
115. Nagatomo Y., Caratello BA., Coker ML. et al. Differential effects of pressure or volume overload on myocardial MMP levels and inhibitory control. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278: H 151-161.
116. Neal B., MacMahon S., Chapman. et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood pressure lowering drugs. In: *Lancet.* 2006; 356, p.1955-1964.
117. Nereida K.C., Lima G.M. Reaven et al. Prevalence of Insulin Resistance and Related Risk factors for Cardiovascular Disease in patients with Essential Hypertension. In: *Am J Hypertens.* 2009; 22, p.106-111.

118. Neutel JM., Franklin SS. et al. Efficacy and safety of irbesartan (HCTZ combination therapy as initial treatment for rapid control of severe hypertension). In: *J Clin Hypertens.* 2006;8 (12), p.850-857.
119. Nishio M., Sakata Y., Mano T. et al. Therapeutic effects of angiotensin II type 1 receptor blocker at an advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. In: *J Hypertens.* 2007; 25, 455-461.
120. Norton GR., Tsoets J. et al. Myocardial stiffness is attributed to alterations in cross-linked collagen rather than total collagen or phenotypes in spontaneously hypertensive rats. In: *Circulation.* 1997; 96(6), p.1991-8.
121. Ogihora T., Asono T., Ando K. et al. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. In: *Hypertension.* 2002; 40, p.872-879.
122. Oh. Joe K. *The Echo Manual*, third edition. 2006 (Lippincott & Williams & Wilkins).
123. Ohkuba T., Yamaguchi J. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individual with and without high 24-h blood pressure: The Ohosama study. In: *J Hypertens.* 2002; 20, p.2183-2189.
124. Oudit G., Kassieri Z., Patel M. et al. Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age-dependent cardiomyopathy in ACE 2 null mice. In: *Cardiovas Res.* 2007; 75, p. 29-39.
125. Palmas W., Pickering T. Ambulatory blood pressure monitoring and all cause mortality in elderly people with diabetes mellitus. In: *Hypertension.* 2009; 53(2), p.120-7.
126. Paolissio G., Galderisi M. et al. Myocardial wall thickness and left ventricular geometry in hypertension, relationship with insulin. In: *Am J Hypertens.* 1997; 10, p.1250-6.
127. Paolisso G., Gambardella A., Verza et al. ACE inhibition improves insulin-sensitivity in aged insulin-resistant hypertensive patients. In: *J Hum Hypertens.* 2002; 6, p.175-179.
128. Paul M., Mehr A.P., Kreutz. Physiology of local renin-angiotensin systems. In: *Physiol Rev.* 2006; 86, p.747-803.
129. Paulus WJ., Tshöpe C., Sanderson JE. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. In: *Eur Heart J.* 2007; 28, p.2539-2550.

- 130.Pavlopoulos H., Grapsa J., Stefanidi E. et al. The evolution of diastolic dysfunction in the hypertensive disease. In: Eur J Echocardiography. 2008; 9, p.772-778.
- 131.Pershed Singh HA., Benson SC et al. Identification of PPAR gamma activators that do not promote fluid retention and edema: implications for treating insulin resistant hypertension and the metabolic syndrome (Abstract). Proceedings of the Endocrine Society Symposium on Nuclear Receptors in Cardiovascular Disease; Hot Topics in Endocrinology. 2003; 29.
- 132.Pickering T., Schwartz J., Verdecchia P. Prediction of stroke versus cardiac events by ambulatory monitoring of blood pressure results from an international database. In: Blood Press Monit. 2007; 12(6), p.397-9.
- 133.Rahmnan ST., Lauten WB., Khon QA. et al. Effects of eprosartan versus hydrochlorothiazide on markers of vascular oxidation and inflammation and blood pressure (renin-angiotensin-system antagonists, oxidation and inflammation). In: Am J Cardiol. 2002; 15:89(6), p.686-90.
- 134.Reaven G. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. In: Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism. 2003; vol.88; 6, p.2399-2403.
- 135.Redfield MM., Jacobsen S.J.,Burnett J.J., Mohoney D. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. In: JAMA. 2003; p.194-202.
- 136.Rizos EC., Spyron A. Effects of Eprosartan on serum metabolic parameters in patients with essential hypertension. In: Open Cardiovasc Med J. 2007;1, p.22-6.
- 137.R. Sega. Safety and efficacy of eprosartan, a new angiotensin II receptor blocker. In: Am Heart Ass. 2002; vol.138(3), p. S241-S246.
- 138.Robins GW., Scott LJ. Eprosartan: a review of its use in the management of hypertension. Drugs.2005; 65(16), p. 2355-77.
- 139.Roman MJ., Ganou A., Saba P.S. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. In: Hypertension. 2000; 36, p.489-494.
- 140.Ronald M., Witteles MD., Michael B et al. Insulin-Resistant Cardiomyopathy. Clinical Evidence, mechanisms and treatment options. In: J Am Coll Cardiol. 2008; 51(2), p.93-102.
- 141.Roongsritong C., Bradley J.,Sutthiwan P., Simoni J. et al. Elevated carboxy- terminal peptide of procollagen type I in elderly patients with diastolic dysfunction. In: Am J Med Sci. 2006; 331, p.131-133.

