

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: [616.12-008.331.1+616.379-008.6]:616.61:612.13

CABAC-POGOREVICI Irina

**HEMODINAMICA INTRARENALĂ ÎN HIPERTENSIUNEA
ARTERIALĂ ȘI DISGLICEMIE - VERIGA DE CONEXIUNE ÎNTRE
AFECTAREA MICROVASCULARĂ ȘI MACROVASCULARĂ**

321.03 - CARDIOLOGIE

Teza de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU 2019

Teza a fost elaborată în cadrul Disciplinei de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Conducător științific:

Revenco Valeriu
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Grib Livi
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Ochișor Viorica
dr. șt. med., conf. univ.

Mihalache Georgeta
dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la 10.09.2019 ora 14:00 în incinta USMF ”Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 03.07.2019 (*proces verbal nr. 4*).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Caproș Natalia
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Membrii:

Vataman Eleonora,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Revenco Valeriu,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Ciobanu Nicolae,
dr. hab. șt. med., prof. cercet.,

Grosu Aurel,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Cobeț Valeriu,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Grib Livi,
dr. hab. șt. med., conf. univ.,

Autor
Cabac-Pogorevici Irina

Cuprins

ABREVIERI	5
INTRODUCERE	7
1. HEMODINAMICA INTRARENALĂ – DETERMINANTE FIZIOLOGICE ȘI AFINITATEA FAȚĂ DE PATOLOGIIILE CARDIOVASCULARE	13
1.1. Fiziopatologia fluxului vascular renal	13
1.2. Determinantele fiziologice ale hemodinamicii intrarenale.	15
1.3. Hemodinamica intrarenală – implicații clinice în evaluarea pacientului cu patologie cardiovasculară	17
1.4. Parametrii hemodinamicii intrarenale și ateroscleroza sistemică	19
1.5. Indicele de rezistență renal și afectarea asimptomatică de organ țintă în hipertensiunea arterială	21
1.6. Hemodinamica carotidiană în hipertensiunea arterială	22
1.7. Hemodinamica intrarenală la pacienții cu disglucemie	26
1.8. Conexiuni speciale în contextul patologiilor cardiovasculare: hemodinamica intrarenală, microcirculația și macrocirculația	29
1.9. Hemodinamica intrarenală în insuficiența cardiacă	30
1.10. Hemodinamica intrarenală la pacienții cu boală renală cronică	32
1.11. Hemodinamica intrarenală: impactul clinic și aplicabilitate convențională	34
MATERIALE ȘI METODE	37
1.12. Caracteristica loturilor de studiu	37
1.13. Metode de investigare	43
Evaluarea clinică	43
Investigații de laborator	47
Ultrasonografia Doppler a arterelor renale	49
Examenul ecocardiografic	49
Ultrasonografia Doppler carotidiană	51
Metode de prelucrare statistică	52

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-HEMODINAMICE ȘI ECOCARDIOGRAFICE ÎN FUNCȚIE DE PARAMETRII HEMODINAMICII INTRARENALĂ LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ȘI DISGLICEMIE.....	53
3.1. Particularitățile clinico-hemodinamice ale pacienților cu hipertensiune arterială	53
3.2. Parametrii hemodinamicii intrarenale în funcție de variabilele clinico-hemodinamice și antropometrice la pacienții cu hipertensiune arterială	62
3.3. Geometria ventriculului stâng, parametrii funcției sistolice și diastolice și indicii hemodinamicii intrarenale la pacienții cu hipertensiune arterială.....	68
3.4. Concordanța parametrilor hemodinamicii carotidiene și intrarenale cu severitatea aterosclerozei carotidiene în hipertensiunea arterială.....	73
3.5. Variabilitatea nictimerală a valorilor tensiunii arteriale și afinitatea patternurilor nictimerale tensionale față de parametrii hemodinamicii intrarenale	76
4. APRECIEREA HEMODINAMICII INTRARENALĂ ÎN FUNCȚIE DE AFECTAREA MICROVASCULARĂ ȘI MACROVASCULARĂ LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ÎN ASOCIERE CU DISGLICEMIA.....	82
4.1. Hemodinamica intrarenală la pacienții cu hipertensiune arterială în funcție de tipul alterării metabolismului glucidic	82
4.2. Aprecierea hemodinamicii intrarenale în funcție de afectarea microvasculară și macrovasculară la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu disglucemia.....	87
SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE.....	94
CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI	103
BIBLIOGRAFIE.....	105
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	114
LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE	115
ANEXE	118
Anexa 1. Acte de implementare	118
Anexa 2. Avizul Favorabil al Comitetului de Etică.....	121
CURRICULUM VITAE.....	122

ABREVIERI

AAD – Asociația Americană de Diabet
AAOT – afectarea asimptomatică de organ țintă
ACC – artera carotidă comună
ACI – artera carotidă internă
AGB – alterarea glicemiei bazale
AO – aorta
AS – atriul stâng
ATG – alterarea toleranței la glucoză
BCI – boala coronariană ischemică
BCV – boli cardiovasculare
BRA – blocatorii receptorilor angiotensinici
BRC – boala cronică renală
CA - circumferința abdominală
CF – circumferința feselor
CPI – cardiopatie ischemică
CT – colesterol total
CV - cardiovascular
DL – dislipidemie
DTD – diametrul telediastolic
DTS – diametrul telesistolic
DZ – diabet zaharat
ECG- electrocardiograma
ELISA – reacția imunoenzimatică
EUA – excreția urinară de albumină
FCC – frecvența contracțiilor cardiace
FE – fracția de ejecție
FR – factori de risc
FS – fracția de scurtare
GB – glicemia bazală
GP2h - glicemia la 2 ore postprandial
HbA_{1c} – hemoglobina glicozilată
HDL-C – lipoproteine cu densitate înaltă
HIR – hemodinamica intrarenală
HTA – hipertensiune arterială
HVS – hipertrofie de ventricul stâng
IECA – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
IMC – indicele masei corporale
GIM – grosimea complexului intimă medie
IMVS – indicele de masă a ventriculului stâng

IPC – indicele de pulsilitate carotidian
IPR – indicele de pulsilitate intrarenal
IRC – indicele de rezistență carotidian
IRR – indicele de rezistență intrarenal
LAA- aria atrului stâng
LAVI – volumul indexat al atrului stâng
LDL-C – lipoproteine cu densitate joasă
MA - microalbuminurie
MAATA – monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale
MAPSE – mișcarea sistolică a planului inelului mitral
MHz – mega Hertz
MVS – masa ventriculului stâng
OMS – Organizația Mondială a Sănătății
PP – presiunea pulsului
PPVS – peretele posterior al ventriculului stâng
Raport A/C – raport albumină-creatinină
Raport CA/CF – raport circumferința abdominală la circumferința feselor
RFG – rata filtrării glomerulare
RIA – reacția de imunoabsorbție
SEC – Societatea Europeană de Cardiologie
SIV – septul interventricular
TA – tensiunea arterială
TAD – tensiunea arterială diastolică
TAS – tensiunea arterială sistolică
TDE – timpul de decelerare a undei E
TG – trigliceride
TRIV – timpul de relaxare izovolumetrică
TTOG – testul de toleranță orală la glucoză
Unda A – faza de umplere diastolică condiționată de contracția atrială apreciată prin Doppler transmitral
Unda A' – faza de umplere diastolică condiționată de contracția atrială apreciată prin Doppler tisular
Unda E – faza de umplere diastolică rapidă apreciată prin Doppler transmitral
Unda E' – faza de umplere diastolică rapidă apreciată prin Doppler tisular
VMS– viteza maximală sistolică
VR – volumul renal
VS – ventricul stâng
VED – viteza telediastolică
VTD – volumul telediastolic
VTS – volumul telesistolic

INTRODUCERE

Actualitatea temei. Prevalența globală a hipertensiunii arteriale (HTA) a fost estimată la 1,13 miliarde în anul 2015, aceste valori depășind cifra de 150 milioane în Europa de est [1,2]. Prevalența generală a HTA în populația adultă este în jur de 30-45 %, cu o prevalență ajustată la vârstă de 20 % și respectiv de 24 % pentru bărbați și femei. Rata înaltă a HTA este consecventă pe tot globul pământesc, independent de nivelul de venit pe cap de locuitor [3]. HTA devine tot mai frecventă o dată cu înaintarea în vârstă, cu o rată > 60 % în populația de peste 60 de ani [4]. Se estimează faptul că numărul populației hipertensive va crește cu 15-20 % până în anul 2025, atingând aproape 1,5 miliarde din quantumul populațional global [5]. Conform datelor statistice furnizate de Organizația Mondială a Sănătății (studiul STEPS), circa 40,4 % din populația Republicii Moldova suferă de HTA [6,7]. Pentru o populație de aproximativ 3,5 milioane de locuitori este alarmant faptul că peste 530 mii de locuitori suferă de boli ale aparatului circulator [8].

Identificarea factorilor de risc (FR) pentru construirea și aplicarea unei strategii terapeutice eficiente este unul din dezideratele cercetătorilor în domeniu [9,10]. Managementul terapeutic complex și costurile de tratament ridicate limitează sfera de intervenție a medicului specialist și urmărirea corespunzătoare a pacientului [11,12]. Identificarea unor markeri predictivi translabili în măsuri preventive va contribui substanțial la reducerea numărului pacienților hipertensivi nou-diagnosticați care sunt în prezent pe o tendință ascendentă [13,14].

Într-un mod similar, diabetul zaharat (DZ), dobândește o răspândire tot mai largă în rândurile populației la nivel global. Prevalența în creștere a DZ a creat o situație în care aproximativ 360 de milioane de persoane aveau DZ în anul 2011, dintre care mai mult de 95 % cu DZ tip 2 [2]. Se estimează creșterea acestor valori până la 552 de milioane în anul 2030, și se consideră că circa jumătate din acești pacienți nu vor fi conștienți de patologia sa. În plus, este estimat că alte 300 de milioane de indivizi au semne de disglucemie, inclusiv afectarea glicemiei bazale, afectarea toleranței la glucoză, diabet gestațional și rezistența la insulină euglicemică [16,17]. Majoritatea cazurilor noi de DZ tip 2 se notează în contextul stilului de viață „vestic”, cu o dietă bogată în grăsimi și cu activitate fizică redusă, ce au ca consecință creșterea prevalenței obezității, insulinoresistenței, hiperinsulinemiei compensatorii, și în cele din urmă - insuficiența celulelor beta pancreatice și, respectiv, la dezvoltarea DZ tip 2 [3]. HTA este frecvent întâlnită la pacienții cu disglucemie. Recent a fost demonstrat că sedentarismul și regimul alimentar hipercaloric cresc progresiv incidența DZ tip 2 în rândul adulților tineri și copiilor. Profilaxia presupune două aspecte importante și anume scăderea greutateii și creșterea activității fizice zilnice. Riscul CV la populația cu DZ este crescut. Asocierea HTA la diabetici amplifică suplimentar semnificativ riscul de

morbiditate și mortalitate CV [4]. Acumularea FR în asocieră cu disglicemia, lansează ipoteza că riscul CV apare precoce, până la dezvoltarea DZ *per se*, în timp ce corelația strânsă între hiperglicemie și afectarea microvasculară (retinopatia, nefropatia, neuropatia) semnalează că acest risc nu este evident până la dezvoltarea unei hiperglicemii france. Aceste concepte dezvăluie natura progresivă atât a DZ tip 2 cât și a riscului CV asociat, fapt ce lansează provocări specifice vieții unui pacient cu DZ. Efectele înaintării în vârstă, a comorbidităților și implicațiile asociate cu grupuri populaționale specifice sugerează necesitatea menajării riscurilor într-o manieră individualizată, împuternicind pacientul de a juca un rol major în managementul patologiei sale [1]. Disglicemia, definită ca alterarea glicemiei bazale (AGB), alterarea toleranței la glucoză (ATG), HbA1c majorată și DZ sunt caracterizate de valori crescute ale glucozei circulante [18-21].

Pacienții cu DZ tip 2 pot rămâne asimptomatici pentru o perioadă îndelungată de timp, prezentând valori înalte ale glicemiei serice, tensiunii arteriale și colesterolului seric. De fapt, deseori, diagnosticul nu este confirmat până la dezvoltarea complicațiilor severe, managementul cărora implică un efort considerabil și costuri mai importante. Respectiv, identificarea pacienților cu disglicemie este de o importanță majoră, dat fiind faptul că progresarea de la DZ tip 2 necomplicat la DZ tip 2 cu complicații poate fi încetinită sau chiar stopată prin modificarea stilului de viață sau intervenții farmacologice [6]. Foarte frecvent, la momentul când pacienții sunt diagnosticați cu DZ sau afectarea toleranței la glucoză, ei deja au dezvoltat ateroscleroză subclinică [23,24]. Astfel că identificarea precoce a disglicemiei și eventualelor complicații ale acesteia la pacienții hipertensivi, ar favoriza implementarea măsurilor pentru prevenirea complicațiilor CV [7].

Prin urmare, este evidentă necesitatea elaborării instrumentelor ce ar putea identifica pacienții cu risc înalt de dezvoltare a complicațiilor încă din stadiile precoce ale DZ, ar permite crearea strategiilor intervenționale țintite spre populația cea mai fragilă și predispusă acestor complicații, strategii care ar preveni dezvoltarea DZ, apariția complicațiilor, precum și progresarea complicațiilor deja instalate [8].

Studiile recente pun în discuție importanța hemodinamicii intrarenale (HIR), ca marker al afectării asimptomatice de organ țintă (AAOT) la pacienții cu HTA, indicele de rezistență renal (IRR) fiind un potențial detector precoce al afectării vasculare la nivel microvascular și macrovascular la pacienții cu HTA și disglicemie [25-28].

Astfel, atât din punct de vedere științific, cât și pentru medicina practică, un interes deosebit prezintă identificarea particularităților HIR la pacienții hipertensivi în funcție de diversele forme

ale disglucemiei și determinarea interdependenței parametrilor respectivi cu AAOȚ, atât la nivelul patului vascular arterial central cât și periferic [9].

Scopul:

Aprecierea rolului hemodinamicii intrarenale ca marker de afectare microvasculară și macrovasculară în hipertensiunea arterială și disglucemie.

Obiectivele:

1. Evaluarea hemodinamicii intrarenale în funcție de parametrii clinico-hemodinamici și antropometrici la pacienții cu hipertensiune arterială.
2. Estimarea concordanței parametrilor hemodinamicii carotidiene și intrarenale cu severitatea aterosclerozei carotidiene în hipertensiunea arterială.
3. Analiza corelativă a geometriei ventriculului stâng, parametrilor funcției sistolice și diastolice cu indicii hemodinamicii intrarenale la pacienții cu hipertensiune arterială.
4. Studiul profilurilor nictimerale ale tensiunii arteriale sistolice și tensiunii arteriale diastolice și contrapunerea acestora cu afectarea asimptomatică de organ țintă la pacienții cu hipertensiune arterială.
5. Aprecierea hemodinamicii intrarenale în funcție de afectarea microvasculară la pacienții cu hipertensiune arterială și disglucemie.
6. Analiza comparativă a hemodinamicii intrarenale cu indicii de afectare microvasculară și macrovasculară în hipertensiunea arterială și disglucemie.

Noutatea științifică a cercetării:

A fost realizat un studiu clinic, orientat spre analiza FR și afectării microvasculare și macrovasculare la pacienți cu HTA și disglucemie și corelația acestora cu parametrii HIR. Am analizat particularitățile hemodinamicii la diverse nivele ale sistemului CV, constatând atât interdependența cât și concordanța acestora cu HIR și încărcătura aterosclerotică generală. S-a argumentat necesitatea și utilitatea parametrilor HIR în evaluarea pacientului cu HTA și disglucemie.

Astfel, problema științifică soluționată în studiu a fost realizată prin identificarea particularităților hemodinamicii intrarenale în funcție de diferite tipuri de disglucemie și aprecierea corelațiilor variabilelor hemodinamicii intrarenale cu afectarea asimptomatică de organ țintă.

Importanța teoretică:

Rezultatele studiului au facilitat conturarea determinantelor fiziopatologice și clinico-hemodinamice în HTA și disglucemie, elucidarea identității autentice a parametrilor HIR, precum și identificarea potențialei valori diagnostice și prognostice a acestora în patologia CV. Dacă până în prezent se considera că HIR poate fi doar un ecou al proceselor patologice vasculare intrarenale,

rezultatele studiului au demonstrat că modificările HIR sunt ecoul interacțiunii complexe ale proprietăților vasculare și a factorilor hemodinamici atât sistemici cât și renali. Reliefaarea convențională a IRR ca unitate de măsură a rezistenței vasculare intrarenale și sistemice, ne-a permis demonstrarea asocierii potențiale a acestuia cu factori hemodinamici extrarenali, validând inclusiv asocierea cu AAOȚ la pacienții hipertensivi, IRR având un rol de predictor al disfuncției microvasculare și macrovasculare la asocierea HTA cu diverse forme de disglucemie.

Valoarea aplicativă a temei:

Identificarea rolului important al HIR în evaluarea AAOȚ la pacienții cu HTA și disglucemie ar sugera corelația strânsă între rezistența vasculară intrarenală și modificările morfologice și hemodinamice la nivelul sistemului CV. Rezultatele studiului încurajează utilizarea parametrilor HIR, precum și a hemodinamicii carotidiene în algoritmul de evaluare a pacientului cu HTA și disglucemie. Efectuarea tehnicii monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale este recomandabilă pentru toți pacienții hipertensivi, în special în prezența AAOȚ la nivel macrovascular (artere carotide, periferice), microvascular (retinopatie, nefropatie, neuropatie periferică), cardiac (hipertrofie ventriculară stângă, disfuncție diastolică a ventriculului stâng, remodelare cardiacă). Dintre multiplele variabile obținute prin studierea HIR, IRR ar putea fi propus ca un nou parametru util și neinvaziv de afectare vasculară la pacienții cu HTA, precum și la cei cu disglucemie, fiind o posibilă verigă de conexiune între afectarea microvasculară și cea macrovasculară.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea clinică a Institutului de Cardiologie, Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”, precum și în activitatea didactică a Disciplinei de Cardiologie, Departamentul Medicină Internă al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Sumarul compartimentelor tezei: Teza este expusă pe 103 pagini și constă din: introducere, 4 capitole, discuții, concluzii, recomandări practice, rezumate în limbile română și engleză, un indice bibliografic cu 138 surse. Materialul ilustrativ este reprezentat în 27 tabele și 25 figuri.

Capitolul 1 al tezei „**Hemodinamica intrarenală – determinante fiziologice și afinitatea față de patologiile CV**” sugerează potențiala importanța majoră a IRR ca factor de predicție al morbidității și mortalității CV. Conform multiplelor studii, IRR este un instrument util pentru monitorizarea statutului leziunilor de organ-țintă, în cadrul HTA, independent de prezența insuficienței renale. Deci, în anumite condiții, IRR poate fi considerat ca marker complex al leziunilor asimptomatice de organ-țintă la pacienții hipertensivi. În cele din urmă, valorile amplificate ale IRR ar putea avea implicații terapeutice importante în activitatea clinică. De fapt,

valorile sporite ale IRR ar putea semnaliza rigiditatea vasculară intrarenală, sugerând necesitatea prudenței în titrarea inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron și într-un mod special în asociere cu diureticele, avertizând despre potențialul risc al declinului funcției renale. În pofida specificității relativ reduse în termeni de corelații clinico-patologice și patogenia insuficient înțeleasă, IRR și-a demonstrat utilitatea în identificarea implicațiilor diagnostice și prognostice în cadrul unei game largi de condiții clinice de la patologia vasculară renală, boala renală cronică (BRC) și transplantul renal până la diverse afecțiuni CV, precum și factori de risc CV cum ar fi HTA, DZ și insuficiența cardiacă, și ar putea servi pentru complementarea altor variabile în stratificarea riscului global în activitatea clinică. IRR este un potențial marker al afectării aterosclerotice și hipertensive de organ-țintă atât la nivel renal, cât și vascular-sistemic, fiind un factor de estimare a prognosticului CV și renal cu eventuale implicații terapeutice în managementul pacienților hipertensivi și al celor cu disglucemie.

Capitolul 2 „**Materiale și metodele de cercetare**” descrie în detalii caracteristicile clinico-biologice ale loturilor de studiu, criteriile de eligibilitate, metodele de evaluare a subiecților incluși, regimurile farmacoterapeutice, pe care le-au administrat pacienții, indicii de eficiență a tratamentului. Protocolul de investigații a inclus un studiu de anchetă și metodele de examinare: electrocardiografia în 12 derivații, ecocardiografia transtoracică în regim Doppler și pulsatil, examenul Doppler al arterelor renale principale și arterelor renale parenchimotoase, examenul Doppler la nivel de artere extracerebrale, cuantificarea dereglărilor funcționale limitante ale activității fizice, aprecierea toleranței la efort fizic prin intermediul cicloergometriei, evaluarea dereglărilor metabolismului lipidic și funcției renale, monitorizarea ambulatorie a ECG și MAATA timp de 24 de ore.

În capitolul 3 „**Particularitățile clinico-hemodinamice și ecocardiografice în funcție de parametrul hemodinamic intrarenal la pacienții cu hipertensiune arterială și disglucemie**” au fost analizați din punct de vedere clinico-hemodinamic și paraclinic pacienții din ambele loturi de cercetare, evaluându-se caracteristicile comune ale întregului eșantion de pacienți, dar și particularitățile acestora. Respectând formula de estimare a volumului eșantionului de cercetare și criteriile de constituire a acestuia în lotul de cercetare au fost incluși 200 de pacienți. La analiza particularităților lotului conform indicilor clinic-hemodinamici au fost făcute următoarele constatări: majoritatea pacienților prezentau HTA gr II, astfel că mai mult de o jumătate din lot administrau tratament antihipertensiv sistematic, majoritatea pacienților administrând IECA, însă doar un sfert de pacienți au atins valorile-țintă ale TA. Rata pacienților cu AAOȚ a fost în jur de 50 la sută din lotul cercetat atât în ceea ce privește retinopatia hipertensivă, cât și afectarea macrovasculară. Totodată, a fost demonstrată omogenitatea statistică a ambelor loturi de cercetare.

În capitolul 4 „**Aprecierea hemodinamicii intrarenale în funcție de afectarea microvasculară și macrovasculară la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu disglucemia**” au fost prezentate rezultatele principale ale cercetării, iar la compararea parametrilor HIR cu parametrii hemodinamici sistemici a fost constatată corelația pozitivă, statistic semnificativă a IRR cu TAS, TAD, PP și o corelație negativă cu FCC. La aprecierea patternurilor nictemerale ale tensiunii arteriale am obținut 4 fenotipuri principale: patternul „dipper”, „non-dipper”, „reverse-dipper – night-peaker” și „extreme-dipper”. Alterarea cea mai semnificativă a parametrilor HIR a fost identificată la pacienții ce nu înregistrează reducerea valorilor tensionale pe parcursul nopții, subliniind corelația semnificativă a modelelor variabilității nictemerale a TA, parametrilor HIR și AAOȚ. A fost constatată încărcătura aterosclerotică semnificativă și afectarea complianței vasculare la pacienții diabetici fără reducere nocturnă a valorilor tensionale, fapt ce subliniază interconexiunea strânsă a modelelor de variație a TA cu AAOȚ și prezența alterării metabolismului glucidic. Parametrii HIR ar avea o interferență impunătoare cu severitatea aterosclerozei carotidiene, chiar mai semnificativă decât parametrii hemodinamicii carotidiene, constatare ce ar sugera relația directă a HIR cu afectarea macrovasculară în HTA. În urma multiplelor analize a fost apreciată o interconexiune semnificativă a parametrilor HIR cu afectarea microvasculară și macrovasculară în cadrul unor condiții CV precum HTA și disglucemia. În același timp aceste raporturi au avut semnificație clinică cumulativă a FR, astfel că pacienții diabetici au prezentat cel mai înalt grad de afectare vasculară (atât microvasculară, cât și macrovasculară), precum și cele mai înalte valori pentru IRR și IPR.

În ultimul compartiment, intitulat „**Sinteza rezultatelor obținute**”, a fost făcută o generalizare a rezultatelor proprii obținute, comparându-le cu cele din literatura de specialitate. Deducțiile studiului și importanța lor sunt expuse în capitolul "Concluzii" și "Recomandările practice". Drept concluzie putem afirma cu certitudine că HIR are o corelație strânsă și importantă atât cu afectarea vasculară sistemică, cât și cu patul microcirculator, situându-se în centrul acestor interconexiuni, iar parametrii HIR reprezintă o potențială verigă de conexiune a microcirculației și patului macrovascular sistemic.

Cuvinte-cheie: hemodinamica intrarenală, indice de rezistență renal, hipertensiune arterială, disglucemie, afectare asimptomatică de organ țintă.

1. HEMODINAMICA INTRARENALĂ – DETERMINANTE FIZIOLOGICE ȘI AFINITATEA FAȚĂ DE PATOLOGIIILE CARDIOVASCULARE

1.1. Fiziopatologia fluxului vascular renal

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, fiind cea mai frecventă BCV, cauză importantă de morbiditate și mortalitate în rândul populației adulte [10,11]. Disglicemia manifestată prin alterarea metabolismului glucidic de diferit grad este asociată cu o serie de anomalii metabolice și FR ce au ca efect creșterea marcată a riscului CV [18]. Astfel atât HTA, cât și disglicemia necesită o atenție deosebită și reprezintă în continuare subiecte cu multiple controverse. Diagnosticul precoce, tratamentul și prevenția acestora au devenit o adevărată provocare la nivel global. O înțelegere mai bună a implicațiilor CV și renale ale acestor entități nozologice ar ameliora metodele de prevenție și de management ale acestor condiții clinice complexe [29]. Depistarea AAOȚ are un rol esențial în evaluarea riscului CV, deci și în managementul pacienților cu HTA [30].

Ecografia Doppler a dobândit un rol important în diagnosticarea non-invazivă a diferitelor afecțiuni renale. De fapt, mecanismele fiziologice și determinantele clinice ale hemodinamicii intrarenale (HIR) urmează a fi complet elucidate. Cu toate că IRR a fost inițial propus ca indicator al rezistenței vaselor renale la fluxul vascular, studiile recente sugerează ideea că complianța vasculară are un rol decisiv în modelarea valorilor acestuia [31,32].

Utilizând un model electric, care simulează modificările rezistenței, inductanței și complianței intravasculare, un studiu recent a facilitat clarificarea faptului că impedanța intrarenală la fluxul vascular și IRR variază drept răspuns la modificările rezistenței distale cu aceeași direcționalitate. În contrast, impedanța s-a modificat în direcție opusă IRR, când complianța distală, complianța proximală sau rezistența proximală au fost modificate [33].

Rigidizarea patului vascular sistemic potențează creșterea presiunii pulsului, care la rândul său, duce la amplificarea valorilor IRR. În plus, frecvența contracțiilor cardiace poate afecta IRR din cauza modificării duratei diastolei, care respectiv influențează viteza telediastolică [34].

Pe lângă factorii vasculari și hemodinamici, alte variabile precum obstrucția ureterală și afectarea renală parenchimotoasă interstițială ar putea rezulta cu sporirea valorilor IRR. De fapt, studiile de corelație clinico-patologică la pacienții cu BRC și după transplant renal au raportat rezultate oarecum contrastante [35]. Arterioscleroza și nefropatiile tubulo-interstițiale ar avea o eventuală corelație cu parametrii HIR, în timp ce leziunile glomerulare manifestă un rol minor, deși destul de important în fluctuațiile IRR [29,36].

La o persoană de constituție medie fluxul vascular renal cifrează de la o pătrime la o cincime din debitul cardiac, deci aproximativ 1,2 l/minut. Cortexul renal primește 85-90 % din acest flux comparativ cu medula externă care recepționează circa 10 %, iar pentru medula internă, inclusiv pentru papilă, revin aproximativ 1-2 %. La înlăturarea unui rinichi fluxul sanguin direcționat către rinichiul restant se dublează pe parcursul următoarelor câteva săptămâni. Fluxul vascular renal și rata filtrării glomerulare (RFG) rămân relativ constante pentru o gamă largă de presiuni de perfuzie, proces etichetat drept "autoreglare". O proprietate intrinsecă a celulelor musculare netede din structura vaselor renale, reflexul miogen, permite variații instantanee ale tonusului peretelui vascular pentru a menține fluxul vascular renal și RFG constante pentru un interval de presiuni de la 80 la 180 mmHg [37].

Necesitățile metabolice ale rinichiului sunt asigurate de mai puțin de 10 % din fluxul vascular renal. Astfel, descreșterea fluxului vascular renal în prezența leziunilor anatomice ar putea fi insuficientă pentru explicarea declinului funcției renale. În plus, în timpul reducerii perfuziei renale cu până la 40 %, fluxul vascular renal și RFG sunt menținute prin autoreglare. Reducerea mai semnificativă a presiunilor de perfuzie renală este asociată cu reducerea mai bruscă a RFG și perfuziei renale. Declinul cu 40 % a perfuziei renale are loc atunci când artera renală este stenoată cu 70-80 %, acest grad de obstrucție fiind etichetat drept „stenoză critică”.

Ultrasonografia Doppler Duplex oferă o imagine calitativă non-invazivă a fluxului renal și intrarenal și permite măsurarea parametrilor de flux, care ar avea o importanță majoră într-o serie de patologii CV, metabolice și renale. Parametrii HIR înregistrați din anvelopele vasculare determinate prin ecografia Doppler renală, reflectă rezistența vasculară intrarenală și sunt utili în evaluarea disfuncției renale cauzate de diverse patologii. Parametrii Doppler intrarenali cu cea mai înaltă elocvență și aplicabilitate clinică sunt indicele de rezistență renal (IRR), indicele de pulsilitate renal (IPR) și timpul de accelerare renal (TAR). IRR, apreciat la nivelul arterelor parenchimotoase intrarenale, obține o răspândire tot mai largă. Acest parametru este definit ca raportul diferenței dintre Viteza maximală sistolică și Viteza telediastolică, la Viteza maximală sistolică, obținute prin examenul Doppler Duplex intrarenal (arterele segmentare sau interlobare). Valorile normale ale IRR variază în diapazonul 0,47-0,70, cu o diferență între cei doi rinichi mai mică de 8 % [28]. IPR este definit ca raportul diferenței dintre Viteza maximală sistolică și Viteza telediastolică, la Viteza medie, de asemenea obținute prin examenul Doppler Duplex intrarenal la nivel de artere segmentare sau interlobare. TAR indică timpul în milisecunde de la începutul sistolei până la vârful sistolic precoce, apreciat la nivel de componentă sistolică a anvelopei Doppler, evaluată la nivel de artere renale parenchimotoase, segmentare sau interlobare [38].

1.2. Determinantele fiziologice ale hemodinamicii intrarenale.

În anii 1950, când pentru prima dată IRR a fost pus în discuție, denumirea acestuia se baza pe presupunerea că acest parametru derivat din ultrasonografia Doppler ar reflecta rezistența vasculară în arterele renale. Cu toate acestea, pe parcursul ultimilor ani, această ipoteză inițială a fost treptat respinsă. Cu adevărat, multiple analize teoretice și experiențe în circuite artificiale au demonstrat interacțiunea complexă dintre rezistența și complianța arterială, ce ar putea influența aspectul anvelopei Doppler arterial [39]. De fapt, cu cât este mai înaltă complianța arterială, cu atât mai mult IRR este afectat de rezistența arterială și vice-versa. În studiile experimentale, efectuate pe rinichi de iepure izolați, afectarea complianței vasculare și creșterea presiunii pulsului a rezultat cu augmentarea semnificativă a IRR. Pe de altă parte, IRR s-a redus odată cu creșterea rezistenței vasculare în rinichiul transplantat [40]. În general, aceste constatări sugerează faptul că IRR este rezultatul interacțiunilor complexe dintre un număr de factori, precum presiunea interstițială renală, rezistența vasculară periferică, complianța vasculară și hemodinamica sistemică [32].

Datele oferite de un studiu multicentric extins, efectuat pe un lot mare de adulți cu rinichi morfologic normali, propun date de referință pentru parametrii HIR ajustate la vârstă și sex. Acesta demonstrează că sexul feminin, vârsta înaintată, tensiunea arterială sistolică și IMC sunt asociate cu valori mai înalte ale IRR și IPR, cel puțin parțial, din cauza caracteristicilor rinichiului în evoluție cu modificările respective ale vaselor mici, IRR fiind asociat cu arterioscleroza și fibroza în studiile ce includeau biopsia renală [41]. O altă explicație ar fi modificările complianței vasculare corelate cu vârsta. Același studiu a demonstrat o corelație pozitivă a IRR cu tensiunea arterială sistolică și o corelație negativă cu tensiunea arterială diastolică. Aceste date subliniază importanța presiunii pulsului ca determinantă a IRR și IPR. Presiunea pulsului este un parametru surogat al rigidității arteriale sistemice, ce crește odată cu vârsta [42]. Totuși, a fost observat un efect independent de vârstă al TA chiar și la subiecții fără HTA. Aceste constatări susțin ipoteza că complianța vasculară afectează IRR mai mult decât rezistența vasculară. Mai mulți autori utilizează valoarea $>0,70$, ca valoare prag pentru IRR [43, 44, 45]. Alți autori propun valori-prag diferite față de cele deja cunoscute pentru IRR, de exemplu, unele valori adaptate pentru pacienții non-diabetici, fără HTA și fără BRC ce ar depăși percentila 99 a valorilor de referință, luând în considerare rezultatele unor studii populaționale multicentrice [32, 46]. Unele studii subliniază impactul alurii ventriculare asupra valorilor HIR. La creșterea frecvenței contracțiilor cardiace, IRR are valori mai reduse din cauza velocităților telediastolice înregistrate [47]. Aceste observații marchează importanța aprecierii precaute a HIR în prezența ritmului sau alurii ventriculare modificate. Cu toate că unele studii mici nu au identificat diferențe de sex pentru IRR și IPR, unele

studii mai mari au demonstrat faptul că femeile înregistrează valori mai înalte ale IRR ajustat la alți factori. La moment nu există o explicație satisfăcătoare pentru această observație, cu toate că diferențele hormonale ar putea avea un rol important [48].

Vârsta este un determinant bine cunoscut al IRR, iar unele studii au fost axate pe studierea specifică a interrelației IRR cu vârsta [31, 49]. Cu toate acestea, doar câteva studii mici au oferit valori de referință continue pentru populația sănătoasă în conformitate cu vârsta, dar acești subiecți nu au fost randomizați la selecție, iar studiile nu erau populaționale. De asemenea a fost demonstrat că corelația IRR cu vârsta este una non-lineară, cu o creștere bruscă după 40 de ani. Această dependență de vârstă probabil nu era valabilă după stratificarea conform sexului [50]. Pentru BRC a fost stabilită o asocieră pozitivă cu IRR doar în cazul când RFG a fost dihotomizată la <60 sau ≥ 60 mL/min/1,73 m² pentru toți adulții, iar la stratificarea conform vârstei, această asocieră fiind valabilă doar pentru bărbați. Aceste constatări subliniază importanța considerării prezenței eventualelor anomalii renale înainte de interpretarea valorilor IRR.

IRR a fost identificat ca un factor prognostic important non-invaziv pentru identificarea AAOȚ și riscului deteriorării funcției renale la pacienții cu DZ, HTA sau BRC [49, 51]. Pentru interpretarea corectă a HIR este important de a cunoaște factorii asociați acesteia. S-a încercat identificarea determinantelor-cheie ale IRR în studii mari selectate din populația generală, iar natura cross-secțională a studiilor efectuate a limitat eventualele interferențe cauzale. Dimensiunile efectului descoperit pentru factorii asociați cu HIR au fost destul de reduse, fapt ce ar putea fi considerat ne semnificativ clinic. Totuși, aceste rezultate nu anulează aceste efecte din punct de vedere epidemiologic. De exemplu, modificările minore ale TA (2-3 mmHg) ar putea avea efecte substanțiale asupra prognosticului CV la nivel populațional [52].

Un studiu realizat de Lupușoru și coaut. [53], a cercetat variabilitatea IRR la pacientul hipertensiv prin intermediul unui studiu clinic prospectiv deschis ce a inclus 279 hipertensivi vârstnici (de peste 65 de ani). Astfel a fost efectuat studiul particularităților microvascularizației renale și a hemodinamicii renale la vârstnici, dat fiind că parametrii HIR oferiți de ultrasonografia Doppler, și în special IRR, se corelează cu afecțiunile tubulointerstițiale și leziunile vasculare, facilitând evaluarea prognosticului afectării CV la acest grup de pacienți. Analizând caracteristicile paraclinice și valorile tensionale ale subiecților incluși în studiu, s-a constatat că pacienții cu funcție renală alterată au fost mai frecvent dislipidemici, au avut acidul uric, IRR și valorile tensionale mai înalte. Și în acest studiu valorile medii ale IRR în lotul cu BRC au fost semnificativ mai înalte decât în lotul cu funcție renală normală, traducând alterarea hemodinamicii renale chiar și la pacientul cu grade mici de insuficiență renală cronică. În plus, valorile considerabil mai mari ale colesterolului și trigliceridelor în rândul pacienților cu boală renală cronică și implicit cu indici

de rezistență renală impunător mai mari, pot trăda modificări aterosclerotice încă subclinice, cu un impact important asupra microvascularizației renale [54].

Deși se pare că IRR este influențat de o multitudine de factori fiziologici, cum ar fi complianța vasculară, presiunea pulsului, alura ventriculară, vârsta și fluxul sanguin renal, precum și de factori patologici, printre care presiunea interstițială, presiunea ureterală și intraabdominală, totuși coroborarea datelor obținute în urma măsurării acestui indice cu alți parametri biohumorali aduce date prețioase privind hemodinamica renală a pacientului hipertensiv cu o eventuală apreciere a evoluției în timp a funcției renale și a răspunsului la tratamentul antihipertensiv [45, 55].

În ultimul timp, se acumulează tot mai multe date conform cărora creșterea valorilor IRR nu reflectă doar modificările perfuziei renale, dar are o corelație strânsă cu hemodinamica sistemică și cu prezența aterosclerozei subclinice, deci poate furniza informații utile despre prognosticul pacienților cu patologie CV. În baza acestor date determinarea IRR este utilizată în evaluarea și managementul pacienților cu factori de risc CV [41].

Există, de asemenea, și studii care încearcă să găsească aplicabilitate determinării HIR la pacienții normotensivi cu părinți hipertensivi în detectarea precoce a alterării hemodinamicii renale, despre care se consideră că ar fi o abatere moștenită cu o predispunere la dezvoltarea ulterioară a HTA [51].

Aceste date au condus la ideea propunerii unui nou biomarker, care prin integrarea volumului renal și a IRR determinați prin ultrasonografie ar putea fi un indicator mai eficient în identificarea aterosclerozei renale și sistemice în comparație cu IRR ca parametru independent [56,57].

Raportul volum renal la IRR s-a dovedit a fi drept predictor al debutului DZ la pacienții cu HTA, constatare care susține bine cunoscuta verigă patogenetică între disfuncția renală și insulinorezistență [31].

1.3. Hemodinamica intrarenală – implicații clinice în evaluarea pacientului cu patologie cardiovasculară

În ultimii ani se acordă o atenție deosebită markerilor AAOȚ, deoarece aceasta oferă o predicție justă a riscului CV global [41]. Ultrasonografia Doppler renală permite evaluarea non-invazivă a HIR pe lângă informația anatomică oferită. Undele înregistrate de ultrasonografia Doppler au fost utilizate pe larg pentru evaluarea disfuncției renale [28].

Parametrii HIR au o utilitate majoră ca predictor ai progresiei disfuncției renale și viabilității reduse a allograftului renal după transplantul renal [58]. Cu toate acestea, nici estimarea exactă a

fluxului sanguin regional renal, nici nivelul presiunilor sanguine regionale nu pot fi realizate prin tehnica Doppler renal. A fost demonstrată influența asupra HIR a mai multor factori, precum parametrii hemodinamici sistemici, rezistența și complianța vasculară periferică, frecvența contracțiilor cardiace și presiunea renală interstițială [59].

Pe parcursul ultimilor ani IRR a fost intens studiat pentru obținerea înțelegerii substraturilor diagnostice și prognostice ale unei game largi de condiții clinic renale, precum evaluarea rejetului de transplant renal, detectarea și managementul stenozei de artere renale la pacienții hipertensivi, evaluarea progresiei BRC, identificarea și predicția eventualelor evenimente adverse CV la pacienții în stare critică [60, 61]. Cu toate că inițial IRR a fost considerat doar reflecția proceselor patologice vasculare intrarenale, acest indice este de fapt produsul unei interacțiuni complexe între proprietățile peretelui vascular sistemic și renal și factorii hemodinamici, cu toate că majoritatea acestor factori sunt încă incomplet elucidați.

Această metodă paraclinică abordată multidisciplinar este binevenită în structurarea unui diagnostic precoce al impactului renal al HTA. IRR corelează semnificativ cu AAOȚ. Multiplele studii au demonstrat că determinarea IRR la pacienții cu albuminurie ușoară este foarte utilă pentru screening-ul pacienților cu HTA rezistentă, valorile IRR fiind corelate independent cu grosimea intimă-medie la pacienții hipertensivi și la cei cu disglucemie [62]. Aceste rezultate sugerează idee că rezistența vasculară renală evaluată prin intermediul IRR reflectă gradul de încărcătură aterosclerotică generală, iar IRR poate fi un marker util pentru determinarea și cuantificarea afecțiunilor aterosclerotice în conformitate cu factorii de risc precum HTA, DZ, dislipidemia și sindromul metabolic [57]. Valorile IRR nu sunt specifice unei anumite patologii, dar în grupuri selectate de pacienți acestea pot fi folosite ca marker al leziunilor cardio-vasculo-renale și predictor al pierderii rapide a funcției renale și chiar al mortalității generale. În dependență de grupurile de pacienți investigați, IRR este strâns corelat cu markerii AAOȚ la pacienții cu boli CV și DZ (indicele intimă medie, presiunea pulsului, viteza undei pulsului, albuminuria. Conform multiplelor studii, IRR este un instrument util pentru monitorizarea statutului leziunilor de organ țintă, în cadrul HTA, independent de prezența insuficienței renale cronice de grad ușor sau moderat [63]. Deci, în anumite condiții, IRR poate fi considerat ca marker complex al AAOȚ la pacienții hipertensivi. IRR este un marker al afectării aterosclerotice și hipertensive de organ țintă, atât la nivel renal cât și sistemic, fiind un predictor al prognosticului CV și renal și având implicații terapeutice în managementul pacienților hipertensivi [31].

Schișarea determinantelor cunoscute și identificarea unor determinative încă neidentificate ale IRR pentru limpezirea adevăratei identități a IRR și evidențierea potențialelor valori diagnostice și prognostice ale acestuia în patologia CV și renală reprezintă o provocare importantă.

Conform rezultatelor prezentate de Cauwenberghs și coaut. [44], IRR este rezultatul unor interacțiuni complexe între proprietățile pereților vasculari renali, proprietățile vasculare sistemice și factorii hemodinamici. Mai mulți parametri antropometrici, precum înălțimea, masa corporală s-au dovedit a fi determinanți independenți ai IRR [44].

IRR a fost clasic utilizat pentru evaluarea diagnosticului și prognosticului în cadrul BRC. Cu toate acestea, IRR nu reflectă doar rezistența parenchimului renal, fiind influențat de mulți factori extrarenali, este un potențial indicator al modificărilor morfofuncționale vasculare la diferite subgrupuri populaționale [48]. De asemenea, unele studii [16, 58] au demonstrat că IRR este asociat cu severitatea și durata HTA. Astfel, s-a observat asocierea valorilor IRR cu valorile tensiunii arteriale, durata patologiei și AAOȚ la pacienții hipertensivi cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală în stadiile incipiente [50].

După cum s-a demonstrat ulterior, posibilitățile utilizării ultrasonografiei Doppler renale în diagnosticul leziunilor CV sunt mai mari, decât părea inițial. Într-o meta-analiză publicată de Ennezat și coaut., axată pe un grup de pacienți hipertensivi cu fracția de ejeție păstrată, valori semnificativ mai înalte ale IRR s-au depistat la pacienții cu semne clinice și ecocardiografice de insuficiență cardiacă, chiar și după ajustarea conform funcției renale, tensiunii arteriale și agenților antihipertensivi utilizați [64]. Valorile înalte ale IRR au avut o corelație semnificativă cu insuficiența cardiacă, și au fost predictorii independenți ai unui prognostic nefavorabil la acești pacienți. Bazându-se pe aceste observații, autorii au demonstrat o dependență importantă a IRR de leziunile vasculare induse de insuficiența cardiacă și o valoare predictivă importantă a acestui indice. Cu toate acestea, acest studiu nu este într-atât de surprinzător, deoarece anterior Tedesco și coaut. [65], într-un studiu efectuat pe 566 pacienți hipertensivi, cu funcția renală păstrată, au demonstrat că vârsta, presiunea pulsului, indicele de masă al ventriculului stâng și grosimea peretelui carotidian (indicele intimă-medie), modifică semnificativ și independent valorile IRR. În acest studiu IRR nu a corelat cu funcția renală [65].

1.4. Parametrii hemodinamicii intrarenale și ateroscleroza sistemică

HTA crește de 2-3 ori riscul de accident vascular cerebral, boală coronariană ischemică și boala arterelor periferice, acest risc fiind proporțional cu severitatea HTA. Creșterea grosimii complexului intimă-medie (GIM) la nivel de artere a fost utilizată ca marker surogat al procesului aterosclerotic încă din stadiile precoce. Procesul aterosclerotic debutează aproximativ concomitent în arterele carotide și aortă, efectiv precedând formarea plăcilor în arterele coronariene. Ateroscleroza carotidiană corelează semnificativ cu extinderea aterosclerozei la nivel de artere coronare, sugerând că creșterea GIM nu reflectă doar alterările locale ale arterelor carotide, dar de

asemenea corespunde cu ateroscleroza generalizată. Tehnicile non-invazive, cum este ultrasonografia de rezoluție înaltă, permit cuantificarea combinată a grosimii intimei și mediei vasculare [66].

Conexiunea dintre HIR și afectarea vasculară sistemică este un subiect important de cercetare în special la pacienții hipertensivi, la cei cu disglucemie precum și la cei cu BRC. A fost analizată corelația parametrilor HIR cu indicatorii de ateroscleroză carotidiană, demonstrând o legătură strânsă între IRR și GIM [43,50], care este expresia modificărilor vasculare carotidiene și reflecția aterosclerozei sistemice, evidențiind rolul IRR ca marker al afectării vasculare sistemice. Unele cercetări recent publicate au relevat o asociere importantă între presiunea pulsului ca marker al rigidității vasculare, GIM ca marker al aterosclerozei carotidiene, parametrii HIR și reducerea progresivă a funcției renale [67].

Un studiu realizat pe un lot de 223 pacienți cu HTA netratată și 95 pacienți normotensivi, a notat valori semnificativ mai înalte ale GIM carotidian la pacienții hipertensivi în comparație cu cei normotensivi și o corelație importantă între IRR și GIM [34]. Aceste date sunt în concordanță cu cele prezentate de alți autori cu referire la relația strânsă între HIR și grosimea complexului intimă-medie carotidian la pacienții hipertensivi [36]. Viazzi și coat. [34], au demonstrat un GIM majorat la pacienții cu disfuncție renală ușoară în comparație cu cei cu funcție renală normală și o corelație importantă între IRR și GIM carotidian. Într-un mod similar Tedesco și coat. [50], au scos în evidență valori crescute ale GIM la pacienții hipertensivi cu IRR > 0,70, precum și o asociere pozitivă între acești parametri. În același studiu a fost observată o asociere independentă între IRR și GIM la subiecții sănătoși [50].

Un alt studiu realizat de Geraci și coat. [43], pe un lot de 584 pacienți hipertensivi cu vârsta între 30 și 70 ani, dintre care 280 subiecți cu funcție renală păstrată și 183 subiecți cu BRC, a cercetat corelația dintre ateroscleroza carotidiană, presiunea pulsului și IRR la pacienții hipertensivi cu și fără afectare renală. Acest studiu a relevat faptul că valorile IRR, precum și GIM carotidian, viteza undei pulsului și presiunea pulsului au fost mai înalte la pacienții cu HTA și cu funcție renală alterată. Mai mult decât atât, o corelație semnificativă între IRR, ateroscleroza carotidiană, rigiditatea vasculară și presiunea pulsului a fost înregistrată în întregul lot de cercetare [43].

Un șir de studii populaționale au demonstrat că IRR, GIM carotidian, viteza undei pulsului și presiunea pulsului cresc progresiv odată cu declinul funcției renale. Astfel, în studiile realizate de Hanamura și coat. [68] și Safar și coat. [69] a fost scoasă în evidență asocierea IRR cu GIM și, respectiv, cu severitatea aterosclerozei carotidiene la pacienții hipertensivi, iar Hashimoto și Ito [70], au observat într-un mod similar o corelație independentă univariată între HIR,

ateroscleroza carotidiană, viteza undei pulsului și presiunea pulsului la pacienții cu divers grad de insuficiență renală, această corelație crescând progresiv odată cu avansarea acesteia.

1.5. Indicele de rezistență renal și afectarea asimptomatică de organ țintă în hipertensiunea arterială

În condiții clinice, chiar și atunci când disfuncția renală denotată de creatinina serică sau estimată prin rata filtrării glomerulare (RFG) este numai ușoară, deseori pot fi descoperiți pacienți cu IRR înalt, care solicită tratament pentru bolile BCV [9]. Studiile precedente au relevat faptul că IRR este corelat cu markerii aterosclerozei sistemice precum GIM și viteza undei pulsului. IRR este asociat cu disfuncția diastolică a ventriculului stâng și poate fi un predictor important al prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție păstrată. Aceste rezultate sugerează faptul că rezistența intrarenală poate reflecta gradul aterosclerozei sistemice și AAOȚ. Totuși, rolul HIR ca marker al riscului CV rămâne incert. Un subiect de interes deosebit este studierea corelației dintre parametrii HIR, funcția cardiacă, încărcătura aterosclerotică sistemică și evaluarea utilității HIR ca variabilă în estimarea prognosticului la pacienții cu BCV.

IRR intrarenal este de obicei utilizat ca un indicator ce reflectă rezistența intravasculară și complianța arterelor intrarenale. Aceste alterări vasculare hemodinamice sunt recunoscute ca predecesori ai afectării funcționale renale cuantificate prin intermediul dozării creatininei serice și a RFG și sunt asociate cu gradul deteriorării intrarenale în diverse patologii renale [59].

Datele disponibile demonstrează faptul că corelațiile IRR cu creatinina serică și RFG sunt semnificative, dar nu robuste, în multe dintre cazuri demonstrând IRR înalt, dar creatinina serică scăzută. IRR este considerat drept o reflecție a statutului funcțional renal dincolo de parametrii biochimici clasici precum RFG și creatinina serică. Diverse caracteristici histopatologice asociate cu IRR, inclusiv scleroza glomerulară, edemul, fibroza interstițială, atrofia, infiltrația și arterioscleroza. Dintre acestea arterioscleroza afectează IRR cel mai semnificativ, IRR reflectând afectarea renală rezultantă din arterioscleroza arterelor intrarenale.

În studiul realizat de Komuro și Yokoyama [41], IRR a prezentat o corelație importantă cu vârsta, volumul indexat al atriului stâng, indicele de masă a ventriculului stâng, e' (indice ecocardiografic al disfuncției diastolice de ventricul stâng), E/e' (indice ce reflectă presiunile de umplere a ventriculului stâng), pe lângă parametrii renali funcționali. Alte studii, precum cele realizate de Cauwenberghs N. [44] și Safar M. [71], au demonstrat că IRR este asociat cu AAOȚ, precum hipertrofia de ventricul stâng și disfuncția diastolică a ventriculului stâng.