142. Roongsritong C., Sutthiwan P. et al. Spironolactone improves diastolic function in the elderly. In: *Clinic Cardiol.* 2005; 28, p.484-487.
143. Rothwell PM., Howard SC., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. In: *Lancet.* 2010; 375, p.895-905.
144. Saketa Y., Yamamoto K. et al. Temocapril prevents transition to diastolic heart failure in rats even if initiated after appearance of LV hypertrophy and diastolic dysfunction. In: *Cardiovasc Res.* 2003; 57, p.757-765.
145. Sarafidis PA., Anagnostou C., Liasis A.P. et al. Validity and reproducibility of $HOMA_{IR}$, $1/HOMA_{IR}$, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type II diabetes. *Journal of Human Hypertension.* 2007; 21, 709-716.
146. Sarafidis PA., Bakris GL. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension. In: *J Clin Hypertens (Greenwich):* 2008; 10, p.130-139.
147. Schillaci G., Pasqualini L., Verdecchia P. et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;39, p.56-78.
148. Schrader J., Luders S., Kulshwski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). In: *Stroke* 2005; 36(6), p.1218-26.
149. Sciarreta S., Ferruci A., Ciavarella G. Markers of inflammation and fibrosis are related to cardiovascular damage in hypertensive patients with metabolic syndrome. In: *Am J Hypertens.* 2007; 20, p. 784-791.
150. Shannan K., Hawlin RN., Penelope S. et al. Role of diastole in left ventricular function, II: Diagnosis and Treatment. In: *American Journal of Critical Care.* 2004; 13, 453-468.
151. Sierra C., Sobrino J., Segura J. et al. Ambulatory blood pressure monitoring (CABPM): clinical characteristics of 31,530 patients. In: *Med Clinic.* 2007; 129(1), p.1-5.
152. Sirogy H.M., Hue C. et al. Angiotensin subtype-2 receptors inhibit renin biosynthesis and angiotensin II formation. In: *Hypertension.* 2005; 45, p. 33-7.
153. Smith WHT., Ball SG. Ramipril. In: *Int J Clinic Practice.* 2000; 54, p.255-60.
154. Soche A., Verboom CN. Efficacy of Eprosartan in combination with HCTZ in patients with essential hypertension. In: *J Hum Hypertens.* 2002; 16, p.169-76.

- 155.Solomon S., Verme A., Desai A. et al. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. In: *Hypertens.* 2010; 55, p.241-249.
- 156.Solomon SD., Janardhan R., Verma A. et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomized trial. *Lancet* 2007; 369, p. 2079-87.
157. Steckelings U.M., Unger Th. The renin-angiotensin-aldosterone system. In: *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension.* Informa Healthcare, 2008.
- 158.Steinberg H. et al. Insulin mediated skeletal muscle vasodilatation in nitric oxid dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxid release. In: *Journal of Clinical Investigation.* 1994, p.1172-1179.
- 159.Struthers AD. Aldosterone blockade in cardiovascular disease. In: *Heart.* 2004; 90, p.1220-34
160. Stumvol M., Haring H. Insulin Resistance and Insulin Sensitizers. In: *Hormone Research.* 2001;55, p.3-13.
161. Sun Y., Weber K.T. Cardiac remodeling by fibrous tissue: role of local factors and circulating hormones. In: *Ann Med.* 2007; (30) (Suppl.1), p. 3-8.
- 162.Susic D., Frohlich ED. The aging hypertensive heart: a brief update. In: *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008; 5(2), p.104-10.
- 163.Swain D., Fronklin B.A: Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. In: *Am J Cardiol.* 2006, 97, 141-147.
164. Taddei S., Virdis A.et al. Endothelium aging and hypertension. In: *Curr Hypertens Res.* 2006;8, p.84-9.
- 165.Tapp RJ., Sharp A., Stanton AV. et al. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic dysfunction. An ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. In: *J Am Coll Cardiol.*2010, p.1875-1881.
- 166.Terpsta WF., Smit AJ. et al. Long term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic dysfunction in the elderly previously in treated hypertensive patients. In: *J Hypertens.* 2001;19, p.303-309.
- 167.The Ontarget Investigators, Yusuf S. et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. In: *N Engl J Med.* 2008;358, p.1547-59.