În contextul HTA primare, valorile crescute ale IRR sunt indicatori ai prezenței AAOȚ extrarenale, precum hipertrofia ventriculară stângă, îngroșarea peretelui carotidian. Într-un studiu

ce a inclus 288 pacienți cu HTA esențială, fiecare deviere standard a amplificării IRR avea o probabilitate cu 47 % mai mare de hipertrofie ventriculară stângă [45]. Un alt studiu recent a scos în evidență o corelație strânsă independentă între IRR și severitatea patologiei aterosclerotice carotidiene, într-o populație de pacienți hipertensivi [43]. S-a înregistrat o creștere treptată a IRR corespunzătoare grupelor severității progresive a aterosclerozei carotidiene. Aceste constatări fortifică conceptul că IRR este marker al modificărilor vasculare sistemice, iar un IRR crescut ar putea fi considerat marker al afectării vasculare aterosclerotice generalizate, dincolo de implicarea rinichilor [49]. În același context, valorile modificate ale IRR în HTA esențială au fost asociate cu valori elevate ale presiunii centrale a pulsului și velocității undei pulsului, indicele ambulator de rigiditate arterială și patternul de non-dipping [31, 70]. IRR variază direct cu rigiditatea arterială sau impedanța [29]. Într-un alt studiu, realizat cu implicarea a 264 pacienți hipertensivi cu sau fără afectarea funcției renale, IRR a fost semnificativ și pozitiv corelat cu rigiditatea arterelor de calibru mare, chiar și după ajustarea pentru multipli factori covariabili. Conform afirmațiilor autorilor, IRR poate înregistra valori crescute chiar și în absența BRC, cu creșterea ulterioară progresivă odată cu deteriorarea funcției renale [72]. Potențialul mecanism patofiziologic ce stă la baza asocierii IRR cu rigiditatea arterială ar putea predispuce circulația renală unei presiuni hemodinamice considerabile, în special în ceea ce ține de presiunea pulsului, rezultând cu valori mai mari ale rezistenței vasculare renale. Mai mult decât atât, a fost sugerată ideea că IRR este expresia fluxului pulsatil renal [70]. Pe de altă parte, pe termen lung IRR ar putea contribui la progresarea rigidității arteriale sistemice, posibil prin disfuncția renală. Veriga patogenetică dintre afectarea macrovasculară și cea microvasculară de asemenea a fost menționată într-un studiu cross-sectional ce a inclus 202 pacienți hipertensivi, în care IRR a fost pozitiv corelat cu viteza undei pulsului, rigiditatea arterială ambulatorie și presiunea pulsului nictimerală, precum și cu încărcătura aterosclerotică și disfuncția endotelială cuantificată prin dimetilarginina serică asimetrică [59].

Aceste constatări sugerează că IRR s-ar putea dovedi util în screening-ul precoce al afectării de organ-țintă cauzate de ateroscleroza sistemică și ar putea servi drept marker pentru identificarea și evaluarea gradului BCV [49].

1.6. Hemodinamica carotidiană în hipertensiunea arterială

Ghidurile actuale pentru managementul pacienților cu HTA recomandă identificarea afectării structurale și funcționale a arterelor mari la pacienții hipertensivi pentru identificarea populației cu AAOȚ și risc pentru evenimente CV.GIM, indicele gleznă-braț (IGB) și viteza undei pulsului sunt tehnicile recomandate cu eficiență demonstrată. Cu toate acestea, încă nu există

o metodologie de identificare a rigidității vasculare prin rezultatele ultrasonografiei Doppler [73]. Întrucât ultrasonografia Doppler este disponibilă în majoritatea instituțiilor cu profil CV și radiologic, ar fi ideal de a cuantifica riscul CV la pacienții cu HTA utilizând o metodă practică bazată pe ultrasonografia Doppler, ce nu consumă mult timp în cadrul activității clinice cotidiene. Pe de altă parte, utilizarea tehnicilor automatizate de calculare a parametrilor Doppler oferă determinarea obiectivă a modificărilor anvelopelor ultrasonografice induse de rigiditatea arterială, prin eliminarea factorului uman în calcularea acestor variabile. Parametrii hemodinamicii carotidiene se calculează prin formule identice celor utilizate în alte regiuni ale patului vascular arterial. Printre parametri calculați cei mai importanți sunt indicii de rezistență carotidian (IRC) și indicii de pulsilitate carotidian (IPC). Acești exponenți calculați prin formule speciale sunt niște parametri hemodinamici și nu morfologici, ce pot fi lesne determinați prin ultrasonografia Doppler [74].

Valorile respective reflectă rezistența la fluxul sanguin distal de locul măsurării. Mai multe studii au analizat corelația IRR identificat la nivel de artere intrarenale cu AAOȚ, în special hipertrofia de ventricul stâng și ateroscleroza carotidiană și funcția renală. Cu toate acestea există mai puține studii care au cercetat IRC la pacienții hipertensivi, cu toate că aceste vase sunt mai accesibile pentru examinarea ultrasonografică decât arterele renale. Unele studii au demonstrat asocierea IRC cu factorii de risc CV (DZ, HTA) [75]. Un studiu important realizat de Morillas P. și coaut. [73] a cercetat concordanța IR în artera carotidă comună (ca indicator al rezistenței vasculare) și AAOȚ (hipertrofia de ventricul stâng, microalbuminuria și modificările vasculare extracardiace – GIM și IGB la pacienții cu HTA. Acest studiu a demonstrat pentru prima dată faptul că augmentarea IRC este asociată cu AAOȚ precoce, și anume cu hipertrofia de ventricul stâng la pacienții cu HTA esențială. Mai mult decât atât, IRC corelează cu alți factori hemodinamici CV ca TA și vârsta. Aceste fenomene nu au fost demonstrate anterior pentru arterele carotide comune la pacienții hipertensivi, în antiteză cu hemodinamica la nivel de artere renale, unde există câteva date consistente ce se referă la interdependența între IRR, vârstă, factorii de risc și patologii CV. IR este calculat din oscilațiile velocităților fluxului sanguin în artere pe parcursul fazelor ciclului cardiac. Valorile crescute ale IR sunt asociate cu o diferență importantă de viteze între faza sistolică și diastolică. Aceste diferențe de viteză reflectă rezistența în aval, care cel puțin parțial depinde de gradul rigidității arteriale periferice.

În pofida accesibilității arterelor carotide IRC nu a fost studiat comprehensiv. Frauchiger și coaut. [76], au raportat faptul că atunci când IR este măsurat în artera carotidă internă, acesta demonstrează o concordanță semnificativă cu GIM, cu severitatea aterosclerozei, precum și cu

capacitatea de a distinge între pacienții cu risc redus și cei cu risc înalt, relevând că IR poate fi identificat ca un marker surogat al aterosclerozei generalizate, complementar GIM.

Pe de altă parte, studiul menționat anterior realizat de Morillas P. și coaut. [73] nu a identificat această asociere între GIM și IRC, fenomen justificat de mai multe motive. În acest studiu autorii nu au exclus pacienții cu fibrilație atrială sau stenoza carotidiană, factori ce pot interacționa cu parametrii Doppler, și lipsa analizei multivariate ajustate pentru alte sedii ale AAOȚ, precum microalbuminuria sau hipertrofia de ventricul stâng. În plus, calcularea IR a fost determinată la nivel de arteră carotidă comună (artera asociată cu hipertrofia vasculară) în unele studii, și la nivel de arteră carotidă internă (artera corelată cu ateroscleroza) în altele [73].

Aceste circumstanțe ne permit să deducem că determinarea IR în artera carotidă comună este în mare parte corelată cu factori hemodinamici ca tensiunea arterială sistolică și cea diastolică și respectiv cu parametrii mai specifici ai AAOȚ, ce rezultă din elevarea TA, bunăoară hipertrofia de ventricul stâng [77]. Aceste asocieri sugerează eventuala influență a vasoconstricției funcționale secundare severității statutului hipertensiv asupra parametrilor hemodinamicii carotidiene. Evaluarea IR carotidian ar putea oferi o acuratețe înaltă în determinarea riscului CV global [78].

Perumal și coaut. [74], au cuantificat IRC la pacienții cu DZ tip 2, raportând utilitatea acestui parametru, precum și a GIM în estimarea riscului evenimentelor CV, precum și a încărcăturii aterosclerotice sistemice. În această cercetare IRC identificat la nivel de arteră carotidă comună avea valori semnificativ mai înalte la pacienții diabetici. Valorile crescute ale IRC ar putea fi datorate stresului oxidativ [79]. Dereglările metabolice, de exemplu hiperglicemia, dislipidemia și rezistența la insulină înregistrate în DZ provoacă accentuarea stresului oxidativ, activarea proteinkinazelor și acumularea produselor finale ale glicării. În aceeași cercetare s-a notat o corelație pozitivă a HOMA-IR cu IRC și GIM, care ar fi condiționate de scăderea sensibilității la insulină ca verigă patofiziologică fundamentală de conexiune între dereglările metabolice și cele hemodinamice, care ar rezulta în modificări aterosclerotice accelerate. Hiperglicemia cronică și rezistența la insulină induc stresul oxidativ, apoptoza și răspunsul inflamator și, respectiv, rigiditatea arterială [80]. Drept consecință, TAS este augmentată de reflexia undei precoce datorată circulației rapide a undei pulsului, rezultând în creșterea tensiunii parietale circumferențiale. Rigiditatea arterială condiționată de afectarea aterosclerotică a demonstrat o asociere semnificativă cu vitezele diastolice reduse în diastolă, reflectate de creșterea IR [15]. Forțele de frecare exercitate de fluxul sanguin asupra suprafeței endoteliale a peretelui vascular au fost descrise drept factori locali cardinali cauzanți ai leziunilor endoteliale [81].

Bai și coaut. [82], au depistat indici de rezistență mai înalți la nivel de artere carotide la pacienții după accident vascular cerebral în comparație cu grupul de control. Totuși, mecanismele

de bază încă nu au fost elucidate și sunt necesare studii suplimentare pentru a obține o viziune complexă. Autorii au observat că velocitățile telediastolice reduse în artera carotidă comună, marker potențial al rezistenței intracraniene, au prezis eventuale accidente vasculare cerebrale.

Un alt studiu a demonstrat valori important elevate ale IR și GIM la pacienții ce au suportat un accident vascular cerebral, HTA, DZ și fumatul având o asociere importantă cu accidentul vascular cerebral. Aceste patologii au un efect semnificativ asupra hemodinamicii la nivel de artere carotide și riscului de dezvoltare a bolii aterosclerotice [75, 83].

Un studiu recent axat pe analiza factorilor, prin intermediul cărora obezitatea *per se* ar putea provoca afectarea vasculară arterială, a vizat identificarea markerilor ultrasonografici ai disfuncției vasculare corelate cu obezitatea la tinerii supraponderali. În această cercetare, IP și IR carotidiene erau semnificativ mai înalte la pacienții obezi de gen masculin în comparație cu lotul de control normoponderali. Rezultatele acestui studiu sugerau că complianța vasculară redusă și creșterea rezistenței vasculare sunt caracteristicile tinerilor obezi, normotensivi, independent și suplimentar la factorii de risc. Deoarece modificările proprietăților parietale vasculare sunt încă incipiente la tinerii cu obezitate, sunt necesare studii suplimentare care să demonstreze impactul intervențiilor precoce pentru ameliorarea funcției vasculare [84].

De asemenea, a fost raportată asocierea între IRC și boala cardiacă ischemică (scorul Framingham) la pacienții cu HTA esențială, comparabilă cu bine cunoscuta corelație dintre evenimentele CV și GIM carotidian [66]. În plus, IR determinat la nivel de artera carotidă comună a fost asociat cu markerii inflamatori, interleukina-6 și proteina C reactivă cu sensibilitate înaltă la pacienții cu HTA. Aceste rezultate sugerează că dereglările hemodinamice carotidiene sunt markeri utili ai aterosclerozei ca patologie inflamatorie [14, 73].

Cu toate că este binecunoscut faptul că ateroscleroza reduce distensibilitatea arterelor carotide, evaluarea acestui parametru de rutină este destul de dificilă. În contrast, IR este lesne determinat prin ultrasonografia Doppler, practic reflectând rezistența vasculară care, la rândul său, depinde de distensibilitatea vaselor sanguine [85]. Astfel GIM și IR sunt complementare în evaluarea aterosclerozei patului vascular. În conformitate cu mai multe studii, GIM în calitate de parametru morfologic și IR ca parametru hemodinamic reprezintă markeri surogat ai aterosclerozei [86]. Cu toate acestea, încă sunt insuficiente studii care ar compara utilitatea acestor parametri în evaluarea aterosclerozei sistemice la pacienții hipertensivi în prezența disglucemiei sau în absența acesteia [66].

Identificarea precoce a aterosclerozei prin utilizarea acestor parametri ar subtiliza încorporarea precoce a modificărilor stilului de viață la acești pacienți, ceea ce, cu siguranță, ar servi la reducerea mortalității CV [43].

1.7. Hemodinamica intrarenală la pacienții cu disglucemie

DZ rămâne una dintre cauzele principale ale insuficienței renale la nivel mondial. Nefropatia diabetică începe cu o perioadă de hiperfiltrare glomerulară și hipertensiune intraglomerulară. Ulterior se dezvoltă leziunea glomerulară cu eventuala pierdere a capacității de filtrare, rezultând în azotemie, proces ce este precipitat de coexistența frecventă a HTA [24].

La o cotă parte importantă de pacienți, DZ tip 2 se prezintă cu microalbuminurie și nefropatie precoce după stabilirea diagnosticului, deoarece DZ este de obicei prezent mulți ani înainte de stabilirea diagnosticului, precum și pentru că albuminuria poate fi mai puțin specifică nefropatiei diabetice, după cum a fost demonstrat în studiile bioptice [87]. Fără careva intervenții specifice, de la 20 % la 40 % din pacienții cu DZ tip 2 progresează la nefropatie manifestă. Studiile recente au demonstrat că tratamentul medicamentos instituit în fazele precoce, respectiv până la instalarea proteinuriei, ar putea preveni sau cel puțin amâna debutul nefropatiei [88].

HTA în cadrul DZ tip 2 poate fi asociată cu nefropatia diabetică prezentă în substrat, coexistentă cu HTA sau alte cauze secundare, cum ar fi patologia vasculară renală. Atât HTA sistolică cât și cea diastolică accelerează considerabil progresia nefropatiei diabetice, iar managementul agresiv al acesteia poate încetini semnificativ reducerea ratei filtrării glomerulare [28, 89].

Excreția heteroclită a albuminei este un semn precoce al afectării glomerulare, eventual cu o progresie lentă de la microalbuminurie (de la 30 la 300 mg/zi) la macroalbuminurie (peste 300 mg/zi), până la sindrom nefrotic franc (mai mult de 3,5 mg/zi). O manifestare frecventă și precoce nefropatiei diabetice este ateroscleroza hialină, caracterizată prin sedimentarea depozitelor hialine în peretele arteriolar [90].

Cuantificarea IRR ar putea fi utilizată drept metodă pentru estimarea severității arteriosclerozei, ca substituție a biopsiei renale invazive. De asemenea, există dovezi ale corelației IRR cu rata declinului creatininei serice. Deci acest indicator este un instrument util în prezicerea deteriorării funcției renale. Buscemi și coat. [91], au demonstrat că IRR și IPR corelează semnificativ cu fluxul plasmatic renal efectiv, rezistența vasculară renală și fracția de filtrare la pacienții cu BRC. Valorile IRR și IPR la pacienții cu nefropatie diabetică au fost mai mari în comparație cu pacienții cu alte patologii renale, precum și la subiecții din grupurile de control. Aceste fenomene au fost echivoc valabile pentru ambii indici determinați atât la nivel de artere interlobare, precum și pentru parametrii respectivi determinați la nivel de artere renale principale [92]. Unii autori au asociat acești parametri Doppler la pacienții diabetici cu rezistența vasculară renală și cu alterarea patului vascular renal (nefroscleroza) (39,58). Totuși, alții corelează indicatorii respectivi cu alterările la nivel de pat vascular arterial sistemic.

Într-un mod curios, Solini și coaut. [90], au raportat interconexiunea rezistenței renale cu vârsta, durată DZ, TAS și TAD la pacienții cu nefropatie diabetică. Aceste date sugerează reflectarea în indicii HIR a afectării vasculare sistemice la pacienții diabetici. Există dovezi tot mai elocvente privind impactul indicatorilor HIR ca markeri prognostici pentru pacienți cu HTA, DZ și pentru cei cu BRC [74]. Valoarea diagnostică a acestor parametri în managementul pacienților supuși transplantului renal este unanim recunoscută. Pacienții cu BRC și parametri HIR elevați au etalat o deteriorare mai rapidă a funcției renale [24, 93].

Conform rezultatelor unor cercetări IRR a manifestat o asociere majoră cu caracteristicile nefropatiei diabetice, precum și cu progresarea acesteia în timp, independent de albuminurie, iar într-o altă analiză multivariată IRR a fost raportat ca predictor independent al declinului funcției renale [94]. Un IRR crescut reflectă procesul de fibroză renală, rezultând o reducere a suprafeței vaselor parenchimatose renale cu o creștere consecventă a rezistenței vasculare intrarenale [93]. Mai mult decât atât, măsurătorile seriate ale volumelor renale ar putea fi importante în evaluarea pacienților cu patologie renală, deoarece modificările dimensiunilor rinichilor ar putea indica o deteriorare ireversibilă a acestora. Câteva studii experimentale au raportat creșterea dimensiunilor renale ca precursor al hiperfuncției renale în fazele precoce după instalarea diabetului experimental [51].

Cu toate că creșterea masei renale a fost bine descrisă în modele animale, modificările volumului renal după debutul clinic al DZ la subiecții umani, precum și relația acestor modificări cu IRR încă nu au fost studiate pe larg. Un studiu realizat de Mancini și coaut. [93], a evaluat volumul renal și modificările hemodinamice intrarenale cu ajutorul ultrasonografiei în scară gri și Doppler la pacienții diabetici fără stenoze de artere renale în comparație cu pacienții non-diabetici. Volumul renal la pacienții diabetici a fost semnificativ mai înalt față de pacienții non-diabetici. Volumul renal corectat la suprafața corporală (indicele ariei renale) fiind crescut cu 26 % la pacienții diabetici. Creșterea IRR în grupul pacienților diabetici a fost dependentă nu de vârsta cronologică, dar de durata diabetului. Aceste constatări ar putea indica o alterare vasculară specifică maladiei.

Cât de mult contribuie cele 3 paturi vasculare (vasele preglomerulare, capilarele glomerulare și vasele postglomerulare) la creșterea valorilor IRR încă este neclar [36]. La pacienții diabetici patologia arterelor renale este mai frecvent localizată la nivelul vaselor intrarenale în comparație cu arterele renale principale și există o posibilitate înaltă că pe parcursul stadiului prealbuminuric foarte precoce acești pacienți suferă o vasoconstricție mai pronunțată chiar și în absența nefropatiei manifeste [29].

Într-un alt studiu realizat de Liu și coaut. [95], au fost relatate valori semnificativ crescute ale IRR la pacienții cu complicații microvasculare, inclusiv nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și neuropatia senzorială, precum și la pacienții cu complicații macrovasculare în comparație cu cei fără aceste complicații. După o analiză logistică multivariată cu IRR drept variabilă categorică, $IRR \geq 0,75$ a avut o asocierie mai importantă cu complicațiile microvasculare (retinopatia, nefropatia, neuropatia diabetică) decât valorile de referință ale $IRR < 0,7$.

IRR reflectă rezistența fluxului vascular în arterele de calibrul mic, arteriole și capilare din parenchimul renal [37]. Mecanismele ce reprezintă substratul principal al creșterii IRR nu sunt încă pe deplin elucidate [48]. Procesul de stigmatizare nespecifică este caracterizat prin fibroză interstițială, pierderea capilarelor și glomerulelor ce pot duce la reducerea numărului vaselor intrarenale, a ariei efective de filtrare și eventual la creșterea rezistenței vaselor parenchimotoase [24]. Pe lângă glomerulopatia diabetică, frecvent pot coexista leziunile arteriosclerotice și tubulo-interstițiale, care contribuie la creșterea rezistenței intrarenale. DZ este un FR important pentru dezvoltarea arteriosclerozei, care este sistemică, în mare parte, și poate afecta arterele de diferite dimensiuni. Cu toate acestea, răspândirea și severitatea procesului variază la arterele de diferit calibrul [84, 65]. Aceste mecanisme ar putea justifica parțial diversele asocieri ale parametrilor hemodinamicii intrarenale cu complicațiile microvasculare și pentru cele macrovasculare, desigur fiind necesare studii ulterioare extensive pentru studierea acestor fenomene. Pe lângă indicarea directă la perturbările fluxului microvascular renal, IRR ar putea reflecta afectarea fluxului sanguin la nivelul mai multor teritorii de vascularizare, în special în retină și terminații nervoase [28]. În această privință, dereglările microvasculare determinate la examinarea retinei, au fost asociate cu manifestările clinice și subclinice ale patologiei CV, precum și afectarea perfuziei miocardice după procedurile de revascularizare miocardică [96]. În general, asocierile strânse dintre HIR și complicațiile microvasculare subliniază importanța vasculopatiei generalizate în DZ. De fapt, IRR păstrează asocieria cu aceste complicații chiar și după controlul FR convenționali, sugerând astfel că alte cauze sau mediatori necuantificați (de ex. stresul oxidativ și inflamația) ar avea o contribuție importantă pentru aceste asocieri. Există o conexiune strânsă între markerii inflamației (inclusiv interleukina-6 și factorul de necroză tumorală alfa), inflamația fiind conexiunea între DZ, complicațiile vasculare și HIR. Prin utilizarea parametrilor HIR, am avea eventuala capacitate de identificare a subiecților cu risc înalt, care necesită o terapie mai intensă [91, 95].

1.8. Conexiuni speciale în contextul patologiilor cardiovasculare: hemodinamica intrarenală, microcirculația și macrocirculația

Rigiditatea arterială este considerată un biomarker important în evaluarea riscului CV și detectarea afectării vasculare în stadiile incipiente. Numeroase studii au demonstrat acest parametru ca un predictor independent al mortalității și morbidității CV la pacienții cu HTA, DZ și insuficiență renală. Cuantificarea acestuia, la un loc cu determinarea GIM și a IGB, facilitează stratificarea riscului, definind leziunile macrovasculare cu o precizie mai înaltă. Este cunoscut faptul că leziunile vaselor mici au impact similar asupra morbidității și mortalității, în special datorită afectării patului vascular cerebral și renal, care sunt deosebit de susceptibile la creșterea fluxului pulsatil. În această privință, afectarea retinei, prezența neuropatiei și nefropatiei diabetice sunt considerate markeri ai patologiei microvasculare și sunt factori independenți pentru morbiditate și deces [59].

O evaluare mai specifică a afectării microvasculare poate fi realizată prin determinarea indirectă a circulației intrarenale prin studiul fluxului arterial. Parametrii HIR determinați prin ultrasonografia Doppler, ar putea oferi o informație utilă pentru evaluarea impedanței și rezistenței vasculare renale și, respectiv, a leziunilor arteriolare. De fapt, corelația dintre IRR și AAOȚ, precum hipertrofia de VS și microalbuminuria a fost demonstrată la pacienții hipertensivi [41, 95]. La pacienții cu BRC, IRR poate fi util în determinarea gradului afectării renale, complementând măsurarea RFG și proteinuriei, ca predictorii ai prognosticului renal pe termen mediu și îndelungat [48, 95].

Analiza circulației microvasculare și macrovasculare este esențială pentru detectarea eficientă a afectării vasculare și reprezintă un interes deosebit pentru prevenția primară și secundară a bolilor CV, precum și pentru identificarea strategiei optime de tratament. Este extrem de importantă și utilă aprecierea relației între parametrii HIR și markerii leziunilor macrovasculare, precum hipertrofia ventriculului stâng, aprecierea GIM, a IGB, precum și estimarea impactului modificărilor indicilor HIR asupra afectării microvasculare atât în HTA cât și la pacienții cu disglucemie [97].

În domeniul riscului CV, IRR crescut ca unitate de măsură a tonusului microvascular sporit este concordant cu gradul afectării renale condiționate de valorile tensionale înalte, definit ca nefroscleroza hipertensivă. În diverse studii au fost descrise asocieri semnificative între IRR și factorii de risc CV, precum hipertrofia ventriculară stângă și ateromatoza carotidiană [32, 43]. Aceleași interrelații strânse au fost observate și între indicatorii HIR și rigiditatea vasculară măsurată ca viteza undei pulsului și presiunea centrală a pulsului [98].

Aceste asocieri accentuează conexiunea strânsă dintre vasele de calibru mare și vasele mici, în așa mod încât creșterea rezistenței intravasculare ar avea nu doar o potențială relație cu patologia intrinsecă renală, dar ar putea reprezenta o adaptare fiziologică la creșterea fluxului și/sau a pulsilității derivate din aorta rigidă și TA înaltă. În acest caz o creștere a IRR ar putea fi un marker dinamic al unei probleme vasculare sistemice. Cu alte cuvinte, interacțiunile dintre nivelul afectării macrovasculare și nivelul afectării microvasculare ar sugera o integrare dinamică a funcțiilor renale și aortice. Într-un mod similar cu cel prin care funcția cardiacă este înlănțuită cu rigiditatea aortică sau funcția cardiacă și cea renală condiționate reciproc în sindromul cardiorenal, HIR reflectă natura vasculară a acestui organ și corelația strânsă a acestuia cu circulația sistemică.