168. Toth P. Pleiotropic Effects of Angiotensin Receptor Blockers: Addressing Comorbidities by Optimizing Hypertension Therapy. In: *J Clin Hypertens*. 2011; 13, p.42-51.
169. Uallachain GN., Murphy G., Avalos G. The Rambler Study: the role of ambulatory blood pressure measurement in routine clinical practice: a cross-sectional study. In: *IR Med J*. 2006; 99; p.276-279.
170. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. In: *Hypertension*. 2000; 35, p.844-851.
171. Verdecchia P., Schillaci G., Pacellati C. et al. Dippers versus non-dippers. In: *J Hypertens*. 1991; 9 (Suppl 8), p. S42-44.
172. Volpe M. How to manage blood pressure in patients suffering from multiple cardiovascular risk factors. In: *Renin Angiotensin System in Cardiovascular Medicine*. 2005; Vol.1, Issue 2; p.13-14.
173. Voors AA., de Jong RM. Treating diastolic heart failure. In: *Heart*. 2008; 94, p. 971-974 .
174. Wachtell K., Bella J., N.Rokkedal J. et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. In: *Circulation*. 2002; 105, p.1071-1076.
175. Watchell K., Smith G., Gerds F. et al. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (The LIFE Study). In: *Am J Cardiol*. 2000; 85, p.466-472.
176. Westermann D., Riad A., Lettan O., Danser AH. Renin inhibition improves cardiac function and remodeling after myocardial infarction independent of blood pressure. In: *Hypertension* 2008; 52, p.1068-1075.
177. Whaley-Connel A., Kurukulasuriya LR., Sowers JR. Renin-angiotensin-aldosterone system Inhibition and Improvement in Glucose Tolerance. In: *The Journal of Clinical Hypertension*. 2009; suppl.1; vol.12, p.S40-S47.
178. Whelton P.M., Epidemiology and the prevention of hypertension. In: *J Clin. Hyperten.*, 2004;6 (11), p.636-642.
179. Wilfried Dihn., Mark Lankish et al. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. In: *Cardiovascular Diabetology*. 2010; 9, p.63.

180. Wruck C.J., Funcke-Kaiser H. Regulation of transport of the angiotensin AT2 receptor by a novel membrane-associated Golgi protein. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25, p.57-64.
181. Wu L., Iwai M., Nakagami H. et al. Role of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation induced vascular injury. In: *Circulation.* 2001; 104, p.2716-2721.
182. Yalcin F., Aksoy F. Treatment of hypertension with perindopril reduces plasma atrial natriuretic peptide levels, left ventricular mass and improves echocardiographic parameters of diastolic function. In: *Clinic Cardiol.* 2007; 23, p.437-441.
183. Yip GWK., Wang M. et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomized controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. In: *Heart.* 2008; 94, p.573-80.
184. Yoshida J., Yamamoto K., Mano T. et al. AT1 receptor blocker added to ACE inhibitor provides benefits at advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. In: *Hypertension.* 2004; 43, p.686-691.
185. Yusuf S., Pfeffer MA., Swedberg et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: CHARM-Preserved Trial. In: *Lancet.* 2003; 362 (9386), p.777-81.
186. Yusuf., Teo KK., Anderson G., et al. Effects of the angiotensin receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. In: *Lancet.* 2008; 373, p.1174-1183.
187. Zanchetti A., Cuspidi C., Comarella L. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the APROS-diadys study. *J Hypertens.* 2007;25, p.2158-2167.
188. Zhang Z., Sefar ME., et al. Prevalence and prognosis of left ventricular diastolic dysfunction in the elderly: The PROTEGER study. *Am Heart J.* 2010; 160(3), p.471-478.
189. Zile M., Brutsaert D. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: I-diagnosis; prognosis; and measurements of diastolic function. In: *Circulation.* 2002; 105, p.1387-1393.
190. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: Is this diastolic failure? In: *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41, p.1519-1522.