În acest context, un studiu realizat de Calabria și coaut. [59] ce a inclus 202 pacienți hipertensivi și 16 subiecți sănătoși (grupul de control), au fost determinați mai mulți parametri, inclusiv IRR, parametrii rigidității arteriale și încărcătura aterosclerotică. Cercetarea a raportat valori ale IRR semnificativ mai înalte la pacienții cu DZ și BRC, precum și o corelație pozitivă între acest parametru și vârsta, creatinina serică și albuminuria. Interconexiuni pozitive au fost demonstrate între parametrii rigidității arteriale, încărcătura aterosclerotică și disfuncția endotelială, astfel ieșind la iveală o asociere semnificativă independentă între HIR și rigiditatea vasculară. Acestea la un loc cu încărcătura aterosclerotică și disfuncția endotelială sugerează relația fiziopatologică dintre afectarea macrovasculară și microvasculară. Acest studiu a demonstrat că atât la pacienții cu patologie renală, cât și la cei doar cu TA înaltă, există o asociere clară între HIR și rigiditatea arterială, independent de metoda angajată pentru identificarea acesteia. Această asociere independentă de nivelul funcției renale, demonstrând faptul că în timp ce afectarea renală în sine este un factor care are un impact asupra rezistenței intrarenale, iar statutul sistemului circulator al pacientului este și mai important. Acest studiu ne permite să presupunem că valorile IRR <0.69 sunt predictive cu o sensibilitate înaltă pentru rigiditatea arterială nepatologică, și în acest context, această valoare poate fi considerată valoare-prag pentru diferențierea rezistenței vasculare normale de cea înaltă. Alte studii au propus o valoare limită de la 0,7 la 0,8, dar mai degrabă cu privire la funcția renală, nu și ca parametru pentru riscul CV asociat [60].

1.9. Hemodinamica intrarenală în insuficiența cardiacă

Rolul variabilelor HIR este studiat tot mai extensiv pe parcursul ultimilor ani. Însă rolul HIR la pacienții cu insuficiență cardiacă este încă incomplet elucidat. Astfel, un studiu realizat de Noriko Ida și coaut. [99], a inclus 224 pacienți cu insuficiență cardiacă, dintre care 151 pacienții au fost incluși în studiu pe parcursul spitalizării. Subiecții studiului au fost supravegheați pe parcursul

unui an în scopul evaluării asocierilor parametrilor HIR cu prognosticul CV. Obiectivele primare au fost estimarea mortalității cauzate de patologia CV, precum și spitalizările neplanificate pentru insuficiența cardiacă. Acest studiu a furnizat date însemnate cu privire la importanța parametrilor hemodinamicii intrarenale în insuficiența cardiacă, prezentând o asociere notabilă a presiunilor din atriu drept cu parametrii hemodinamici venoși mai curând decât cu IRR. Plus la toate, patternul fluxului venos renal a prezentat o interconexiune deosebită cu prognosticul clinic independent de factorii convenționali asociați cu insuficiența cardiacă, inclusiv și presiunile din atriu drept. Astfel s-a ajuns la concluzia că parametrii HIR ar fi niște markeri utili pentru determinarea congestiei venoase, oferind informații suplimentare pentru stratificarea pacienților vulnerabili cu insuficiență cardiacă.

Un alt studiu realizat de Ennezat și coaut. [64], a raportat valori ale IRR considerabil mai înalte la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată față de pacienții hipertensivi, iar un IRR considerabil crescut a fost asociat cu un prognostic mai puțin favorabil. Ohuchi și coaut. [100], și-au axat studiul pe determinarea IRR la pacienții spitalizați cu boală cardiacă congenitală și istoric de reparație biventriculară. Astfel, în această cercetare pe prim-plan a fost plasată analiza variabilității IRR în diversele tipuri de insuficiență cardiacă. Odată cu fluxul venos intrarenal, presiunea în atriu drept a fost corelată cu valori elevate ale IRR. Autorii, de asemenea, au raportat interconexiuni importante a presiunii venoase centrale cu IRR concomitent cu tensiunea arterială medie și indexul cardiac. Totuși, spre deosebire de fluxul venos intrarenal, IRR nu a fost independent asociat cu prognosticul clinic. Inconsistența acestor conexiuni ar putea fi parțial explicată prin prezența unor condiții primare extrarenale asociate cu patologia CV, care ar putea reduce specificitatea IRR în acest context. Ateroscleroza și nefropatia cauzate de HTA și DZ coexistente cresc rezistența arterială intrarenală și reduc complianța vasculară. Astfel, diverșii factori asociați cu patologiile CV ar putea reduce specificitatea IRR în evaluarea congestiei renale în insuficiența cardiacă [101].

Alterarea curbelor doză-efect în insuficiența cardiacă congestivă este condiționată de o serie de factori renali responsabili de un răspuns redus al nefronilor, cum ar fi reducerea ratei filtrării glomerulare, hipertrofia celulelor tubului contort distal și activarea sistemului adrenergic și sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Mai mult decât, toate aceste mecanisme pot cauza anomalii ale perfuziei renale care ulterior ar putea contribui la răspunsul alterat la diuretice cu o evoluție ulterioară spre rezistența la aceste preparate. În acest context, estimarea perfuziei renale și a rezistențelor arteriale renale ar putea fi utilă clinicienilor pentru o caracterizare optimă a fundalului patofiziologic și necesitatea unor doze mai mari de diuretice [102]. IRR, fiind un parametru ce reflectă afectarea vasculară și parenchimatousă renală, a fost propus recent și ca

instrument eficient pentru depistarea dereglărilor de perfuzie renală și identificarea pacienților predispuși spre progresarea insuficienței cardiace [101].

Un studiu realizat de Iacoviello și coaut. [103], a evaluat asocierea independentă a IRR cu dozele inițiale de diuretice și creșterea acestor doze pe parcursul unui an de administrare a diureticelor la un grup de 250 de pacienți cu insuficiență cardiacă evaluați în condiții de ambulator. Rezultatele acestui studiu au demonstrat o asociere echivocă a IRR cu dozele administrate de diuretice, în special cu necesitatea dozelor mari de diuretice de ansă (furosemid). La o analiza detaliată, valoarea-prag a IRR de 0,71 a demonstrat cea mai bună valoare predictivă pentru necesitatea creșterii dozelor de diuretice de ansă cu o sensibilitate de 79 % și o specificitate de 58 %. Pacienții cu valori mai înalte ale IRR au fost caracterizați prin necesitatea dozelor inițiale mult mai mari ale diureticelor. Mai mult decât atât, într-un mod similar un procentaj mai înalt de pacienți cu doze mai importante de diuretice a fost notat în grupul cu valori elevate ale IRR, valori care ulterior au suferit o creștere semnificativă [103].

IRR este un parametru ce reflectă perturbările perfuziei renale, pe care studiile recente le-au demonstrat independent asociate cu progresia insuficienței cardiace [102]. Într-un mod interesant, cu toate că acest parametru a fost strict asociat cu markerul universal acceptat al disfuncției renale, valoarea sa predictivă a fost incrementală la cea a RFG estimate, deci sugerând abilitatea de a caracteriza mai exact disfuncția renală în cadrul insuficienței cardiace congestive estimate în condiții de ambulator. Informația amplă oferită de HIR este strict dependentă de condițiile patofiziologice ce stau la baza sporirii rezistenței vasculare renale. În primul rând, un IRR mai înalt ar putea reflecta afectarea arterelor renale corelată cu leziunile vasculare și/sau rigiditatea arterială. În al doilea rând, modificările hemodinamice intrarenale condiționate de alterări vasculare și parenchimotoase pot cauza creșterea IRR. În al treilea rând, un IRR înalt ar putea fi cauzat de creșterea presiunii venoase centrale, cea din urmă determinând creșterea presiunilor intra-abdominale și intrarenale. În cele din urmă, activarea neurohumorală ar putea agrava congestia sistemică și contribuie la augmentarea rezistenței intravasculare [104]. Astfel, putem afirma că IRR este un parametru ce reflectă perfuzia renală, care este independent asociată cu necesitatea dozelor mari de diuretice, precum și cu presiunea venoasă centrală, aceste date fiind o potențială platformă pentru investigații ulterioare, țintite spre optimizarea terapiilor ce ar ameliora perfuzia renală, și ca urmare, prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă.

1.10. Hemodinamica intrarenală la pacienții cu boală renală cronică

BRC este cauzată de un șir de FR pentru BCV cum ar fi DZ, HTA, nefritele glomerulare cronice, înaintarea în vârstă și numeroși alți factori. RFG este considerată parametrul cel mai util

pentru screening-ul funcției renale. Cu toate acestea, în general este dificil de a determina patogenia bolii renale cronice și a prezice cu acuratețe prognosticul renal, utilizând doar RFG. Astfel, pentru managementul pacienților cu insuficiență renală, conform patogenezei particulare, fiecărui individ și prevenirea declinului funcției renale, a apărut necesitatea unui nou grup de parametri determinați necondiționat la nivel de parenchim renal, indici care ar evalua atât funcția renală, cât și severitatea aterosclerozei, și ar oglindi atât prognosticul funcției renale, cât și prognosticul CV, într-un mod mai eficient în comparație cu RFG.

Parametrii HIR determinați prin intermediul ultrasonografiei renale ar putea reprezenta o complementare eficientă pentru parametrii deja cunoscuți de evaluare a funcției și prognosticului renal, reprezentând predictorii utili ai progresiei disfuncției renale, iar IRR ar putea oferi informații diagnostice utile pentru un spectru larg de patologii renale [51].

Aceste fenomene au fost scoase în evidență în studiul realizat de Kawai și co. [48], care a inclus 206 pacienți cu BRC de diferit grad. Autorii studiului au raportat că pacienții cu RFG mai redusă aveau valori mai înalte ale IRR și, respectiv, că IRR a reprezentat în mod direct funcția renală după cum a fost menționat și în alte studii precedente [43, 105]. Mai mult decât atât, IRR a fost semnificativ corelat cu presiunea pulsului și TAD. Odată cu înaintarea în vârstă sau la progresarea bolii aterosclerotice, peretele arterial devine mai rigid și elasticitatea acestuia se reduce, astfel TAD se micșorează, iar presiunea pulsului crește. Creșterea presiunii pulsului este considerată drept o dovadă a afectării vasculare și, respectiv, un parametru cu risc crescut pentru ateroscleroză. Mai multe studii au relatat o asociere importantă a presiunii pulsului cu hipertrofia ventriculară și evenimentele adverse CV, precum și asocierea presiunii pulsului elevate și a TAD reduse cu rezistența vasculară renală la pacienții cu boală renală cronică [51, 106]. În unele studii a fost observată corelația pozitivă importantă a TAS cu IRR [32, 43], pe când alte studii nu au raportat astfel de corelații [48,65], deoarece o mare parte din pacienții incluși în studiile respective erau supuși tratamentului medicamentos, în special cu preparate antihipertensive, aplicat pacienților cu diferit grad de BRC.

Cele patru grupuri clinice clasificate conform reducerii nocturne a TAS (extreme-dipper, dipper, non-dipper și riser) nu au demonstrat o diferență sesizabilă a IRR din motive similare. Elevarea valorilor IRR este considerată ca fiind corelată cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) sistemic sau renal, iar inhibitorii SRAA au redus IRR în nefropatia diabetică și nefroscleroza hipertensivă, manifestând un efect renoprotector.

BRC este un factor de risc pentru insuficiența renală terminală și patologiiile CV. Depistarea precoce și managementul oportun sunt esențiale pentru asistența medicală acordată

pacienților cu boala cronică renală, încetinirea progresiei acesteia și reducerea morbidității și mortalității asociate.

Deși studiile precedente au demonstrat relevanța IRR în prezicerea progresiei disfuncției și prognosticului pacienților cu BRC, utilitatea acestuia nu a fost studiată îndeajuns la această categorie de pacienți. Astfel într-un studiu cross-secțional realizat pe un lot de 100 de pacienți cu BRC în stadiile 4 și 5 și, respectiv, cu RFG mai joasă de 30 ml/min/1,73 m, a fost demonstrată o asociere statistic semnificativă între RFG și IRR [104]. În studiul respectiv, autorii de asemenea au observat interconexiunea semnificativă a IRR cu vârsta, TAS și nivelurile de hemoglobină.

Aceste momente au fost subliniate de Hanamura și coat. [68], care au demonstrat creșterea IRR odată cu avansarea bolii renale, demonstrând corelații ale IRR cu RFG și scorurile histologice de leziunile renale. Aceiași autori au constatat că IRR crescut, proteinuria și RFG au fost FR independenți ai progresiei BRC. Similar Sugiura și coat. [107], au depistat o interconexiune certă între IRR și RFG, iar Bige și coat. [108], analizând asocierea IRR cu factorii prognostici pentru BRC identificați și cu prognosticul renal, au observat o corelație inversă semnificativă între IRR și RFG inițială.

Mai mult decât atât, Parolini și coat. [104], au demonstrat o interdependență semnificativă între IRR și funcția renală. Ei au observat faptul că pacienții cu IRR inițial de 0,70 și mai mult au demonstrat un declin mai rapid al funcției renale independent de RFG inițială. IRR inițial a corelat semnificativ nu numai cu RFG determinată inițial, dar și pe parcursul perioadei de supraveghere, reprezentând importanța acestuia ca FR independent pentru progresia insuficienței renale. Cu privire la alte studii, Pontremoli și coat. [56], precum și Derchi și coat. [32], au observat o corelație pozitivă a IRR cu vârsta, TAS și RFG la pacienții cu disfuncție renală.

Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru identificarea exactă a mecanismelor patofiziologice ce stau la baza valorilor crescute ale IRR și ale impactului prognostic ale acestor valori pentru eventuala progresie a patologiei renale. Acest indicator ar trebui interpretat drept marker al afectării vasculare și renale precoce și ar putea contribui la identificarea pacienților care necesită măsuri preventive și terapeutice mai agresive.

1.11. Hemodinamica intrarenală: impactul clinic și aplicabilitate convențională

În bolile de parenchim renal veridicitatea diagnosticului Doppler este în continuare pusă în dezbatere, însă studiile recente au demonstrat că parametrii HIR, în special IRR, corelează cu afecțiunile tubulo-interstițiale și leziunile vasculare, facilitând evaluarea prognosticului afectării renale [109, 110] și, de asemenea, se asociază cu AAOȚ în cadrul HTA [43, 111]. Această metodă

paraclinică abordată multidisciplinar este binevenită în structurarea unui diagnostic precoce al impactului renal al HTA.

IRR are o importantă interdependență cu AAOȚ. Multiplele studii au demonstrat că determinarea IRR la pacienții cu albuminurie ușoară este foarte utilă pentru screening-ul pacienților cu HTA rezistentă, valorile IRR fiind corelate independent cu GIM la pacienții hipertensivi și la cei cu disglucemie. Aceste rezultate sugerează că rezistența vasculară renală evaluată prin intermediul IRR reflectă gradul de încărcătură aterosclerotică generală și IRR poate fi un marker util pentru determinarea și cuantificarea afecțiunilor aterosclerotice în conformitate cu FR precum este HTA, dislipidemia și DZ.

Valorile IRR nu sunt specifice unei anumite patologii, dar în grupuri selectate de pacienți, acestea pot fi folosite ca indicatori ai leziunilor CV și renale și eventuali predictorii ai pierderii rapide a funcției renale și chiar a mortalității generale. În dependență de grupurile de pacienți investigați, IRR este strâns relaționat cu markerii leziunilor asimptomatice de organ-țintă la pacienții cu boli CV și DZ (GIM, presiunea pulsului, viteza undei pulsului, albuminuria). Datele expuse mai sus sugerează importanța majoră a IRR ca factor de risc al mortalității și morbidității CV [112].

Conform multiplelor studii, IRR constituie un instrument util pentru monitorizarea statutului AAOȚ, în cadrul HTA, independent de prezența BRC ușoare sau moderate. Deci, în anumite condiții, IRR poate fi considerat ca marker complex al AAOȚ la pacienții hipertensivi [57].

Într-un studiu de cohortă, ce a inclus peste de 800 americani vârstnici, Pearce și coaut. [113], au depistat că abaterile parametrilor HIR identificate prin ultrasonografia Doppler, ce indicau rigiditatea vaselor intrarenale și impedanța crescută față de fluxul vascular, au fost semnificativ corelate cu morbiditatea și mortalitatea CV după o perioadă medie de supraveghere de 7 ani, chiar după ajustarea la factorii intricăți ca, bunăoară, HTA, DZ și istoricul de BCV. De astfel, într-un studiu longitudinal cu o perioadă de urmărire de 3 ani, ce a inclus 426 pacienți cu HTA primară, Doi și coaut. [45], au depistat că valorile înalte ale IRR au fost predictorii independenți ai unui prognostic CV și renal nefavorabil, în special, la asocierea cu RFG redusă. Mai recent, într-un studiu prospectiv de cohortă ce a inclus 1962 pacienți cu BRC în stadiul 3-4, după excluderea stenozei de artere renale, Toledo și coaut. [65], au raportat că un IRR de cel puțin 0,7 este asociat cu o mortalitate înaltă.

În cele din urmă, valorile amplificate ale IRR ar putea avea implicații terapeutice importante în activitatea clinică. De fapt, studiile preliminare sugerează că variațiile IRR ar putea avea o traiectorie a impactului clinic similară excreției urinare de albumină sub influența tratamentului antihipertensiv. Totodată, valorile sporite ale IRR ar putea semnaliza rigiditatea vasculară

intrarenală, sugerând necesitatea precauțiilor în titrarea inhibitorilor SRAA și într-un mod special în asocieri cu diureticele, sugerând potențialul risc al declinului funcției renale [71]. În pofida specificității relativ reduse în termeni de corelații clinico-patologice și patogenia insuficient înțeleasă, IRR și-a demonstrat utilitatea în identificarea implicațiilor diagnostice și prognostice în cadrul unei game largi de condiții clinice de la patologia vasculară renală, BRC și transplantul renal la diverse boli și factori de risc CV, precum HTA, DZ și insuficiența cardiacă, și ar putea servi pentru complementarea altor variabile în stratificarea riscului global în activitatea clinică [34].

IRR este un marker eventual al afectării aterosclerotice și hipertensive a organului-țintă atât la nivel renal cât, și sistemic, fiind un predictor al prognosticului CV și renal, cu implicații terapeutice în managementul pacienților hipertensivi și a celor cu disglucemie [114].

În circumstanțele bolii hipertensive evaluarea HIR ar juca un rol important în evaluarea diverselor cauze ale HTA secundare. Mai mult decât atât, în HTA esențială IRR reflectă progresia afectării renale în afara unităților de referință prestabilite pentru identificarea și cuantificarea glomerulopatiilor, având un impact considerabil în estimarea prognosticului renal și CV. Cu siguranță, sunt necesare studii populaționale prospective de amploare pentru confirmarea acestor observații. Mai recent, IRR a fost implicat în evaluarea sfidătoare a HTA rezistente. Astfel, luând în considerare metoda simplistă de evaluare a HIR prin ultrasonografia Doppler, implicarea abilităților limitate de evaluare și reproductibilitatea înaltă, IRR apare ca un instrument simplu și „multifuncțional”, care poate oferi o viziune mai substanțială asupra riscului CV global și cel renal la pacientul hipertensiv [97].

Variabilele oferite de tehnica ultrasonografică Doppler intrarenală au o gamă largă de determinante fiziologice locale la nivel renal, precum și sistemice, precum complianța și elasticitatea vasculară. Parametrii HIR au o asocieri strânsă cu multipli parametri antropometrici și clinico-hemodinamici la pacienții cu HTA. Dintre multiplele variabile obținute prin studierea HIR, IRR ar putea fi un marker relevant al afectării AAOȚ la pacienții cu HTA și disglucemie. Parametrii HIR ar avea o interferență mai importantă cu severitatea aterosclerozei carotidiene decât parametrii hemodinamicii carotidiene, ce ar sugera relația directă a hemodinamicii intrarenale cu afectarea macrovasculară în hipertensiune arterială. Parametrii HIR au o corelație semnificativă cu gradul afectării renale la pacienții cu diverse boli CV, fiind un marker precoce al afectării rinichiului până la apariția semnelor bolii renale cronice france, fiind un parametru util în stratificarea pacienților cu HTA și disglucemie. IRR ar putea fi un indice al afectării vasculare locale și sistemice, fiind un punct de tangență al afectării microvasculare cu cea macrovasculară la pacienții cu hipertensiune arterială și disglucemie.

MATERIALE ȘI METODE

1.12. Caracteristica loturilor de studiu

Cercetarea prezentă a fost axată pe un studiu clinic controlat. Pentru inițierea studiului curent a fost elaborat planul metodologic al cercetării, care a presupus selectarea criteriilor pentru electivitatea pacienților incluși în studiu, elaborarea și completarea formularelor de cercetare, analiza, sinteza și interpretarea rezultatelor obținute, formularea concluziilor și implementarea rezultatelor în activitatea practică. Cercetarea a fost desfășurată în perioada anilor 2016-2018 în conformitate cu Principiile Declarației de la Helsinki – WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Studiul a fost inițiat după semnarea acordului informat de către toți participanții (formularul de informare și cel de acceptare), care au luat cunoștință de metodele de evaluare ce urmează a fi aplicate. La momentul inițierii și pe parcursul studiului au fost respectate criteriile de confidențialitate și etice. Cercetarea a fost avizată de Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, fiind examinată la ședința din 07 noiembrie 2016, cu emiterea avizului favorabil nr. 32 din 14.11.2016.

Numărul necesar de unități de cercetare pentru includerea în cercetare a fost apreciat în baza următoarelor formule:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \quad \text{unde:}$$

P_0 – cota pacienților cu hipertensiunea arterială asociată cu disglucemie constituie în mediu 39,0 % ($P_0=0,39$).

P_1 – presupunem, că în lotul de cercetare valoarea va fi de 61,0 % ($P_1 = 0,61$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,50$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Pentru semnificație statistică a rezultatelor de 95,0 % coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Pentru puterea statistică a comparației de 80,0 % coeficientul $Z_{\beta}=0,84$

f – proporția subiecților, care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q=1/(1-f)$, $f=10,0$ % (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2(1,96 + 0,84)^2 \times 0,50 \times 0,50}{(0,39 - 0,61)^2} = 99$$

Pacienții au fost examinați conform unui chestionar care prevedea:

1) examenul clinic general cu determinarea parametrilor antropometrici;

2) examenul de laborator: hemoleucograma, examenul biochimic al sângelui (ureea, creatinina, glicemia, profilul glicemic, HbA1c, bilirubina, ionograma, colesterolul total, trigliceride, lipoproteidele cu densitate înaltă și joasă), sumarul urinei, albuminuria, creatinina în urină;

3) examenele instrumentale: electrocardiografia de repaus în 12 derivații, testul de efort fizic dozat (cicloergometria), ecocardiografia transtoracică în regim Doppler color și pulsatil, ultrasonografia organelor cavității abdominale + glandele suprarenale, ultrasonografia Doppler la nivel de artere renale principale și parenchimotoase, ultrasonografia Doppler carotidiană, retinoscopia, examenul neurologic, monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (MAATA), monitorizarea ambulatorie a electrocardiogramei (Holter ECG);

4) la necesitate au fost efectuate: coronaroangiografia, aortografia supraseductivă cu angiografia arterelor renale, examinarea activității hormonale serice și urinare (metanefrinele, cortizolul, aldosteronul), tomografie computerizată abdominală.

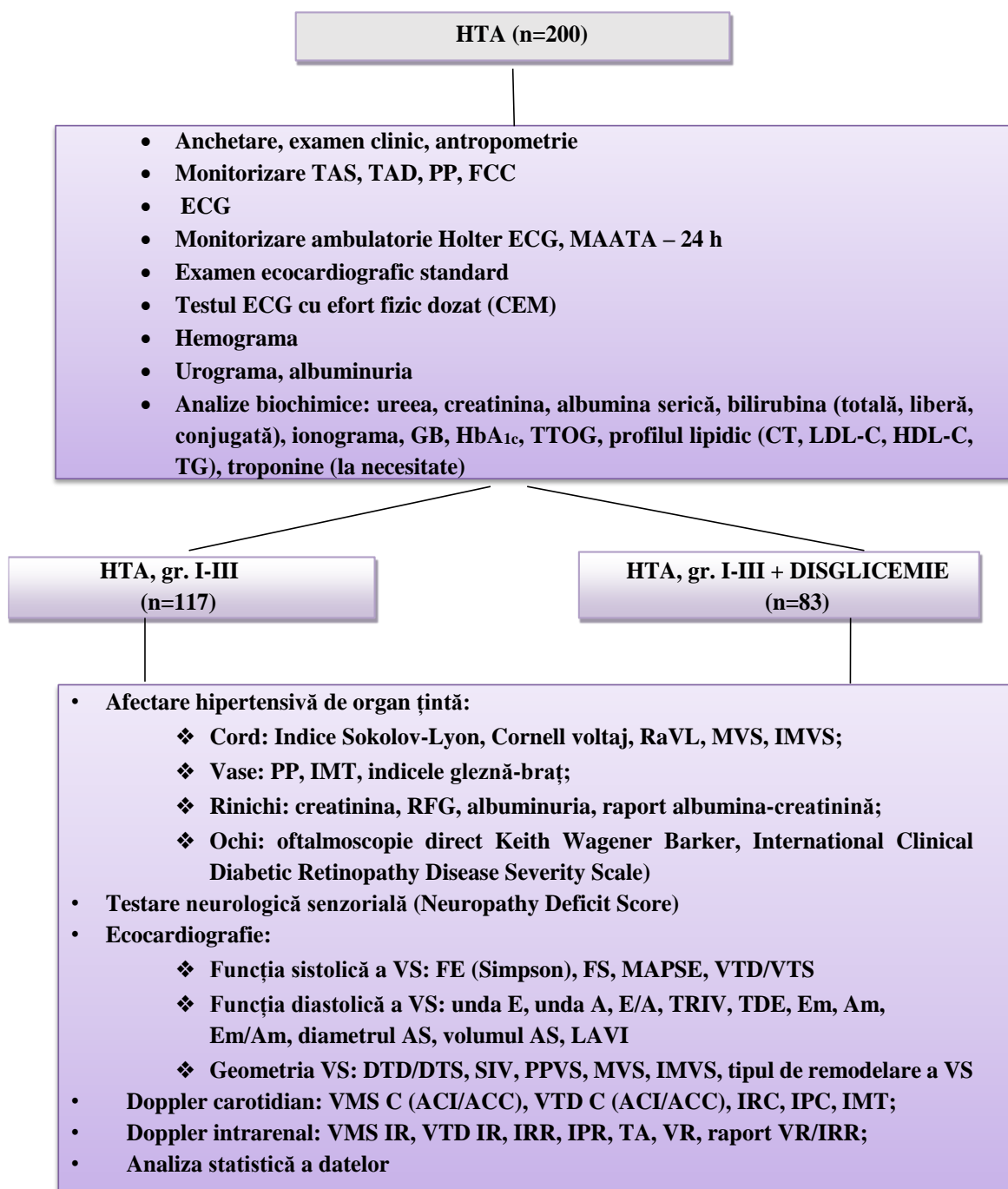


Figura 1. Design-ul studiului

Notă. HTA – hipertensiune arterială; TAS – tensiune arterială sistolică; TAD – tensiune arterială diastolică; PP – presiunea pulsului; FCC – frecvența contracțiilor cardiace; ECG – electrocardiograma; MAATA – monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale; GB – glicemia bazală; VS – ventricul stâng; FS – fracția de scurtare; MAPSE – mișcarea anterioară a inelului mitral; VTD/VTS – volumul telediastolic/telesistolic; TRIV – timpul de relaxare izovolumetrică; TDE – timpul de decelerare a undei E; Em, Am – viteze tisulare diastolice; AS – atriul stâng; LAVI – volumul indexat al atriului stâng; DTD/DTS – diametru telediastolic/telesistolic; SIV – sept interventricular; PPVS – perete posterior al ventriculului stâng; SIV – septul interventricular MVS/IMVS – masa și indicele de masă a ventriculului stâng; VMS/VED – viteza maximală sistolică/telediastolică; IRC/IPC – indicele de rezistență/pulsatilitate carotidian; ACC/ACI – artera carotidă comună/internă; IR – intrarenal; IRR/IPR – indice de rezistență/pulsatilitate carotidian.

Astfel am inițiat cercetarea, care a inclus 200 de pacienți, dintre care: L₁ - 83 de pacienți diagnosticați cu HTA asociată cu disglucemie, precum și lotul de control L₀ - 117 pacienți cu HTA. Pacienții incluși în studiu au fost cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 de ani, conform criteriilor de includere. Această populație a fost selectată din cadrul pacienților internați în Institutul de Cardiologie în secția de Cardiologie Generală, precum și din rândurile pacienților consultați în condiții de ambulator și diagnosticați cu HTA și diferit grad de disglucemie.

HTA a fost definită prin creșterea valorilor tensiunii arteriale sistolice peste 140 mmHg și/sau a tensiunii arteriale diastolice peste 90 mmHg (conform valorilor TA de oficiu), conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Hipertensiune arterială reactualizate în anul 2018 [2].

Tabelul 1. HTA în funcție de nivelul TA în oficiu, ambulator și la domiciliu conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Hipertensiune arterială (2018)

Categorii	TA sistolică (mmHg)		TA diastolică (mmHg)
TA în oficiu	≥ 140	și/sau	≥ 90
TA ambulatorie (MAATA)			
Ziua (veghe)	≥ 135	și/sau	≥ 85
Noaptea (somn)	≥ 120	și/sau	≥ 70
În 24 ore	≥ 130	și/sau	≥ 80
TA la domiciliu	≥ 135	și/sau	≥ 85

Notă: TA – tensiunea arterială; MAATA – monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale; HTA – hipertensiune arterială.

Definirea HTA conform TA în oficiu, TA ambulatorie (ziua, noaptea și media pentru 24 de ore), TA la domiciliu este reprezentată în tabelul 1, iar clasificarea HTA și definițiile gradului de HTA conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie sunt reprezentate în tabelul 2.

Tabelul 2. Clasificarea HTA și definiții ale gradului de HTA conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Hipertensiune arterială (2018)

Categorii	TAS (mmHg)		TAD (mmHg)
Optimă	< 120	și	< 80
Normală	120-129	și/sau	80-84
Normal-înalță	130-139	și/sau	85-89
Gradul 1 de hipertensiune arterială	140-159	și/sau	90-99
Gradul 2 de hipertensiune arterială	160-179	și/sau	100-109
Gradul 3 de hipertensiune arterială	≥ 180	și/sau	≥ 110
Hipertensiune sistolică izolată	≥ 140	și	< 90

Notă: TAS- tensiunea arterială sistolică; TAD – tensiunea arterială diastolică; HTA – hipertensiune arterială.

Conform aceluiași recomandări valorile țintă ale tratamentului antihipertensiv au fost definite ca reducerea valorilor tensionale la mai puțin de 140/90 mmHg (Tabelul 3).

Tabelul 3. Țintele terapeutice ale TA de oficiu conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Hipertensiune arterială (2018)

Grup de vârstă	Țintele terapeutice ale TAS de oficiu (mmHg)					Ținte terapeutice ale TAD de oficiu
	HTA	+DZ	+BRC	+BCI	+AVC/AIT	
18-65 ani	Ținta la 130 <i>Sau mai puțin dacă este tolerat</i> Nu <120	Ținta la 130 <i>Sau mai puțin dacă este tolerat</i> Nu <120	Ținta la <140; la 130 <i>dacă este tolerat</i>	Ținta la 130 <i>sau mai puțin dacă este tolerat</i> Nu <120	Ținta la 130 <i>sau mai puțin dacă este tolerat</i> Nu <120	70-79
65-79 de ani	Ținta 130-139 <i>dacă este tolerat</i>	Ținta 130-139 <i>dacă este tolerat</i>	Ținta 130-139 <i>dacă este tolerat</i>	Ținta 130-139 <i>dacă este tolerat</i>	Ținta 130-139 <i>dacă este tolerat</i>	70-79
≥80 de ani	Ținta 130-139 <i>dacă este tolerat</i>	Ținta 130-139 <i>dacă este tolerat</i>	Ținta 130-139 <i>dacă este tolerat</i>	Ținta 130-139 <i>dacă este tolerat</i>	Ținta 130-139 <i>Dacă este tolerat</i>	70-79
Ținte ale TAD oficiu (mmHG)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

Notă: TAS- tensiunea arterială sistolică; TAD – tensiunea arterială diastolică; HTA - hipertensiune arterială; DZ – diabet zaharat; BRC – boala renală cronică; BCI – boala coronariană ischemică; AVC – accident vascular cerebral; AIT – accident ischemic tranzitor.

HTA a fost definită ca rezistență la tratament în orice situație în care strategia terapeutică, ce include modificări adecvate ale stilului de viață plus un diuretic și alți doi agenți antihipertensivi, aparținând la două clase diferite (nu neapărat un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi), administrate în doze adecvate, nu reușește să scadă TAS și TAD la mai puțin de 140 și, respectiv, 90 mmHg. HTA endocrină și cea renovasculară au fost excluse prin intermediul examenului clinic, prin evaluarea Doppler atât a arterelor renale principale, cât și a celor parenchimotoase și prin determinarea electroliților serici, activității reninei serice și aldosteronului seric la necesitate, precum și identificarea catecolaminelor plasmatice și urinare. Acordul informat a fost obținut de la fiecare participant la studiu. Protocolul de studiu a fost elaborat conform ghidurilor etice ale Declarației de la Helsinki și a fost aprobat de Comitetul de etică din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

Noțiunea de disglucemie a fost definită ca oricare dintre condițiile [17,18,116]:

- diabet zaharat definit conform AAD+OMS ca și glicemie bazală (GB) $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL), glicemia la 2 ore postprandial (GP2h) $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL), apreciat prin TTOG, sau HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$ %), sau simptome de hiperglicemie sau crize hiperglicemice cu valori plasmaticice ale glicemiei apreciate aleator $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL);
- alterarea glicemiei bazale (AGB) definită conform AAD ca valori ale GB 5,6-6,9 mmol/L (101-125 mg/dL) și HbA1c < 48 mmol/mol ($< 6,5$ %);
- alterarea glicemiei bazale (AGB) definită conform OMS ca valori ale GB 6,1-6,9 mmol/L (110-125 mg/dL) și GP2h $< 7,8$ mmol/l (140 mg/dL), HbA1c < 48 mmol/mol ($< 6,5$ %);
- alterarea toleranței la glucoză (ATG) definită conform OMS ca GP2h apreciat conform TTOG 7,8–11,0 mmol/mol (140-198 mg/dL) și GB $< 7,0$ mmol/L (126 mg/dL), și HbA1c < 48 mmol/mol ($< 6,5$ %);
- HbA1c cu risc înalt conform AAD a fost definită ca și valori ale HbA1c între 39 și 47 mmol/mol (5,7-6,4 %);
- termenul *risc înalt* pentru DZ include AGB și ATG (OMS) sau AGB și „HbA1c cu risc înalt” (AAD).

Criteriile de includere în lotul de cercetare

- HTA de gr. I-III la pacienți cu vârsta între 18 și 79 ani, inclusiv HTA în asociere cu disglucemia.

Criteriile de excludere din lotul de cercetare:

- angină pectorală stabilă;
- angină pectorală instabilă;
- revascularizare coronariană sau periferică;
- infarct miocardic acut, infarct miocardic vechi;
- cardiomiopatii;
- insuficiență cardiacă, inclusiv și cu fracția de ejeecție prezervată;
- aritmii severe, inclusiv fibrilație atrială;
- boală cerebrovasculară de tip ischemic sau hemoragic acut sau în anamneza;
- diabet zaharat tip 1 și tip 2 tratat cu insulină;
- patologie renală avansată (ST IV+ K/DOQI, dializați);
- pacienți post-transplant renal;
- nefropatii și uropatii obstructive acute sau cronice;
- stenoză uni- sau bilaterală de artere renale, hemodinamic semnificativă;

- sindroame mielodisplastice;
- tumori;
- alcoolism sau abuz de medicamente;
- condiții ce limitează posibilitatea tehnică de realizare a metodelor imagistice.

1.13. Metode de investigare

Evaluarea clinică

Anamnestical clinic, precum și examenul fizic complet au fost efectuate tuturor pacienților. A fost realizată anamneza detaliată și au fost notate caracteristicile demografice ale pacienților (vârstă, gen, greutate, înălțime, mediul de trai (urban, rural), modul de viață, activitatea fizică și gradul acesteia, activitatea profesională, anamnestical eredocolateral, simptomatologia CV, indicele de masă corporală (IMC), circumferința taliei, perimetrul feselor), prezența disglucemiei, gradul HTA, vechimea bolii (vârsta de debut a bolii, durata HTA), aderența la tratament, clasele de medicamente administrate. Pacienții care au raportat fumatul sistematic al țigaretelor pe parcursul ultimului an au fost considerați fumători curenți. Consumul tabagic a fost apreciat după numărului de pachete/an(i). Această noțiune este un parametru surogat apreciat conform formulei: numărul țigaretete pe zi raportat la 20 și înmulțit la numărul de ani fumați. Masa corporală și înălțimea au fost apreciate în aceeași zi cu efectuarea investigațiilor paraclinice. IMC a fost calculat prin formula lui Quetelet, cunoscută de peste 200 de ani, este reprezentată prin raportul masei corporale la pătratul înălțimii, formula fiind utilizată pentru estimarea simplistă a componentei adipoase a corpului și stratificarea subiecților în categorii. Astfel, toți subiecții incluși în cercetare au fost incluși în una dintre categorii: subponderal ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), normoponderal ($IMC 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$), supraponderal ($IMC 25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$), obezitate gr. I - ($IMC 30,0-34,9 \text{ kg/m}^2$), obezitate gr. II - ($IMC 35,0-39, \text{ kg/m}^2$) obezitate gr. III - ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) [117,118]

Evaluarea circumferinței taliei (CT) a fost realizată conform formulei standardizate propuse de OMS și anume protocolului WHO STEPS pentru măsurarea circumferinței abdominale care recomandă efectuarea măsurării aproximativ la mijlocul distanței între marginea inferioară a ultimei coaste palpabile și partea superioară a crestei iliace. Circumferința corpului in regiunea feselor (CF) a fost apreciată conform aceluiași protocol, măsurătorile fiind realizate în jurul celei mai late părți a șoldurilor. Banda centimetrică pentru măsurători a fost plasată în așa mod încât aceasta să fie etanș lipită, dar fără să constrângă locul măsurării, fiind plasată paralel cu podeaua [119]. (119). Pentru ambele măsurători subiecții au stat în poziție de drepți, cu picioarele strâns lipite, mâinile plasate lateral de corp, subiecții fiind relaxați, iar măsurătorile fiind luate la sfârșitul unei expirații obișnuite. Fiecare măsurătoare a fost repetată de 2 ori. Dacă diferența era până la 1

cm, era calculată media, dacă această diferență depășea 1 cm, măsurătorile erau repetate. Raportul circumferința taliei la circumferința feselor (CT/CF) este proporția adimensională a circumferinței taliei la circumferința feselor. OMS definește obezitatea ca și un raport al CT/CF peste 0,9 pentru bărbați și peste 0,85 pentru femei, precum și un IMC peste 30,0 [119].

Obezitatea androidă sau abdominală a fost definită ca circumferința abdominală > 94 cm pentru sexul masculin și > 80 cm pentru sexul feminin. Obezitatea ginoidă a fost definită prin distribuția țesutului adipos predominant în partea inferioară a corpului, la nivelul feselor și coapselor.

Metode instrumentale

Tensiunea arterială clinică a fost apreciată de medic prin intermediul unui oscilometru mecanic. Aceasta a fost evaluată ca medie după 3 măsurători consecutive arteriale la nivelul membrelor superioare, bilateral, cu o manșetă cu circumferință corespunzătoare grosimii brațului, obținute la intervale de cel puțin 2 minute, după 5 minute de repaus în poziție șezând, conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Hipertensiune arterială reactualizate în anul 2018 [1]. În cazul în care diferența valorilor tensionale dintre brațe depășea 10 mmHg, luându-se în considerare valoarea mai mare, determinările ulterioare urmau să se facă la acest braț.

Majoritatea pacienților au fost supuși monitorizării ambulatorii automate a tensiunii arteriale (MAATA), precum și monitorizării ambulatorii a electrocardiogramei pentru cel puțin 24 de ore (Holter ECG), cu ajutorul monitorului Meditech Card(X)Plore cu prelucrarea automatizată a datelor, precum și analiza manuală individualizată a datelor pentru atingerea unui nivel înalt de veridicitate a valorilor și parametrilor obținuți. MAATA a fost realizată prin setarea aparatului portabil să pornească evaluarea la interval de 3 minute pe perioada zilei și la interval de 60 minute pe timp de noapte, pentru cel puțin 24 ore. Dispozitivul a fost montat pe brațul non-dominant, pacientul fiind instruit să urmeze activitățile obișnuite, iar în momentul măsurării să se oprească din mișcare sau din vorbit și să mențină brațul cu manșetă stabil, dacă este posibil. Pacientul a fost rugat să completeze un jurnal cu simptomele și evenimentele din perioada monitorizării, să noteze orele de administrare a medicamentelor și momentul în care se culcă și se trezește. Parametrii urmăriți la înregistrarea MAATA au fost media TA pe 24 ore, TA diurnă, TA nocturnă. Pentru 24 de ore am folosit formula: (media diurnă x numărul de ore de veghe + media nocturnă x numărul de ore de somn).

GMTAN TAS (gradul micșorării TAS în perioada de noapte, %), GMTAN TAD (gradul micșorării TAD în perioada de noapte, %).

GMTAN TAS și GMTAN TAD au fost calculați după formulele:

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

TAS medie/zi, unde: GMTAN TAS – gradul de micșorare a TAS pe perioada nopții

$$\text{TAS medie/zi} - \text{TAS medie/zi}$$

TAS medie/noapte- TAS medie/noapte;

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

TAD medie/zi,

unde: GMTAN TAD- gradul de micșorare a TAD pe perioada nopții

$$\text{TAD medie/zi} - \text{TAD medie/zi}$$

TAD medie/noapte – TAD medie/noapte.

Conform gradului de micșorare a TA în orele de noapte (pentru TAS și TAD), pacienții au fost clasificați în următoarele tipuri de profil diurn: „dipper”, „non-dipper”, „extreme-dipper”, „night-picker”:

- „dipper” – profil diurn normal $10 < \text{GMTAN} < 20 \%$;
- „non-dipper” – grad insuficient de micșorare a TA în orele nocturne $0 < \text{GMTAN} < 10\%$;
- „extreme-dipper” – micșorare excesivă a TA în orele nocturne $\text{GMTAN} > 20 \%$;
- „night-picker” – majorare constantă a TA în orele nocturne $\text{GMTAN} \leq 0 \%$

Electrocardiograma (ECG) standard a fost realizată la toți pacienții incluși în studiu cu înregistrarea ECG în cele 12 derivații convenționale. Voltajul electrocardiografic a fost calculat în conformitate cu:

1. Indicele Sokolow- Lyon: $S(V1) + R(V5 \text{ or } V6) > 35 \text{ mm (3,5mV)}$;
2. Criteriul Cornell: $S(V3) + R(aVL) > 28 \text{ mm}$ la bărbați; $S(V3) + R(aVL) > 20 \text{ mm}$ la femei

Pacienților cu date clinice sugestive pentru prezența anginei pectorale, precum și celor ce cumulau multipli factori de risc CV le-a fost efectuat testul ECG cu efort fizic dozat – cicloergometria conform protocolului Bruce pentru identificarea și excluderea din studiu a pacienților cu cardiopatie ischemică.

Toți pacienții cu disglucemie au fost supuși unei evaluări comprehensive, utilizând un protocol structurat modificat conform cerințelor protocolului European DIABCARE [95]. Acest protocol a inclus un șir de parametri menționați anterior (măsurarea IMC, TA), precum și identificarea complicațiilor microvasculare, prin aprecierea mai multor parametri, inclusiv acuitatea vizuală, fundoscopia ochiului, examinarea membrelor inferioare prin utilizarea tehnicii Doppler, și monofilmentului. Evaluarea detaliată a pacientului include un examen oftalmologic complet, cuprinzând determinarea acuității vizuale, identificarea și clasificarea severității retinopatiei diabetice (RD), precum și prezența edemului macular diabetic (EMD) pentru fiecare

ochi. RD a fost definită ca prezența semnelor clasice ale microangiopatiei din RD, inclusiv microanevrisme, hemoragii, exsudate dure (depozite de lipide), exsudate vătuoase (retină ischemică secundar acumulării de resturi axoplasmice în fascicule adiacente axonilor celulelor ganglionare), dilatarea venoasă și „mătănii venoase”, anomalii microvasculare intraretiniene (de exemplu, capilare dilatate pre-existente). Aceste semne au fost clasificate în două faze de RD. RD neproliferativă este stadiul inițial. Recunoașterea retinopatiei neproliferative permite o predicție a riscului de progresie, al pierderii vederii și determinarea unui interval de control repetat. RD neproliferativă a fost clasificată în 3 grade: retinopatie neproliferativă ușoară, retinopatie neproliferativă moderată, retinopatie neproliferativă severă. RD proliferativă este o etapă severă a RD și reprezintă un răspuns angiogenic al retinei la ischemia extinsă și la ocluzia capilară. Neovascularizația a fost clasificată în două grupe: vase de neoformație pe disc și vase de neoformație cu dispoziție anarhică a retinei. EMD este o complicație importantă care este evaluată separat de etapele de retinopatie, deoarece poate fi asociat cu oricare dintre etapele RD și poate urma un curs independent.

În cadrul examenului oftalmologic a fost determinată și prezența retinopatiei hipertensive, precum și aprecierea severității acesteia. Astfel toți pacienții au fost încadrați în una dintre categorii: 1) lipsa retinopatiei hipertensive; 2) st. I: angiopatie hipertensivă – arteriole cu lumen redus, spastice, sinuoase, în „fir de cupru”, venule spiralate, turgescențe, încrucișări arterio-venoase (Sallus Gun); 3) st. II: angioscleroză corioretiniană – artere scleroase (scleroză a adventiției și/sau îngroșarea peretelui arteriolar, vizibilă „sârma de argint”, încrucișare arterio-venoasă cu dilatări sinuoase în fața și în spatele încrucișărilor); 4) st. III: retinopatie hipertensivă – retinită angiospastică caracterizată prin: exsudate și hemoragii; modificări sclerotice și spastice ale arteriolelor, edem peri-macular; 5) st. IV: edem papilar combinat cu modificări ale fundului de ochi întâlnite în stadiul III.

Diagnosticul polineuropatiei periferice a fost stabilit prin detectarea deficitelor senzoriale și diminuarea reflexelor de la nivelul gleznei; pierderea capacității de a percepe atingerea ușoară a unui fir de nylon pentru identificarea pacienților cu risc crescut pentru ulcerări ale piciorului. Screening-ul neuropatiei diabetice s-a realizat printr-un test care consta în: un esteziometru monofilament atins de zonele respective ale fiecărui picior și tras până la îndoire [11]. Acest test furniza un stimul constant, reproductibil de atingere ușoară, care este folosit pentru monitorizarea modificării de sensibilitate. Neuropatia senzorială distală simetrică a fost definită prin prezența criteriilor conform scării Neuropathy Deficit Score (NDS): reflexul achilian (normal, diminuat, abolit), sensibilitatea vibratorie (normală, diminuată, absentă), răspunsul la stimuli doli (normal, diminuat, abolit), sensibilitatea termică (normală, diminuată, absentă), precum și prezența

simptomelor de insensibilitate sau parestezii la nivelul membrelor inferioare sugestive pentru neuropatia diabetică. În conformitate cu rezultatele examenului neurologic pacienții au fost încadrați în 4 clase: lipsa neuropatiei (≤ 5 puncte), neuropatie ușoară (6-8 puncte), neuropatie moderată (9-11 puncte), neuropatie severă (≥ 12 puncte) [120]. Nefropatia diabetică a fost definită ca raportul albumină/creatinină urinară $\geq 3,5$ mg/mmol. Complicațiile microvasculare au fost definite prin prezența nefropatiei, retinopatiei și/sau a neuropatiei senzoriale distale simetrice.

Aprecierea afectării macrovasculare (vasculopatia hipertensivă) a fost realizată prin determinarea indicelui gleznă-braț (afectarea vaselor periferice) precum și prin aprecierea gradului aterosclerozei carotidiene (aprecierea grosimii complexului IM, identificarea plăcilor aterosclerotice carotidiene, precum și prezența stenozelor la acest nivel – metodologia Doppler vaselor extracerebrale și aprecierea multiplilor parametri derivați din această tehnică urmează de a fi descrise în continuare), precum și aprecierea indirectă a rigidității arteriale prin măsurarea presiunii pulsului (cu ajutorul formulei $PP = TAS - TAD$) [71] și a indicelui nictimeral de rigiditate arterială (24hPP) calculat din datele obținute la MAATA ($24hPP = TAS \text{ medie} - TAD \text{ medie}$) [121].

Aprecierea indicelui gleznă-braț a fost realizată prin utilizarea ultrasunetului în regim Doppler pulsatil la nivelul brațului (artera brahială) și la nivelul gleznei (artera dorsală a piciorului sau tibială posterioară) pentru determinarea fluxului sanguin. TAS a fost apreciată cu ajutorul unei manșete pneumatice, care era umflată până la dispariția fluxului, apoi dezumflată lent până la reapariția semnalului de flux. Presiunea respectivă fiind considerată ca TAS, manevrele respective au fost realizate la nivel de membru inferior și superior cu calcularea unui raport matematic al valorilor TAS obținute la nivel de membru inferior la TAS obținută la membrul superior. Variabilele obținute au fost interpretate în felul următor: valorile $< 0,4$ – boală arterială periferică severă, valori $< 0,9$ – boala arterială periferică, valori egale cu $0,9$ – de hotar, valori cuprinse între $1,0-1,4$ – normal, valorile $> 1,4$ – neconcludent, vase incompresibile [122].

Investigații de laborator

Mostrele sanguine au fost colectate *a jeun* și la 2 ore postprandial pentru efectuarea analizelor generale de sânge și biochimice de rutină. Întregului lot de pacienți incluși în cercetare au fost determinați următorii parametri: analiza generală a sângelui, glicemia bazală și profilul glicemic prin metoda de gluco-oxidare, creatinina – prin metoda cinetică fără deproteinizare, ureea – metoda enzimatică, colorimetrică, ionograma – prin metoda enzimatică, colesterolul și lipoproteinele cu densitate înaltă – prin metoda enzimatică fotometrică, nivelul trigliceridelor – cu ajutorul metodei colorimetrice enzimatică prin aplicarea glicerol-3 fosfatazei, LDL- colesterolul – după metoda Friedewald:

$$\text{LDL-colesterol (mmol/l)} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - \text{trigliceride} / 2,2.$$

Microalbuminuria (MA) a fost definită ca prezența unei excreții urinare de albumină (EUA), în absența unei proteinurii “manifeste”, detectabile prin tehnicile de laborator uzuale. MA poate fi conturată în funcție de EUA nictimerală (30-300 mg/24 ore) sau nocturnă (20-200 μg/minut). Pentru macroalbuminurie valorile-prag ale EUA au fost peste 300 mg/zi) și pentru sindrom nefrotic franc – mai mult de 3,5 mg/zi. Pentru afirmarea MA au fost necesare cel puțin 2 determinări pozitive și excluderea altor cauze posibile de anomalii urinare: infecții urinare, menstruație, efort fizic intens, sarcină, boli acute febrile, HTA severă, decompensări cardiace sau diabetice. Dozarea a fost realizată prin diferite tehnici: RIA, ELISA, imunodifuzie radială. Deoarece colectarea urinei pe 24 h este uneori dificilă în practică, s-a propus determinarea în paralel a albuminuriei și a creatinuriei dintr-un eșantion de urină, un raport albumină/creatinină urinară de 30-300 mg/g fiind considerat definitiv pentru microalbuminurie. În practică, determinarea MA în urina de dimineață a constituit un test ideal de depistare.

Analiza nictimerală a urinei a fost colectată pentru aprecierea sedimentului urinar și evaluarea nivelelor excreției urinare a albuminei.