191. Zile MR., Brutsart DL. New concept in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part II. Causal mechanism and treatment. In: *Circulation* 2002; 105, p.1503-1508.
192. Zizec B., P. Poredos et al. Diastolic dysfunction is associated with insulin resistance, but not with aldosterone level in normotensive offspring of hypertensive families. In: *Cardiology*. 2008;111, p.8-15.

IMSP Institutul de Cardiologie



ACT

despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.):

Aprecierea indicilor variabilității TA, profilului diurn al TA prin metoda monitorizării ambulatorii automate al TA (MAATA) la pacienții cu disfuncție diastolică de genă hipertensivă și insulinoresistentă.

2. **A fost implementat în subdiviziunea secția nr.6, Departamentul de “Hipertensiuni Arteriale” a IMSP Institutul de Cardiologie**

Septembrie 2008-noiembrie 2010

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității):
 1. **Aprecierea indicilor variabilității TA, profilului diurn al TA este indicată tuturor pacienților cu hipertensiune arterială, în special, în prezența disfuncției diastolice cu insulinoresistentă.**
 2. **Evidențierea pacienților cu pattern nefast, în sens de prognostic, al TA și prezența concomitentă a disfuncției diastolice în asociere cu insulinoresistentă impune utilizarea obligatorie a remediilor din clasa ARAlI sau IECAII.**

Aportul implementării: Diana Sasu

4. Obiecțiile și sugestiile nu sunt

Semnătura persoanei
responsabile de implementare
conf. cercetător

N. Ciobanu,
dr. în medicină,

Anexa

APROB

Directorul IMSP IC
academician al AȘM
profesor universitar



M. Popovici

ACT

despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.):

Testarea insulinei ultrasenzitive prin metoda chemiluminiscentă sistem ACCESS și aprecierea indicelui HOMA_{IR} la pacienții hipertensivi cu disfuncție diastolică.

2. A fost implementat în subdiviziunea **secția nr.6, Departamentul de “Hipertensiuni Arteriale” a IMSP Institutul de Cardiologie**

Septembrie 2008-noiembrie 2010

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității):

1. Aprecierea nivelului seric al insulinei ultrasenzitive și a indicelui HOMA_{IR} la pacienții cu disfuncție diastolică de geneză hipertensivă permite documentarea insulinorezistenței.

2. Prezența insulinorezistenței facilitează evidentierea pacienților cu risc sporit pentru agravarea funcției diastolice, dar și dezvoltarea diabetului zaharat.

Aportul implementării: Diana Sasu

4. Obiecțiile și sugestiile nu sunt

Semnătura persoanei

responsabile de implementare

Durnea,
dr. în medicină,
cercetător științific

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Sasu Diana, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Sasu Diana

Semnătura



22.03.2012

CV-ul AUTORULUI

Date personale Nume	Sasu Diana
Data, locul nașterii	11 iulie 1981, Republica Moldova, or. Chișinău
Studii	2007-2010 Studii prin doctorat la specialitatea Cardiologie și Reumatologie (Cardiologie) în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie 2004-2007 Studii postuniversitare prin rezidențiat la specialitatea medicină internă în cadrul USMF „N.Testemițanu” 1998-2004 Studii la Universitatea de Medicină și Farmacie „N.Testemițanu”, facultatea Medicină Generală (diploma – seria ASM nr. 000470)
Activitate	2010 – până în prezent cercetător științific stagiar, IMSP Institutul de Cardiologie
Domeniile de activitate științifică	Cardiologie
Participări la foruri științifice internaționale	Rezultatele studiului au fost prezentate la 5 foruri internaționale
Activitate științifică	Autor la 12 lucrări științifice publicate în reviste de specialitate, comunicări orale la congrese naționale și internaționale de cardiologie
Membru	Societatea Cardiologilor din Republica Moldova
E-mail	s_dianna2002@yahoo.com