Definiția și clasificarea bolii renale cronice a fost realizată conform ghidurilor KDIGO pentru evaluarea și managementul bolii cronice renale (2012), iar RFG a fost estimată conform formulei „Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)”, ecuația pentru calcularea acestei formule incluzând 4 variabile – concentrația creatininei serice, vârstă, sex și rasă – și ajustează GFR la suprafața corporală (ml/min/1.73 m²):

$141 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{vârstă}} \times 1,018$ [la femei] $\times 1,159$ [la rasa neagră], unde SCr este creatinina serică (exprimată în mg/dL), k este 0,7 pentru femei și 0,9 pentru bărbați, α este 0,329 pentru femei și 0,411 – pentru bărbați, *min.* este minimul raportului SCr/k sau 1 și *max.* este maximul raportului SCr/k sau 1 [123]. Categoriile de RFG conform ghidului KDIGO 2012 sunt următoarele:

- G1 ≥ 90 ml/min/1,73 m²: GFR normal sau crescut
- G2 60-89 ml/min/1,73 m²: scădere ușoară
- G3a 45-59 ml/min/1,73 m²: scădere ușoară până la moderată
- G3b 30-44 ml/min/1,73 m²: scădere moderată până la severă
- G4 15-29 ml/min/1,73 m²: scădere severă
- G5 <15 ml/min/1,73 m²: insuficiență renală terminală

Conform mai multor studii această formula a prezentat cele mai importante corelații cu rata filtrării, determinate prin metode invazive cu utilizarea izotopilor, cum ar fi FGm-Tc99m-DTPA (acid dietilenetriaminic marcat cu Tehnețiu) sau metode mai costisitoare fără utilizarea izotopilor (inulina, iohexol sau iotalamat), care reprezintă standardele de aur în aprecierea RFG [124].

Ultrasonografia Doppler a arterelor renale

A fost efectuat un studiu ecografic abdominal complet, folosind ecograful Vivid S5; GE Healthcare UK cu un transductor convex de 3,5 MHz în scală gri și cu imagine color Doppler și Doppler pulsatil. Ecografia renală standard a fost efectuată în vederea aprecierii dimensiunilor și morfologiei renale, examenul Doppler color – pentru identificarea vaselor și examenul Doppler pulsat – pentru caracterizarea fluxului, determinarea velocităților, calculul IRR, IPR, TAR și analiza pantei diastolice, protocolul Goldberg, realizate cu transductorul matriceal cu frecvență variabilă. Ultrasonografia în timp real a fost aplicată la toți pacienții de către același examinator. Examinarea ultrasonografică în timp real a fost făcută în două planuri de secțiune, longitudinal și transversal evaluând: dimensiunea rinichilor – măsurarea diametrului longitudinal și transversal, calcularea volumului renal și aprecierea morfologiei renale. Volumul renal a fost apreciat conform formulei ce reprezintă produsul lungimii renale cu lățimea și cu grosimea rinichiului, corectate cu un coeficient de variație de 0,523. IRR a fost determinat în artera renală în două puncte diferite (în artera arcuată și segmentată, calculându-se valoarea medie după șase determinări (câte trei determinări pentru fiecare dintre cei doi rinichi). Măsurătorile au fost efectuate la pacientul în decubit dorsal. S-a evitat inspirul profund (manevra Valsalva) în timpul examinării, ca și compresiunea rinichiului cu transductorul pentru a nu crește semnificativ presiunea intra-abdominală manevre despre care este cunoscut că ar putea crește valoarea parametrilor HIR. A fost folosită formula de calcul: $IRR = (VMS - VED)/VMS$; $IPR = (VMS - VED)/VM$; TAR a fost interpretat ca timpul în milisecunde de la începutul sistolei până la vârful sistolic precoce apreciat la nivel de componentă sistolică a anvelopei Doppler. Parametrii mășurați cu ajutorul ecografiei Doppler au fost reprezentați de viteza sau viteza maximă sistolică (Peak Systolic Velocity) (VMS), viteza sau viteza minimă telediastolică (End Diastolic Velocity) (VED), VM (viteza medie). A fost ales un unghi Doppler sub 60 de grade, iar în determinarea velocităților a fost folosită corecția angulară din meniul aparatului. Ca parametru surogat suplimentar a fost calculat raportul volumului renal la IRR, parametru ce urmează a fi folosit ulterior pentru calculele statistice.

Examenul ecocardiografic

A fost efectuat examenul ecocardiografic transtoracic complet, utilizând ecograful Vivid S5 ultrasonographic machine; GE Healthcare UK cu un transductor sectorial de 3,5 MHz cu evaluarea ecocardiografică bidimensională (2D) și mod-M, precum și utilizând tehnicile Doppler spectral și color. Ecocardiografia bidimensională a fost stabilită drept o metodă imagistică principală de apreciere a caracteristicilor anatomice și funcționale cardiace, pentru ca modul-M să aducă informații suplimentare atunci când este necesar. O evaluare completă ecocardiografică presupune

examinarea morfologiei și funcției tuturor cavităților cardiace, a valvelor și marilor vase din multiple secțiuni (ventriculul stâng, valva mitrală, atriul stâng, valva aortică, aorta, ventriculul drept, valva tricuspida, atriul drept, valva pulmonară, artera pulmonară, pericardul, vena cavă inferioară, venele pulmonare) [125].

În raportul ecocardiografic au fost incluse următoarele măsurători: dimensiunile VS – Volumele telediastolic și telesistolic (2D), diametrele telediastolic și telesistolic (mod-M sau ghidate 2D), grosimea SIV și a peretelui posterior a VS, fracția de ejeție a VS (Simpson biplan), identificarea anomaliilor de cinetică parietală a pereților VS, atriul stâng (AS) (diametrul anteroposterior, aria, volumul (VAS) și volumul indexat (LAVI)), ventriculul drept (VD): dimensiune bazală apical 4 camere, funcția sistolică a VD prin Doppler tisular (S'), atriul drept (AD): dimensiune (diametrul medio-lateral și aria), aorta ascendentă: diametrul maxim anteroposterior, vena cavă inferioară: diametre (inspir-expir). În raportul ecocardiografic au fost incluse următoarele variabile Doppler: funcția diastolică a VS (normală sau disfuncție diastolică - 3 grade: gradul I, gradul II, gradul III), velocitățile: unda E, unda A, timpul de decelerare a undei E, Doppler tisular pulsatil la nivelul inelului mitral: viteza undei e', a', identificarea prezenței bolilor valvulare cardiace, gradientul sistolic maxim VD-AD pentru estimarea presiunii sistolice în artera pulmonară.

Diametrul telediastolic și telesistolic al VS a fost determinat în secțiunea parasternal ax lung în modul 2D, grosimea SIV și PPVS au fost măsurate în secțiunea parasternal ax lung sau parasternal ax scurt la nivelul cordajelor tendinoase în telediastolă. Masa ventriculului stâng, precum și indicele de masă a ventriculului stâng (IMVS) și grosimea parietală relativă a VS (GPR) au fost calculate din DTD, SIV, PPVS, utilizând o formulă standardizată în concordanță cu recomandările Societății Europene de Imagistică Cardiovasculară precum și a Asociației Americane de Ecocardiografie [126]:

1. Masa miocardului VS (MVS, g), calculată după formula Devereux (Formula 1)

$$MVS (ASE) = 0,8 (1,04 ([DTD VS + SIV + PPVS]^3 - [DTD VS]^3)) + 0,6 g$$

2. Indicele de masă a VS (IMVS, g/m²), calculată după formula Dubois (Formula 2)

$$IMVS (Dubois) g/m^2 = MMVS / S corp \text{ (valori de referință- } 43-95 \text{ g/m}^2 \text{ – femei, } 49-115 \text{ g/m}^2 \text{ – bărbați; cut-off patologic } >95 \text{ g/m}^2 \text{ – femei și } >115 \text{ g/m}^2 \text{ – bărbați).}$$

3. Grosimea parietală relativă (GPR) (Formula 3):

$$GPR = 2 \times PPVS / DTDVS \text{ (N: } 0,22 - 0,42 \text{ – femei, } 0,24 - 0,42 \text{ – bărbați)}$$

Conform raportului IMVS și a GPR a fost apreciat tipul de remodelare a VS: lipsa remodelării (geometrie normală), remodelare concentrică, remodelare excentrică [126].

Tabelul 4. **Tipurile de remodelare ale VS**

	HVS concentrică	HVS excentrică	Remodelare concentrică	VS normal
IMVS (g/m ²)	>95 la femei >115 la bărbați	>95 la femei >115 la bărbați	≤95 la femei ≤115 la bărbați	≤95 la femei ≤115 la bărbați
GPR	>0,42	≤0,42	>0,42	≤0,42

Notă: VS – ventricul stâng; HVS – hipertrofie ventriculară stângă; IMVS – indicele de masă a ventriculului stâng; GPR – grosimea parietală relativă.

Volumele telediastolic și telesistolic ale VS au fost calculate în secțiunea apical 2 și 4 camere, utilizând metoda discurilor biplan. Frația de ejeție a VS a fost calculată conform tehnicii Simpson biplan. Diametrul antero-posterior al AS a fost măsurat în secțiunea parasternal ax lung, iar volumul AS, volumul indexat al AS (LAVI) – în secțiune apical 2 sau 4 camere. Influxul în VS a fost înregistrat, utilizând tehnica Doppler pulsatil cu măsurarea velocităților umplerii diastolice precoce (E) și tardive (A). Velocitatea inelului mitral a fost apreciată prin utilizarea tehnicii Doppler tisular cu eșantionul de volum plasat în partea laterală și cea septală a inelului mitral în secțiunile apicale, cu calcularea velocităților tisulare precoce (e') și velocităților tisulare tardive (a') și cu obținerea ulterioară a valorilor medii pentru aceste variabile. Apoi a fost calculat raportul E/e', util în aprecierea mai exactă a funcției diastolice a VS și aprecierea gradului acesteia. Astfel în dependență de prezența și gradul afectării funcției diastolice a VS pacienții au fost clasificați în 4 grupe [127]:

1. Funcție diastolică normală
2. Disfuncție diastolică de gr. I (afectarea relaxării miocardului VS)
3. Disfuncție diastolică de gr. II (de tip pseudo-normal)
4. Disfuncție diastolică de gr. III (de tip restrictiv)

Ultrasonografia Doppler carotidiană

După o perioadă de repaus în decubit dorsal de 5 minute, determinarea parametrilor Doppler a fost realizată prin intermediul ultrasonografului Vivid S5, GE Healthcare UK, utilizând o sondă lineară cu multi-frecvență de 5-10 MHz. A fost realizată examinarea Doppler color și pulsatil a întregului pat arterial extracerebral pentru măsurarea IMT și parametrilor hemodinamicii carotidiene. Toate examinările au fost efectuate și interpretate de același examinator. Arterele carotidă comună dreaptă și cea stângă au fost examinate, pacientul fiind în decubit dorsal cu regiunea cervicală în hiperextenție și rotație ușoară în direcția opusă părții examinate. Complexul IMT a fost apreciat la 1 cm proximal de originea bulbului carotidian la nivel de perete proximal și distal al arterei carotide comune. Utilizând funcția cineloop, cu o imagine longitudinală înghețată

în faza diastolică, au fost obținute manual diametrele maxime și medii ale IMT. Aceiași pași au fost repetați în partea contralaterală, iar media a cel puțin 2 măsurători a fost utilizată pentru calculele ulterioare. De asemenea am testat întreg patul vascular carotidian cu scopul identificării plăcilor aterosclerotice, fiind considerate drept criterii pentru AAOȚ valorile IMT peste 0,9 mm și/sau prezența plăcilor aterosclerotice. Sub ghidajul Doppler color a fost realizat examenul Doppler pulsatil la nivel de segment mediu și distal al arterelor carotide comune bilateral, precum și la nivel de ambele artere carotide interne în segmentul proximal. Unghiul de insonanță pentru examinarea prin tehnica Doppler pulsatil a fost păstrat la valori mai joase de 60 de grade, iar eșantionul Doppler a fost plasat la mijlocul diametrului vasului vizualizat, dimensiunile eșantionului nedeșășind 2/3 din diametrul vasului. Velocitățile fluxului au fost înregistrate doar în cazul prezenței unui semnal constant pe parcursul a cel puțin 5 secunde. Indicele de pulsilitate carotidian (IPC) a fost calculat în timpul examinării arterelor carotide comune stângi și drepte, precum și a arterelor carotide interne stângi și drepte conform formulei $((VMS-VED)/VM)$, iar indicele de rezistență carotidian (IRC) a fost de asemenea apreciat la nivel de artera carotidă comună bilateral, precum și la nivel de artere carotide interne bilateral conform formulei similare celei utilizate în cazul arterelor renale $((VMS-VED)/VMS)$.

Metode de prelucrare statistică

Datele au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză descriptivă, dispersională și corelațională. Dependența statistică dintre parametrii calitativi a fost prezentată prin tabele de contingență. Pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor a fost folosit criteriul "THI²" (X^2), pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive a două grupe – criteriul U-Fischer, iar pentru identificarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe – criteriul Student. La testarea egalității a trei și mai multe medii sau pentru estimarea variației unei variabile (unui parametru numeric) sub influența unei variabile de grupare a fost utilizată procedura de analiza dispersională – (procedeele ANOVA). Studiul interacțiunii dintre 2 parametri cantitativi diferiți a fost efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r). Coeficientul de corelație Pearson, a fost interpretat după Hopkins în modul următor: $r < 0,1$ – neglijabil, foarte mic; $0,1 \geq r < 0,3$ – mic, minor; $0,3 \geq r < 0,5$ – moderat, rezonabil; $0,5 \geq r < 0,7$ – mare, major; $0,7 \geq r < 0,9$ – foarte mare; $r > 0,9$ – aproape perfect, descrie relația dintre 3 variabile practic indistincte.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-HEMODINAMICE ȘI ECOCARDIOGRAFICE ÎN FUNCȚIE DE PARAMETRII HEMODINAMICII INTRARENALĂ LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ȘI DISGLICEMIE

3.1. Particularitățile clinico-hemodinamice ale pacienților cu hipertensiune arterială

Populația cercetată a inclus 200 pacienți cu HTA cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 de ani, vârsta medie fiind de $50,15 \pm 14,50$ ani, 56 % (112 pts) din totalitatea lotului cercetat o prezentau bărbații și 44 % (88 pts) – femeile. În urma analizei loturilor de pacienți conform statutului social și activității fizice cotidiene au fost constatate următoarele: prevalarea pacienților din mediul urban – 65 % (130 pts) față de cei din mediul rural – 35 % (70 pts), majoritatea pacienților fiind încadrați în câmpul de muncă – 67 % (134 pts), însă având un mod sedentar de activitate profesională – 68,5 % (137 pts), fapt notat și la analiza gradului activității fizice, astfel 63,5 % dintre pacienți prezentând o activitate fizică minimală, 30 % – activitate fizică moderată și numai 6,5 % – o activitate fizică intensă. Din totalitatea pacienților incluși în studiu 22,5 % (45 pts) au fost identificați drept fumători, cu o durată medie a fumatului de $22,27 \pm 11,96$ ani, și cu un consum mediu de tutun de $21,09 \pm 4,86$ pachet/ani.

La analiza valorilor TA s-a constatat că 22 % (44 pts) se prezentau cu HTA gr I, 48 % (96 pts) – cu HTA gr. II și 30 % (60 pts) – cu HTA gr. III, cu vârstă medie a debutului HTA de $40,55 \pm 10,27$ ani, durata medie a HTA fiind de $9,57 \pm 7,12$ ani. Majoritatea pacienților – 60 % (120 pts) – menționau o predispunere eredocolaterală față de BCV, astfel că la 9,5 % (19 pts) rudele au decedat subit, la 34,5 % (69 pts) – din cauza complicațiilor HTA, 14 % (28 pts) – din cauza CPI și rudele a 42 % (84 pts) – din alte cauze.

La analiza lotului de studiu prin prisma simptomatologiei prezentate de subiecții recrutați au fost făcute următoarele notificări: 90 % dintre pacienți acuza cefalee în anamneză, 68,5 % – vertijă, 46,5 % – acufene, 35,5 % – fosfene, 31 % – nausea, 22,5 % – dureri precordiale, 38,5 % – palpitații cardiace periodice, 42,5 % + dispnee de diferit grad, 76,5 % –fatigabilitate moderată. Tratament antihipertensiv sistematic administrau 60 % din numărul total de pacienții, dintre care doar 25 % au atins valorile-țintă ale TA, astfel că 32,5 % administrau beta-blocante, 19,5 % – blocante ale canalelor de calciu, 59 % – inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, 15,5 % – antagoniști ai receptorilor angiotensinici.

AAOT-țintă la nivel de vase retiniene a fost constatată la 47,5 % din numărul total de pacienți, dintre care la 57,8 % (55 pts) – retinopatie hipertensivă de gradul I, la 32,6 % – retinopatie hipertensivă de gradul II, iar la 9,5 % – retinopatie hipertensivă de gradul III, pe când la examinarea valorilor indicelui gleznă-braț pentru identificarea afectării macrovasculare din cadrul HTA au fost determinate următoarele: lipsa afectării macrovasculare periferice la 54 % (108 pts), afectare

vasculară periferică severă în 2 % din cazuri, boala arterială periferică în 11 % (22 pts), iar în 33 % din cazuri au fost notate valori de hotar ale indicelui gleznă-braț.

La studierea indicilor antropometrici ai lotului general de cercetare au fost descifrate următoarele date: masa medie a subiecților cercetați a fost $86,95 \pm 10,96$ kg, înălțimea medie – $173,03 \pm 7,28$ cm, circumferința taliei – $96,78 \pm 10,56$ cm, circumferința feselor – $97,34 \pm 7,81$ cm, raportul circumferința taliei la circumferința feselor – $0,99 \pm 0,10$, IMC – $29,15 \pm 3,69$, astfel că doar 13,5 % (27 pts) aveau un IMC în limitele normei, pe când 44,5 % erau supraponderali, 33,5 % – cu obezitate gr I, 6 % – cu obezitate gr. II și 2 % – cu obezitate gr. III, cu o durată medie a obezității de $10,11 \pm 4,84$ ani, iar la studierea tipului de obezitate s-a constatat că în 50,7 % obezitatea era de tip ginoid, iar în 49,3 % – de tip android.

La explorarea modificărilor metabolismului glucidic s-a observat că 52 % din populația lotului general se prezenta cu diferit tip de manifestare a disglucemiei, astfel 17,5 % (35 pts) – cu DZ tip 2, cu o durată medie a maladiei de $8,68 \pm 3,78$ ani, 15 % (30 pts) – cu alterarea toleranței la glucoză, 19,5 % (39 pts) – cu glicemia bazală modificată, iar 26,5 % (53 pts) – cu anamneștic ereditar agravat pentru DZ. În ceea ce privește afectarea microvasculară în cadrul pacienților cu DZ au fost făcute următoarele observații: retinopatie diabetică s-a constatat la 16 % (32 pts), dintre care la 62,5 % – retinopatie diabetică de gr. I, la 31,3 % – retinopatie diabetică de gr. II și în 6,3 % – retinopatie de gr. III. Neuropatie diabetică periferică tipică distală simetrică s-a notat la 16 % din pacienți, dintre care 75 % cu neuropatie ușoară, 21,9 % neuropatie moderată și 3,1 % neuropatie severă. Albuminurie și glucozurie s-a depistat la, respectiv, 8 % și 5 % dintre pacienți, dintre care 81,3 % – cu albuminuria ușoară.

În ceea ce privește parametrii electrocardiografici putem afirma următoarele: toți pacienții la înrolare se prezentau în ritm sinuzal (acesta fiind un criteriu obligator de includere). Tulburări de conducere intraventriculară au fost înregistrate la 23 % pacienți, dintre care 16 % - cu bloc complet de ram drept al fasciculului His, 4 % – cu bloc complet de ram stâng al fasciculului His și 3 % – cu tulburări de conducere intraventriculare nespecifice. Tulburări de ritm cardiac s-au înregistrat la 30 % din subiecți, respectiv extrasistolie supraventriculară la 27 %, extrasistolie ventriculară la 2,5 %, și extrasistolie supraventriculară în asociere cu extrasistolie ventriculară - la 0,5 %. Modificările segmentului ST au fost observate după cum urmează: supradenivelarea segmentului ST – în 2,5 % cazuri, subdenivelare de segment ST – la 10 %, dintre care în 85 % din cazuri subdenivelarea a fost până la 0,5 mm. Criterii electrocardiografice de HVS au fost constatate după cum urmează: hipertrofia miocardului VS conform indicelui Sokolov-Lyon – în 59 % (118 pts), creșterea amplitudinii undei R în derivația aVL – în 34 % (68 pts), indicele Cornell voltaj-dură – 21,5 % (43 pts).

Valorile medii ale indicilor hemodinamici au fost constatate după cum urmează (tabelul 3.1): TAS ziua – $153,73 \pm 12,82$ mmHg TAS noaptea – $138,32 \pm 16,35$ mmHg, TAS medie – $146,12 \pm 13,96$ mmHg, TAD ziua – $91,32 \pm 6,05$ mmHg, TAD noaptea – $81,79 \pm 8,34$ mmHg, TAD medie – $86,59 \pm 6,78$ mmHg, PP ziua – $63,29 \pm 9,57$ mmHg, PP noaptea – $57,34 \pm 11,38$, PP medie – $60,34 \pm 9,98$ mmHg, FCC ziua – $86,06 \pm 8,85$ c/min, FCC noaptea – $62,97 \pm 7,91$ c/min, FCC medie $75,29 \pm 7,04$ c/min.

Tabelul 5. Caracteristica parametrilor hemodinamici ai lotului general de cercetare

Parametrul hemodinamic	Valoarea medie	Deviația standard
TAS ziua, (mmHg)	153,73	12,83
TAS noaptea, (mmHg)	138,32	16,36
TAS medie, (mmHg)	146,12	13,96
TAD ziua, (mmHg)	91,32	6,05
TAD noaptea, (mmHg)	81,79	8,34
TAD medie, (mmHg)	86,59	6,78
PP ziua, (mmHg)	63,29	9,57
PP noaptea, (mmHg)	57,34	11,38
PP medie, (mmHg)	60,34	9,98
FCC ziua (c/min)	86,06	8,86
FCC noaptea, (c/min)	62,97	7,92
FCC medie, (c/min)	75,29	7,05

Notă: TAS – tensiunea arterială sistolică; TAD – tensiunea arterială diastolică; PP – presiunea pulsului; FCC – frecvența contracțiilor cardiace.

Parametrii ecocardiografici principali ai lotului de studiu sunt prezentați în tabelul 6. Valoarea medie a diametrului antero-posterior al aortei ascendente determinat ecocardiografic a fost $31,86 \pm 4,34$ mm, arcul aortic – $26,81 \pm 3,05$ mm, aorta descendentă – $24,93 \pm 3,48$ mm, viteza maximală sistolică la nivel de aortă descendentă – $1,26 \pm 0,17$ m/s. Valorile medii ale diametrului anteroposterior al atrului stâng au fost $40,27 \pm 4,45$ mm, aria atrului stâng – $19,7 \pm 2,70$ mm², volumul mediu al atrului stâng $71,92 \pm 12,17$ mm³, volumul indexat al atrului stâng indexat la suprafața corporală – $33,81 \pm 3,98$ mm³/m². La analiza proprietăților VS au fost realizate următoarele constatări: DTD VS $49,04 \pm 4,11$ mm, DTS VS $33,03 \pm 4,14$, VTD VS $112,08 \pm 22,19$ ml, VTS VD $44,48 \pm 13,84$ ml, grosimea medie a septului interventricular (SIV) $11,45 \pm 1,55$ mm, grosimea medie a peretelui posterior a VS (PPVS) $10,78 \pm 1,31$ mm, fracția de scurtare a VS $31,79 \pm 2,99$ %, fracția de ejeție a VS calculată prin metoda Simpson biplan $60,47 \pm 3,51$ %, iar valoarea medie pentru mișcarea sistolică a planului inelului mitral (MAPSE) – $17,91 \pm 1,75$ mm, în timp ce la analiza parametrilor velocităților tisulare prin intermediul tehnicii Doppler pulsatil tisular au fost înregistrate următoarele valori: Sm lateral – $1,03 \pm 0,10$ (cm/s), Sm septal – $0,095 \pm 0,009$ (cm/s).

Tabelul 6. Parametrii ecocardiografici ce caracterizează dimensiunile cordului stâng

Parametrul ecocardiografic	Valoarea medie	Deviația standard
Aorta ascendentă, (mm)	31,86	4,34
Aorta la arc, (mm)	26,81	3,05
Aorta descendentă, (mm)	24,93	3,48
V max Ao desc (cm/sec)	1,26	0,17
AS, (mm)	40,27	4,45
Aria AS, (cm ²)	19,70	2,70
Volum AS, (ml)	71,92	12,17
Volum indexat AS, (ml/m ²)	33,81	3,98
DTD VS, (mm)	49,04	4,11
DTS VS, (mm)	33,03	4,15
VTD VS, (ml)	112,08	22,19
VTS VS, (ml)	44,48	13,84
SIV, (mm)	11,46	1,55
PPVS, (mm)	10,78	1,32

Notă: AS – atriu stâng; VS – ventricul stâng; DTD – diametru telediastolic; DTS – diametru telesistolic; SIV – sept interventricular; PPVS – perete posterior al ventriculului stâng.

Masa medie a miocardului VS (MVS) a fost $205,17 \pm 52,23$ g, indicele masei miocardului VS (IMVS) – $102,95 \pm 23,93$ g/m², iar grosimea parietală relativă (GPR) – $0,44 \pm 0,05$ (Tabelul 7). Analiza tipului de remodelare a VS a relevat următoarele categorii: la 24 % din pacienți s-a constatat o geometrie normală a VS, la 34 % – remodelare concentrică a VS, la 32 % – hipertrofie concentrică și la 9,5 % – hipertrofie excentrică. În același timp, la analiza geometriei ventriculare stângi am depistat următoarele: 25,1 % – lipsa hipertrofiei, 61,1 % – hipertrofie ventriculară stângă de tip concentric nedilatată, 8,5 % – excentric nedilatată, 2 % – concentric dilatată.

La analiza parametrilor cantitativi responsabili de funcția diastolică a VS s-au constatat următoarele: parametrii Dopplerului pulsatil – unda E – $0,56 \pm 0,18$ m/s, unda A – $0,73 \pm 0,17$ cm/s, raportul mediu E/A – $0,81 \pm 0,38$, parametrii Doppler tisular pulsatil – Em lateral – $0,066 \pm 0,013$ cm/s, Am lat – $0,060 \pm 0,02$ cm/s, iar raportul Em/Am – $0,81 \pm 0,33$.

La 82 % (164 pts) s-a constatat disfuncție diastolică la examenul ecocardiografic, dintre care 87,5 % cu disfuncție diastolică de gr. I, 11,6 % cu disfuncție diastolică de gr. II, și doar 1,6 % – cu disfuncție diastolică de gr. III. Probabilitate ecocardiografică joasă de HTP s-a constatat la 93 % dintre subiecți, iar la 7 % – probabilitate intermediară de HTP. Disfuncție sistolică a VS nu s-a depistat la nici unul dintre pacienți.

Tabelul 7. Parametrii ecocardiografici ce caracterizează geometria, funcția sistolică și diastolică ale cordului stâng

Parametrul ecocardiografic	Valoarea medie	Deviația standard
FS, (%)	31,79	2,99
FE, (%)	60,47	3,51
MAPSE, (mm)	17,91	1,75
Sm lat, (cm/sec)	0,10	0,01
Sm sept, (cm/sec)	0,09	0,01
unda E, (m/sec)	0,56	0,18
unda A, (m/sec)	0,73	0,17
E/A	0,81	0,38
Em lat, (cm/sec)	0,07	0,01
Am lat, (cm/sec)	0,06	0,02
Em lat/Am lat	0,81	0,33
MVS (g)	205,17	52,23
IMVS, (g/m ²)	102,95	23,93
GPR	0,44	0,05

Notă: FS – fracție de scurtare; FE – fracție de ejeție; MAPSE – mișcarea sistolică anterioară a inelului mitral; Sm – vitezițe sistolice tisulare; Am, Em – vitezițe diastolice tisulare; MVS – masa ventriculului stâng; IMVS – indicele de masă a ventriculului stâng; GPR – grosimea parietală relativă.

În baza parametrilor ecocardiografici ai părților drepte ale cordului au fost identificate următoarele variabile (tabelul 8): diametrul bazal al VD determinat în secțiune apical 4 camere – $29,5 \pm 3,71$ mm, diametrul medio-lateral al – AD $39,71 \pm 3,38$ mm, aria AD cuantificată în secțiunea apical 4 camere – $16,98 \pm 2,89$ mm², funcția sistolică longitudinală măsurată prin tehnica Doppler tisular pulsat – $0,11 \pm 0,005$ cm/s, iar pentru mișcarea sistolică a planului inelului tricuspidian (TAPSE) – $19,2 \pm 1,66$ mm, diametrul mediu al arterei pulmonare principale – $20,48 \pm 2,18$ mm, presiunea sistolică estimată ecocardiografic în artera pulmonară – $28,3 \pm 5,32$ mmHg, iar vena cavă inferioară – $14,98 \pm 2,29$ mm.

Tabelul 8. Parametrii ecocardiografici ce caracterizează cordul drept

Parametrul ecocardiografic	Valoarea medie	Deviația standard
VD (mm)	29,5	3,71
AD (mm)	39,71	3,38
aria AD (mm ²)	16,98	2,89
Sm PLVD	0,11	0,005
TAPSE (mm)	19,2	1,66
AP (mm)	20,48	2,18
PSAP (mmHg)	28,3	5,321
VCI (mm)	14,98	2,29

Notă: VD – ventricul drept; AD – atriu drept; Sm PLVD – vitezițele tisulare sistolice la nivel de perete liber al ventriculului drept.

Parametrii examenului Doppler realizat la nivelul aortei abdominale și arterelor renale principale sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 9. Parametrii Doppler la nivel de aortă și artere renale principale

Parametrul Doppler renal	Valoarea medie, (cm/sec)	Deviația standard, (cm/sec)
Aorta abdominală VMS	69,33	10,66
Aorta abdominală VED	12,52	2,66
Artera renală principală VMS proximal dreaptă	95,80	21,45
Artera renală principală VMS proximal stângă	96,29	17,81
Artera renală principală VED proximal dreaptă	28,81	6,86
Artera renală principală VED proximal stângă	27,68	7,02
Artera renală principală VMS medie dreaptă	90,29	17,26
Artera renală principală VMS medie stângă	94,22	19,07
Artera renală principală VED medie dreaptă	27,28	8,39
Artera renală principală VED medie stângă	28,34	6,12
Artera renală principală VMS distală dreaptă	84,21	16,11
Artera renală principală VMS distală stângă	89,91	21,79
Artera renală principală VED distală dreaptă	25,75	6,69
Artera renală principală VED distală stângă	26,16	6,11

Notă: VMS – viteza maximală sistolică; VED – viteza telediastolică.

Valorile minimale, medii și maxime ale IRR și IPR la nivel de pol superior, mediu, inferior, precum și valorile medii pentru fiecare rinichi sunt stipulate în figura 2.

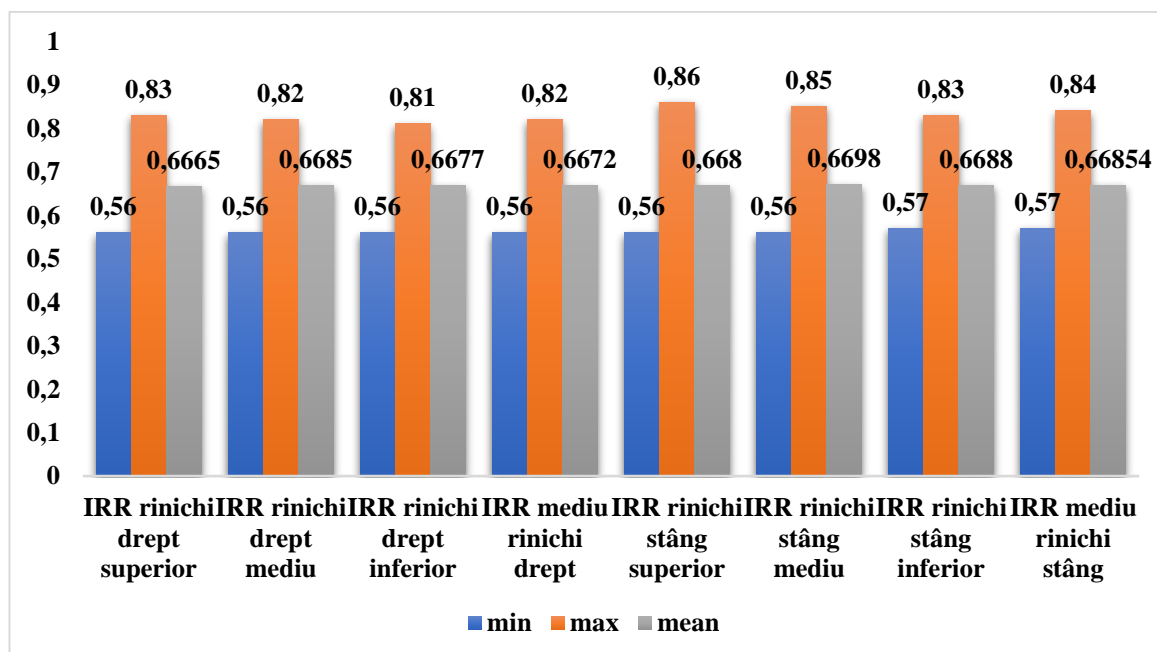


Figura 2. Valorile minimale, maxime și medii ale IRR la pacienții incluși în studiu.

Valorile medii pentru parametrii HIR cuantificați la nivel de artere renale parenchimoase au fost următoarele (tabelul 10): IRR mediu rinichi drept – $0,6672 \pm 0,0452$, IRR mediu rinichi stâng – $0,6685 \pm 0,0458$, IPR mediu rinichi drept – $1,246 \pm 0,181$, IPR mediu rinichi stâng – $1,2533$

$\pm 0,178$, TAR mediu rinichi drept – $66,68 \pm 2,324$, TAR mediu rinichi stâng – $66,66 \pm 2,488$, volumul rinichiului drept – $129,27 \pm 23,785$ ml, volumul rinichiului stâng – $129,52 \pm 25,078$ ml, raportul VR/IRR mediu rinichi drept – $193,07 \pm 40,21$ ml, VR/IRR mediu rinichi stâng – $195,52 \pm 41,587$ ml.

Tabelul 10. Valorile medii pentru parametrii Doppler intrarenal

Parametrul	Valoarea minimă	Valoarea maximă	Valoarea medie	Deveirea standard
IRR mediu rinichi drept	0,56	0,82	0,67	0,05
IRR mediu rinichi stâng	0,57	0,84	0,67	0,05
IPR mediu rinichi drept	0,89	2,32	1,25	0,18
IPR mediu rinichi stâng	0,87	2,32	1,25	0,18
TAR mediu rinichi drept	57,00	71,00	66,68	2,32
TAR mediu rinichi stâng	56,60	74,00	66,66	2,49
VR rinichi drept	77,00	213,00	129,27	23,79
VR rinichi stâng	43,00	200,00	129,52	25,08
Raport VR/IRR mediu rinichi drept	107,00	338,00	193,07	40,21
Raport VR/IRR mediu rinichi stâng	112,00	322,00	195,52	41,59

Notă: IRR – indice de rezistență renal; IPR – indice de pulsabilitate renal; TAR – timp de accelerare renal; VR – volum renal.

Parametrii velocimetrice apreciați prin tehnica Doppler la nivel de artere carotide comune bilateral, artere carotide interne bilateral, precum și grosimea complexului intimă-medie la nivel de aceste vase arteriale determinată prin tehnica ultrasonografică 2 D sunt expuși în tabelul 11.

Tabelul 11. Parametrii velocimetrice apreciați prin Doppler carotidian

Parametrul	Valoarea minimă	Valoarea maximă	Valoarea medie	Devierea standard
VMS artera carotidă comună dreaptă, (cm/sec)	54,00	116,00	83,28	14,15
VMS artera carotidă comună stângă, (cm/sec)	50,00	113,00	85,42	13,25
VED artera carotidă comună dreaptă, (cm/sec)	9,00	36,00	15,75	3,73
VED artera carotidă comună stângă, (cm/sec)	9,80	66,00	16,46	5,33
VMS artera carotidă internă dreaptă, (cm/sec)	45,00	132,00	85,89	12,20
VMS artera carotidă internă stângă, (cm/sec)	43,00	125,00	89,09	13,88
VED artera carotidă internă dreaptă, (cm/sec)	16,00	40,00	22,12	4,24
VED artera carotidă internă stângă, (cm/sec)	15,00	41,00	22,48	4,44

Notă: VMS – viteza maximală sistolică; VED – viteza telediastolică.

Valorile medii, diametrele și grosimea pereților carotidieni sunt reprezentate în tabelul 12.

Tabelul 12. **Diametrele și GIM apreciate prin ultrasonografia Doppler carotidian**

Parametrul	Valoarea minimă	Valoarea maximă	Valoarea medie	Devierea standard
Diametru artera carotidă comună dreaptă,(mm)	5,30	8,90	7,16	0,69
Diametru artera carotidă comună stângă, (mm)	5,30	9,10	7,18	0,67
Diametru artera carotidă internă dreaptă, (mm)	4,30	7,60	5,99	0,48
Diametru artera carotidă internă stângă, (mm)	4,10	7,50	5,96	0,51
GIM artera carotidă comună dreaptă, (mm)	0,50	1,50	1,04	0,19
GIM artera carotidă comună stângă, (mm)	0,50	1,60	1,05	0,20
GIM artera carotidă internă dreaptă, (mm)	0,50	1,40	0,98	0,18
GIM artera carotidă internă stângă, (mm)	0,50	1,40	0,99	0,19

Notă: GIM – grosimea intimă-medie.

Parametrii hemodinamicii carotidiene determinați prin tehnica Doppler sunt sistematizate în tabelul 13: IRC artera carotidă comună dreaptă – $0,7991 \pm 0,042$, IRC artera carotidă comună stângă – $0,8037 \pm 0,044$, IRC artera carotidă internă dreaptă – $0,7472 \pm 0,041$, IRC artera carotidă internă stângă – $0,7457 \pm 0,043$, IPC artera carotidă comună dreaptă – $1,4127 \pm 0,243$, IPC artera carotidă comună stângă - $1,4157 \pm 0,248$, IPC artera carotidă internă dreaptă – $1,2757 \pm 0,178$, IPC artera carotidă internă stângă – $1,2761 \pm 0,181$

Tabelul 13. **Parametrii hemodinamicii carotidiene.**

Parametrul	Valoarea minimă	Valoarea maximă	Valoarea medie	Devierea standard
IRC artera carotidă comună dreaptă	0,66	0,94	0,80	0,04
IRC artera carotidă comună stângă	0,67	0,96	0,80	0,04
IRC artera carotidă internă dreaptă	0,55	1,00	0,75	0,04
IRC artera carotidă internă stângă	0,56	1,00	0,75	0,04
IPC artera carotidă comună dreaptă	1,12	2,67	1,41	0,24
IPC artera carotidă comună stângă	1,12	2,60	1,42	0,25
IPC artera carotidă internă dreaptă	0,96	2,20	1,28	0,18
IPC artera carotidă internă stângă	0,98	2,29	1,28	0,18

Notă: IRC – indice de rezistență carotidian; IPC – indice de pulsilitate carotidian;

Caracteristicile lotului general de cercetare reprezentate prin parametri biochimici sunt prezentate în tabelul 14.

Tabelul 14. Parametrii biochimici ai lotului general de cercetare

Parametrul	Valoarea minimă	Valoarea maximă	Valoarea medie	Devierea standard
Ureea (mmol/l)	3,20	15,50	6,19	1,55
Creatinina (μmol/l)	35,00	152,00	82,95	18,14
RFG (ml/min* 1,73 m2)	60,00	145,00	101,21	17,94
Kaliu (mmol/l)	3,30	5,20	4,30	0,40
Natriu (mmol/l)	121,00	146,00	137,32	5,57
Clor (mmol/l)	96,00	114,00	105,57	2,58
Albumina serică (mmol/l)	29,00	67,00	41,35	7,25
Raport albumină/creatinină	0,20	3,25	0,45	0,30
Bilirubina totală (mmol/l)	4,00	30,00	15,13	3,54
Bilirubina conjugată (mmol/l)	1,50	19,00	5,76	3,54
Bilirubina neconjugată (mmol/l)	2,00	20,00	9,39	3,24
Glucoza serică a jeun, (mmol/l)	4,00	13,20	5,58	1,39
Hb A1c (%)	5,00	9,30	6,63	0,98
Profil glicemic glucoza I (mmol/l)	5,10	13,20	7,55	2,24
Profil glicemic glucoza II (mmol/l)	5,10	13,70	8,78	2,56
Profil glicemic glucoza III (mmol/l)	4,30	17,00	8,32	3,32
Colesterolul total, (mmol/l)	2,79	14,30	5,54	1,31
LDL-C, (mmol/l)	0,87	8,00	3,35	1,15
HDL-C, (mmol/l)	0,70	2,60	1,27	0,23
Trigliceride (mmol/l)	0,60	8,30	1,98	0,93

Notă: RFG – rata filtrării glomerulare; HbA1c – hemoglobina glicozilată; LDL -C – lipoproteine cu masa moleculară joasă; HDL -C – lipoproteine cu masa moleculară înaltă.

În lotul de cercetare au fost incluși 200 de pacienți, respectând formula de estimare a volumului eșantionului de cercetare și criteriile de includere și excludere. La analiza particularităților lotului conform indicilor clinico-hemodinamici au fost făcute următoarele constatări: majoritatea pacienților prezentau HTA gr. II, astfel mai mult de o jumătate din totalitatea lotului administrau tratament antihipertensiv sistematic, în cea mai mare parte

administrând IECA, însă doar un sfert dintre pacienți au atins valorile-țintă ale TA. Rata pacienților cu AAOȚ a fost în jur de 50 la sută din totalitatea lotului cercetat atât în ceea ce privește retinopatia hipertensivă, cât și afectarea macrovasculară apreciată prin identificarea indicelui gleznă-braț, grosimea peretelui carotidian și parametrii funcționali (RFG și raportul albumină creatinină). Ponderea pacienților cu disglucemie a constituit circa 44 %, complicațiile microvasculare diabetice (retinopatia diabetică, nefropatia diabetică și neuropatia diabetică) întâlnindu-se la fiecare al șaselea pacient din lotul de cercetare. A fost înregistrată o pondere sporită a hipertrofiei ventriculare stânga atât la examenul electrocardiografic, cât și la ecocardiografie, care a constatat prevalarea remodelării concentrice a miocardului VS și alterării funcției lusitrope de gradul I, funcția sistolică a VS fiind păstrată la toți pacienții din cadrul studiului. Parametrii Doppler renal și carotidian determinați, precum și parametrii HIR au prezentat valori corespunzătoare populației studiate și variabilitate intra-observator acceptabilă pentru efectuarea analizei statistice a datelor. Conform statutului biochimic, în ambele loturi a fost înregistrată o depășire moderată peste valorile de referință pentru populația studiată a indicilor statutului glicemic și lipidic.

3.2. Parametrii hemodinamicii intrarenale în funcție de variabilele clinico-hemodinamice și antropometrice la pacienții cu hipertensiune arterială

În urma analizei univariate s-a constatat o corelație pozitivă între IRR, IPR, TAR, VR și raportul VR/IRR cu vârsta ($r = 0,534$, $p < 0,01$, $r = 0,376$, $p < 0,01$, $r = 0,372$, $p < 0,01$, $r = 0,207$, $p < 0,01$, $r = 0,347$, $p < 0,01$), această corelație fiind cea mai importantă pentru IRR, moderată pentru IPR și raportul VR/IRR, dar slabă pentru VR. Au fost identificate valori mai mari ale IRR, IPR, TAR la sexul feminin, însă aceste diferențe nu erau statistic semnificative, pe când în cazul VR și raportului VR/IRR s-au notat diferențe statistic semnificative ale acestor variabile, cu valori mai înalte pentru sexul masculin (133,06 ml vs 124,41 ml, $p < 0,01$; 201,43 ml vs 187,88 ml, $p < 0,01$).

Pentru pacienții fumători au fost înregistrate valori mai înalte ale parametrilor HIR, statistic ne semnificative ($p > 0,05$), însă a fost observată o corelație statistic semnificativă de intensitate medie pentru IRR cu durata fumatului și numărul de pachet/an ($r = 0,352$, $p < 0,05$, $r = 0,315$, $p < 0,05$).

La aprecierea interrelației între parametrii HIR cu gradul HTA s-au efectuat următoarele observații (figura 3): creșterea valorilor IRR, IPR și TAR odată cu creșterea gradului HTA (IRR = 0,634, IPR = 1,239, TA = 65,673 ms pentru HTA gr. I, IRR = 0,666, IPR = 1,247, TA = 66,703 ms pentru HTA gr. II, IRR = 0,694, IPR = 1,343, TA = 67,368 pentru HTA gr. III, $p < 0,05$) și descreșterea valorilor VR și raportului VR/IRR odată cu avansarea gradului HTA.

La analiza corespondenței parametrilor HIR cu vârsta de debut și durata HTA s-a constatat o corelație statistic semnificativă de putere moderată a IRR cu aceste 2 variabile ($r=0,438$, $p < 0,01$, $r=0,439$, $p < 0,01$), precum și o corelație statistic semnificativă de intensitate mai slabă a IPR, cu vârsta de debut a HTA ($r=0,312$, $p < 0,01$, $r=0,330$, $p < 0,01$, $0,238$) și durata HTA ($r=0,302$, $p < 0,01$, $r=0,271$, $p < 0,01$). În același timp a fost notată o corelație negativă statistic semnificativă între VR și raportul VR/IRR cu durata HTA ($r=-0,213$, $p < 0,01$, $r=-0,342$, $p < 0,01$), fără o careva corelație statistic semnificativă între parametrii respectivi și vârsta de debut a HTA.

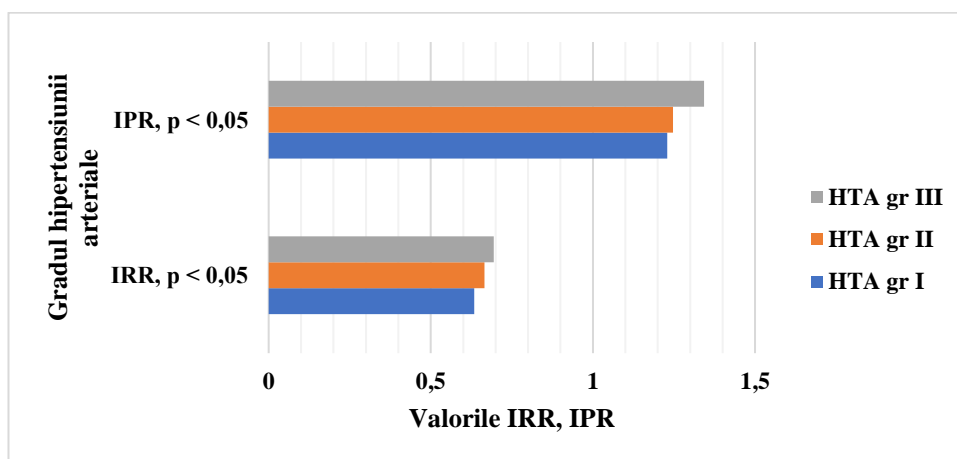


Figura 3. **Modificarea parametrilor HIR în dependență de gradul HTA**

Notă. $p < 0,05$ – diferențele între IRR și IPR în funcție de gradul HTA

La comparația valorilor parametrilor HIR cu predispoziția eredocolaterală pentru patologiile CV n-au fost depistate valori statistic semnificative.

În urma analizei comparative a variabilelor HIR cu administrarea tratamentului antihipertensiv sistematic au fost consemnate valori mai înalte, statistic semnificative pentru IRR ($0,648$ vs $0,680$, $p < 0,001$), precum și pentru IPR ($1,204$ vs $1,286$, $p < 0,01$) la pacienții ce administrează tratament antihipertensiv sistematic. Pe de altă parte, au fost înregistrate valori mai mari ale VR ($134,97$ vs $125,14$ p, $< 0,01$) și raportului VR/IRR ($207,40$ vs $183,26$, $p < 0,001$) la pacienții ce nu administrează tratament antihipertensiv. În același timp, la evaluarea parametrilor HIR în funcție de clasa de preparate antihipertensive administrate am obținut următoarele rezultate (figura 4): în cazul preparatelor din grupul beta-blocantelor pacienții, care administrau aceste grupe de preparate, prezentau valori mai mari ale IRR ($0,655$ vs $0,693$, $p < 0,001$), IPR ($1,205$ vs $1,333$, $p < 0,001$), TAR ($66,33$ vs $67,33$, $p < 0,01$) și valori mai reduse pentru VR ($131,62$ vs $125,523$, $p < 0,05$) și pentru raportul VR/IRR ($200,00$ vs $178,97$, $p < 0,001$). În cazul blocantelor canalelor de calciu într-un mod similar pacienții prezentau valori mai înalte pentru IRR ($0,658$ vs $0,705$, $p < 0,001$), IPR ($1,217$ vs $1,369$, $p < 0,01$), TA ($66,407$ vs $67,76$, $p < 0,001$), pentru VR nu s-au observat diferențe statistic semnificative, iar pentru raportul VR/IRR pacienții ce urmau

tratament au înregistrat valori mai reduse (198,05 vs 172,18, $p < 0,001$), în timp ce în cazul preparatelor din grupul inhibitorilor SRAA prezentau diferențe statistic semnificative doar pentru IRR (0,664 vs 0,682, $p < 0,05$), IPR (1,234 vs 1,315, $p < 0,05$) cu valori mai înalte pentru pacienții ce administrau tratament și raportul VR/IRR (195,33 vs 186,10, $p < 0,05$) cu variabile mai reduse pentru pacienții tratați.

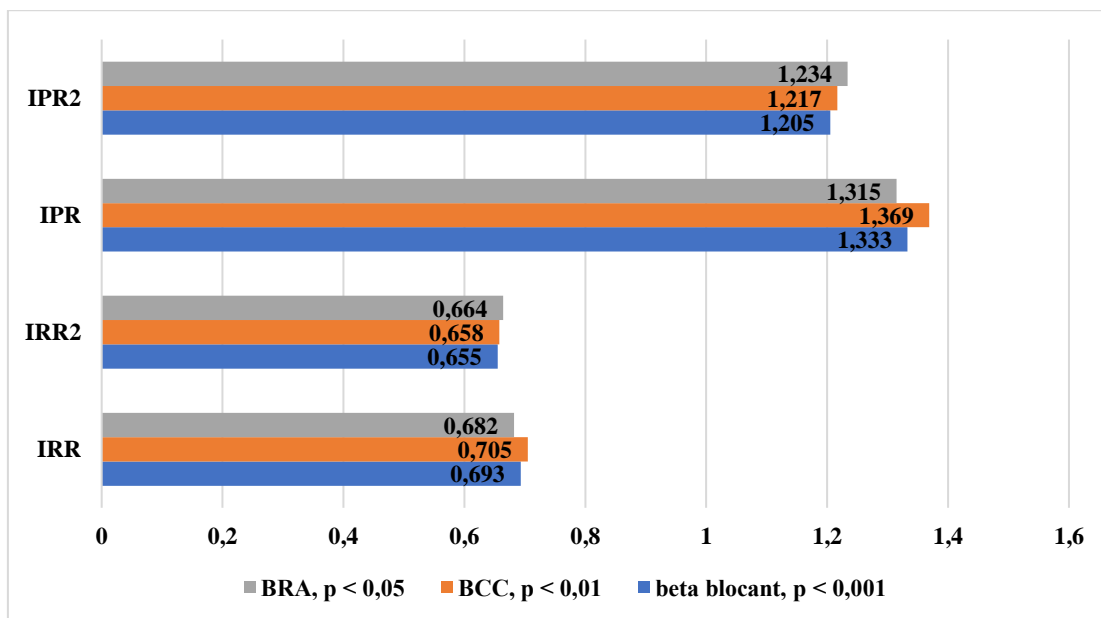


Figura 4. Variațiile parametrilor HIR în funcție de tratamentul antihipertensiv administrat

Notă. Diferențele între valorile IRR, IPR în raport cu medicația antihipertensivă administrată, $p < 0,05$ – blocanții receptorilor angiotensinici, $p < 0,01$ – blocantele canalelor de calciu, $p < 0,001$ – betablocante.

La analiza comparativă a valorilor HIR cu afectarea retinei în cadrul HTA au fost făcute următoarele constatări (Figura 5): pacienți cu retinopatie hipertensivă prezentau valori mai înalte ale IRR (0,651 vs 0,685, $p < 0,001$), IPR (1,19 vs 1,31, $p < 0,001$), TA (66,22 vs 67,18, $p < 0,01$) față de cei fără retinopatie și valori mai reduse ale VR (132,81 vs 125,42 $p < 0,05$) și a raportului VR/IRR (203,28 vs 181,87, $p < 0,001$). Valorile unor parametri HIR au crescut odată cu avansarea în grad a retinopatiei (Gradul I vs Gradul II vs Gradul III), pentru IRR (0,669 vs 0,699 vs 0,734, $p < 0,001$), IPR (1,271 vs 1,317 vs 1,546, $p < 0,001$). Alți parametri precum TA au fost indiferenți, iar VR (130,20 vs 121,77 vs 109,32, $p < 0,05$) și raportul VR/IRR (191,37 vs 174,93 vs 148,78, $p < 0,01$) au diminuat odată cu avansarea gradului retinopatiei hipertensive.

La contrapunerea gradului afectării vasculare periferice determinate prin IGB cu variabilele HIR, au fost observate valori maxime pentru IRR (0,706 vs 0,675 vs 0,655, $p < 0,001$), IPR (1,346 vs 1,267 vs 1,214, $p < 0,01$) la pacienții cu boala arterelor periferice în comparație cu cei cu valori

de hotar și valori normale. Pentru TAR și VR au fost notate variații statistic semnificative în dependență de prezența bolii arterelor periferice, iar în cazul raportului VR/IRR (BAP – 172,36 vs valori de hotar – 192,01 vs normal - 202,28, $p < 0,01$) se notează o descreștere a valorilor acestuia odată cu progresarea afectării vasculare periferice.

Analiza comparativă a parametrilor antropometrici cu variabilele HIR a relevat următoarele constatări (figura 6): corelația statistic semnificativă de intensitate slabă a masei corporale a pacienților cu IRR ($r = 0,281$, $p < 0,01$), IPR ($r = 0,206$, $p < 0,01$), TAR ($r = 0,186$, $p < 0,05$), ceilalți parametri ai HIR neprezentând corelații semnificative statistic cu variabila respectivă. Circumferința taliei și perimetrul feselor au prezentat corelații slabe, dar statistic semnificative, respectiv doar cu IRR ($r = 0,294$, $p < 0,01$, $r = 0,317$, $p < 0,01$) și IPR ($r = 0,250$, $p < 0,01$, $r = 0,255$, $p < 0,01$), în timp ce raportul CT/PF nu a prezentat corelații statistic semnificative cu parametrii HIR.

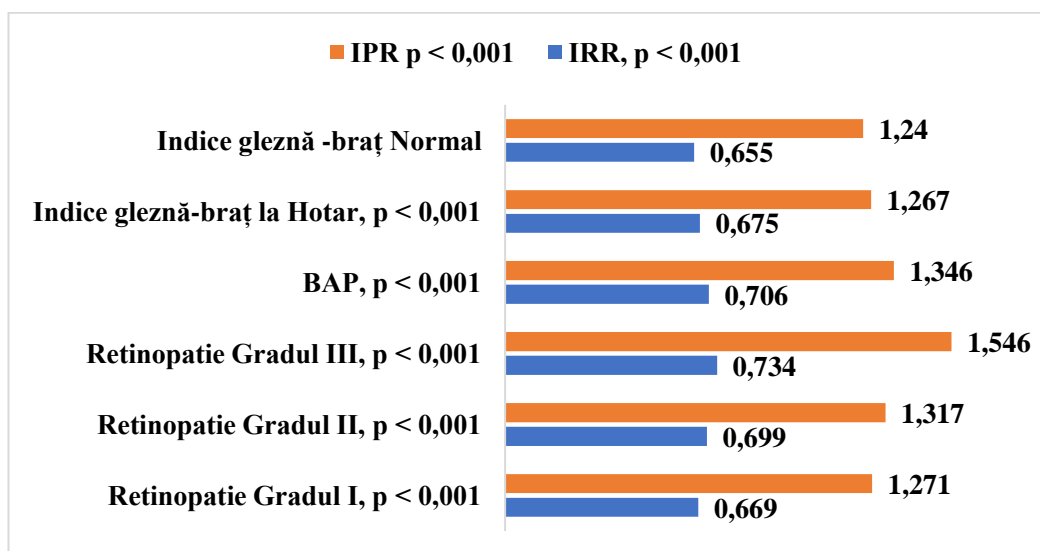


Figura 5. Corelațiile parametrilor HIR cu afectarea vasculară periferică și retinopia la pacienții hipertensivi

Notă. $p < 0,001$ – diferențele valorilor IPR și IRR în funcție de gradul retinopatie și prezența și gradul bolii arterelor periferice.

În același timp, tipul obezități android vs ginoid a prezentat o corelație statistic semnificativă doar cu IRR, valorile acestuia fiind mai înalte pentru tipul android de obezitate (0,683 vs 0,667, $p < 0,01$). Într-un mod similar a fost notată o corelație statistic semnificativă de intensitate redusă între durata obezității și IRR ($r = 0,305$, $p < 0,01$), IPR ($r = 0,206$, $p < 0,01$) și TAR ($r = 0,201$, $p < 0,01$).

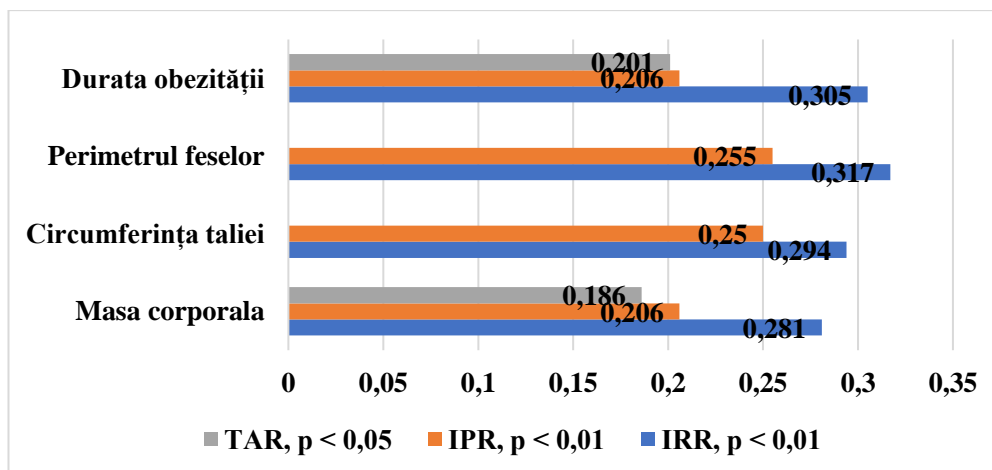


Figura 6. Analiza comparativă a parametrilor antropometrici cu parametrii HIR.

Notă. $p < 0,05$ – diferențele valorilor TAR în funcție durata obezității, perimetrul feselor, circumferința taliei, masa corporală, $p < 0,01$ – diferențele valorilor IPR și IRR în funcție durata obezității, perimetrul feselor, circumferința taliei, masa corporală.

La interpretarea corelațiilor parametrilor hemodinamici sistemici cu parametrii HIR s-au înregistrat corespondențe statistic semnificative (tabelul 15).

Tabelul 15. Corelațiile parametrilor HIR cu parametrii hemodinamici sistemici

Parametrul hemodinamic	IRR mediu	p	IPR mediu	p	VR mediu	p	VR/IR mediu	P
TAS ziua, (mmHg)	0,32	<0,01	0,26	<0,01	-0,04	-	-0,25	<0,01
TAS noaptea, (mmHg)	0,25	<0,01	0,19	<0,01	-0,13	-	-0,21	<0,01
TAS medie, (mmHg)	0,30	<0,01	0,25	<0,01	-0,09	-	-0,24	<0,01
TAD ziua, (mmHg)	0,26	<0,01	0,14	<0,01	-0,11	-	-0,23	<0,01
TAD noaptea, (mmHg)	0,22	<0,01	0,15	<0,01	-0,19	<0,01	-0,23	<0,01
TAD medie, (mmHg)	0,23	<0,01	0,15	<0,01	-0,14	<0,05	-0,21	<0,01
PP ziua, (mmHg)	0,29	<0,01	0,34	<0,01	0,15	<0,05	-0,19	<0,01
PP noaptea, (mmHg)	0,22	<0,01	0,26	<0,01	-0,07	-	-0,13	-
PP medie, (mmHg)	0,28	<0,01	0,31	<0,05	-0,01	-	-0,18	<0,05
FCC ziua, (c/min)	-0,17	<0,01	-0,20	<0,05	-0,05	-	-0,04	-
FCC noaptea, (mmHg)	-0,15	<0,05	-0,19	<0,01	-0,01	-	-0,05	-
FCC medie, (mmHg)	-0,17	<0,05	-0,19	<0,01	-0,04	-	-0,02	-

Notă: TAS – tensiunea arterială sistolică; TAD – tensiunea arterială diastolică; PP – presiunea pulsului; FCC – frecvența contracțiilor cardiace.

S-au înregistrat corespondențe statistic semnificative în special pentru IRR și parametrii hemodinamici (figura 7): cu TAS ziua ($r=0,319$, $p < 0,01$), TAS noaptea ($r=0,252$, $p < 0,01$), TAS medie ($r=0,302$, $p < 0,01$), TAD ziua ($r=0,264$, $p < 0,01$) TAD noaptea ($r=0,228$, $p < 0,01$), TAD medie ($r=0,225$, $p < 0,01$), PP ziua ($r=0,286$, $p < 0,01$), PP noaptea ($r=0,222$, $p < 0,01$), PP medie ($r=0,277$, $p < 0,01$), FCC ziua ($r=-0,170$, $p < 0,01$), FCC noaptea ($r=-0,148$, $p < 0,01$), FCC medie ($r=-0,166$, $p < 0,01$).

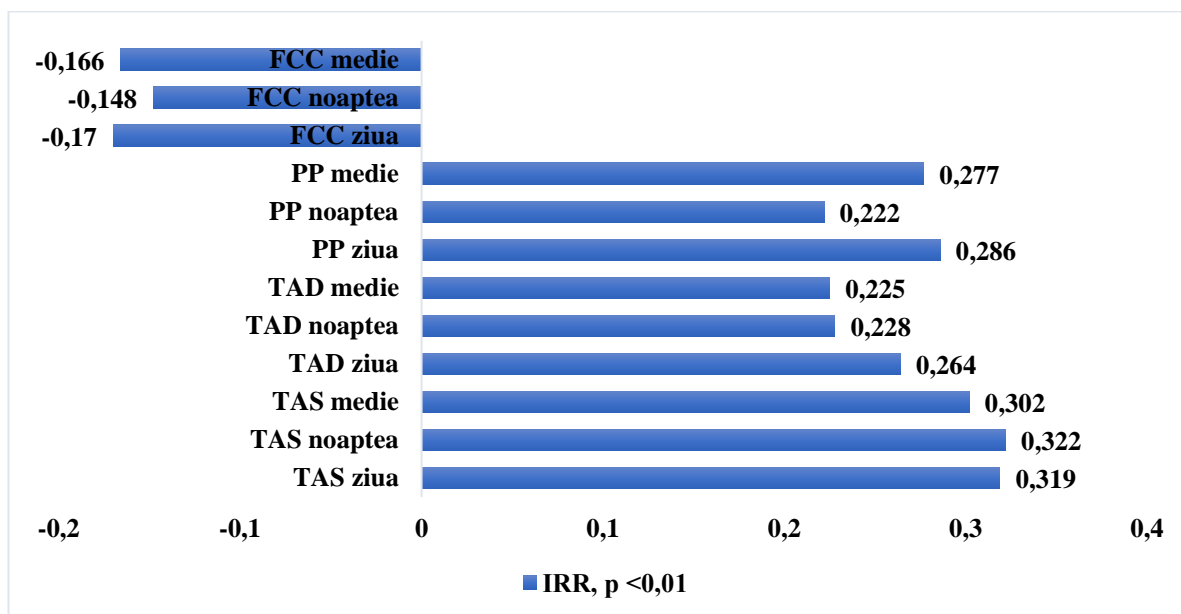


Figura 7. Corelațiile IRR cu parametrii hemodinamici sistemici.

Notă. $p < 0,01$ – corelațiile IRR cu FCC ziua, FCC noaptea, FCC medie, PP ziua, PP noaptea, PP medie, TAS ziua, TAS noaptea, TAS medie, TAD ziua, TAD noaptea, TAD medie.

În lotul general, dintre indicii HIR doar IRR și IPR a avut o relație pozitivă, directă cu parametrii hemodinamici sistemici - au corelat pozitiv cu gradul și durata HTA, TAS. TAD, PP au avut o relație inversă cu FCC. Deci, o dată cu creșterea valorilor TA și respectiv cu avansarea gradului HTA, crește și gradul de afectare HIR manifestată prin creșterea netă, lineară a valorilor IRR și IPR. În cadrul populației studiate am fost martorii interdependenței strânse a AAOȚ cu alterarea HIR, astfel că IRR și IPR a avut valori semnificativ crescute la pacienții cu retinopatie, afectare de vase periferice și cu alterarea complianței vasculare. Așadar, la pacienții hipertensivi, HIR, îndeosebi așa parametri precum IRR și IPR este influențată nu numai de nivelurile TA, dar și de o serie de alți parametri precum vârsta, sexul, variabilele antropometrice precum gradul și tipul obezității și prezența factorilor de risc și medicația administrată.

3.3. Geometria ventriculului stâng, parametrii funcției sistolice și diastolice și indicii hemodinamicii intrarenale la pacienții cu hipertensiune arterială.

La analiza corelațională a parametrilor ecocardiografici cu variabilele HIR la pacienții cu HTA au fost notate asocieri semnificative și în privința unor variabile chiar imprevizibile. Astfel s-a notat corelația veridică statistic de intensitate moderată a diametrului aortei ascendente cu IRR ($r = 0,410$, $p < 0,01$), cu IPR o corelație statistic veridică dar cu o importanță mai modestă ($r = 0,314$, $p < 0,01$), precum și cu TAR ($r = 0,173$, $p < 0,01$) și o corelație negativă de intensitate slabă cu raportul VR/IRR ($r = -0,188$, $p < 0,01$). La analiza interdependenței dimensiunilor cavităților stângi a cordului cu parametrii HIR s-a notat o corelație pozitivă, autentică statistic de putere rezonabilă a diametrului antero-posterior al AS cu IRR ($r = 0,436$, $p < 0,01$) cu IPR ($r = 0,358$, $p < 0,01$) și o corelație negativă cu raportul VR/IRR ($r = -0,208$, $p < 0,01$). Într-un mod similar a fost constată o interconexiune semnificativă a volumului AS și volumului indexat al AS cu IRR ($r = 0,333$, $p < 0,01$) și respectiv ($r = 0,410$, $p < 0,01$), și cu IPR ($r = 0,245$, $p < 0,01$) și respectiv ($r = 0,296$, $p < 0,01$) (figura 8).

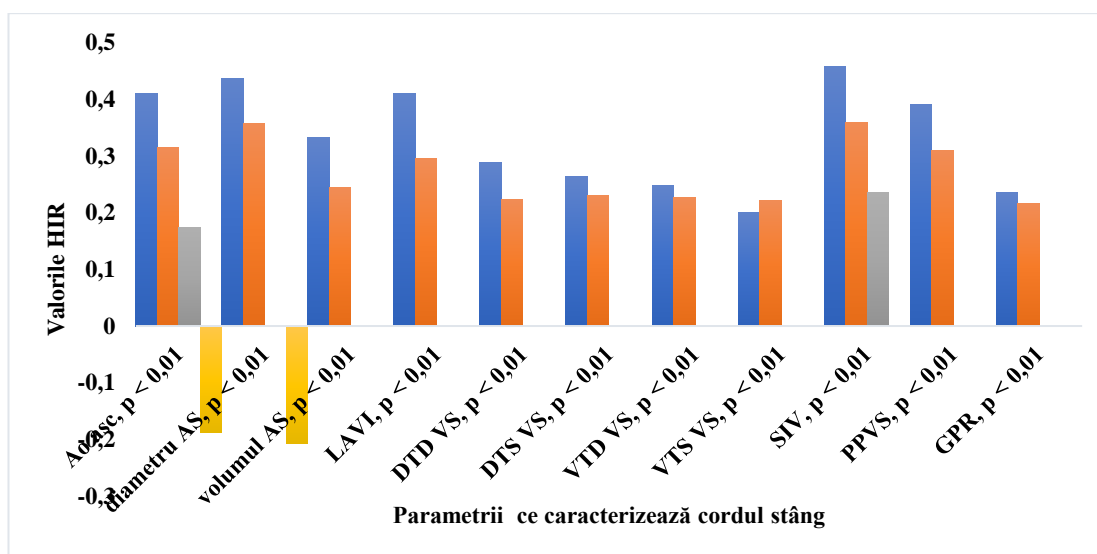


Figura 8. Analiza corelativă a variabilelor HIR cu parametrii ecocardiografici ce caracterizează cordului stâng

Notă. $p < 0,01$ corelațiile IPR, IRR, TAR cu diametrul aortei ascendente, atriului stâng, volumul atriului stâng, volumul indexat al atriului, diametrele și volumele telesistolice și telediastolice al ventriculului stâng, grosimea septului interventricular și peretelui posterior al ventriculului stâng, grosimea parietală relativă.

La compararea diametrelor și volumelor VS cu parametrii HIR au fost constatate corelații statistic veridice doar pentru unii parametrii HIR: interdependența DTD VS cu IRR ($r = 0,288$, $p < 0,01$) și IPR ($r = 0,224$, $p < 0,01$), interconexiunea DTS VS cu IRR ($r = 0,263$, $p < 0,01$) și cu IPR ($r = 0,231$, $p < 0,01$), concordanța VTD VS și VTS VS cu IRR ($r = 0,248$, $p < 0,01$) și ($r = 0,200$, $p < 0,01$).

<0,01) și cu IPR ($r = 0,227$, $p < 0,01$) și ($r = 0,222$, $p < 0,01$). Un fenomen notat la analiza criteriilor de remodelare a VS și afinitatea IRR față de acestea a fost corelația pozitivă statistic rezonabilă a IRR cu grosimea pereților VS și în special cu SIV ($r = 0,458$, $p < 0,01$) și mai puțin importantă cu PPVS ($r = 0,390$, $p < 0,01$) și cu GPR ($r = 0,235$, $p < 0,01$). Același fenomen însă mai puțin important, deși cu o veridicitate statistică înaltă a fost înregistrat și pentru IPR, care a înregistrat o corespondență pozitivă cu SIV ($r = 0,359$, $p < 0,01$), PPVS ($r = 0,310$, $p < 0,01$), GPR ($r = 0,216$, $p < 0,01$). TAR a corelat semnificativ statistic doar cu grosimea SIV ($r = 0,236$, $p < 0,01$).

La raportarea parametrilor funcției sistolice și diastolice a VS cu parametrii HIR au fost constatate unele particularități. La analiza comparativă a fracției de scurtare (FS), fracției de ejeție a VS (FE), MAPSE, și velocitățile tisulare septale și laterale cu variabilele HIR s-a notat concordanța negativă, statistic autentică a FS cu IRR ($r = -0,166$, $p < 0,05$), FE cu IRR ($r = -0,245$, $p < 0,05$), iar pentru ceilalți parametri ai funcției sistolice a VS nu au fost notate corelații considerabile cu variabilele HIR.

Analiza corespondenței parametrilor funcției diastolice a VS cu HIR (tabelul 15) a notat conexiunea negativă, statistic veridică a IRR cu raportul E/A ($r = -0,280$, $p < 0,01$) și o interdependență pozitivă, statistic autentică a IRR cu raportul E/E' ($r = 0,372$, $p < 0,01$), volumul indexat al AS ($r = 0,410$, $p < 0,01$), viteza maximală de regurgitare tricuspidiană ($r = 0,354$, $p < 0,01$).

Tabelul 15. Analiza comparativă a HIR la pacienții cu și fără disfuncție diastolică a VS

	Lipsa disfuncției diastolice		Prezența disfuncției diastolice		
	M	m	M	m	p
IRR	0,63	0,01	0,68	0,00	<0,001
IPR	1,15	0,02	1,27	0,01	<0,001
TAR	65,13	0,55	67,00	0,16	<0,001
VR	135,26	5,32	128,04	1,84	>0,05
VR/IRR	215,46	8,24	188,12	2,89	<0,001

Notă: IRR – indice de rezistență renal; IPR – indice de pulsilitate renal; TAR – timp de accelerare renal; VR – volum renal.

Astfel, s-a constatat că practic toți parametrii HIR au afinitate foarte înaltă față de prezența disfuncției diastolice, totodată, valorile IRR sunt considerabil mai înalte la pacienții cu semne de disfuncție diastolică a VS (0,627 vs 0,676, $p < 0,001$), precum IPR (1,146 vs 1,265, $p < 0,001$) și TAR (65,131 vs 67,003, $p < 0,001$), pentru VR nu s-au identificat diferențe statistic veridice în funcție de prezența disfuncției diastolice, iar în cazul raportului VR/IRR s-au notat valori mai înalte ale acestui în cazul lipsei disfuncției diastolice a VS (215,457 vs 188,124, $p < 0,001$), (figura 9).

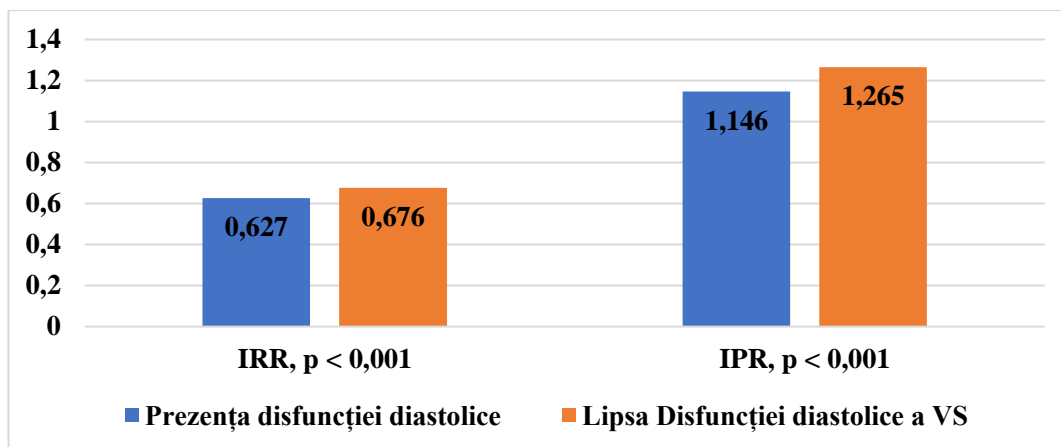


Figura 9. Valorile IPR și IRR în dependență de prezența disfuncției diastolice a VS. Notă. $p < 0,001$ – diferențele dintre IRR, IPR, în funcție de prezența disfuncției diastolice a ventriculului stâng.

Au fost identificate raporturi foarte importante clinic și statistic veridice ale parametrilor HIR cu MVS și IMVS (figura 10), modalitatea care urmează: cel mai semnificativ raport al MVS și IMVS cu IRR ($r = 0,449$, $p < 0,01$) și ($r = 0,468$, $p < 0,01$), ulterior în ordine descrescătoare a semnificației cu IPR ($r = 0,373$, $p < 0,01$) și ($r = 0,355$, $p < 0,01$), și cu TAR ($r = 0,223$, $p < 0,01$), ($r = 0,247$, $p < 0,01$).

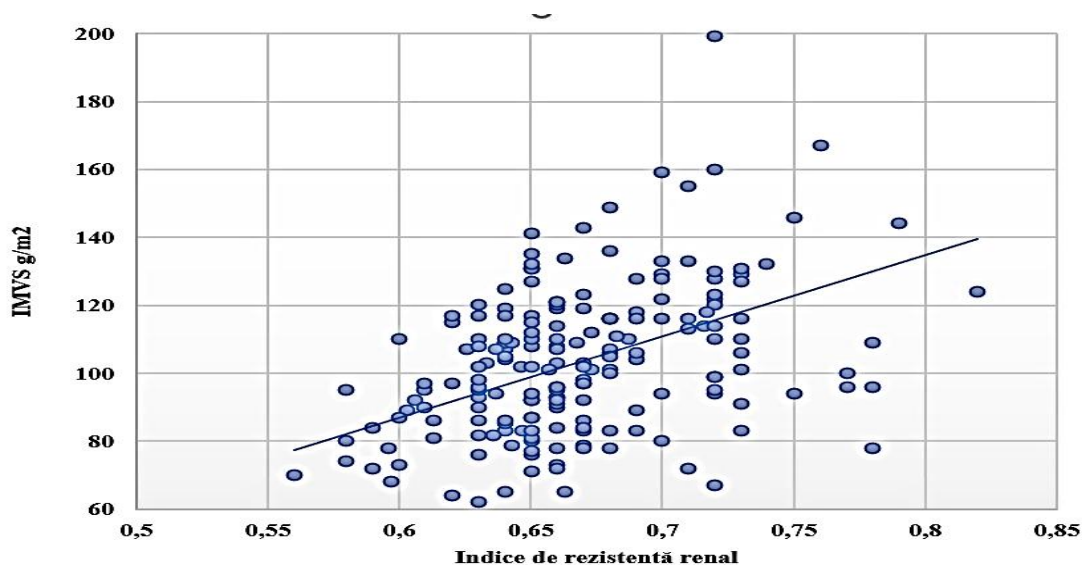


Figura 10. Corelațiile indicelui d masă a ventriculului stâng IMVS (g/m^2) cu IRR

Notă. $p < 0,01$ - diferențele IRR în funcție de IMVS

În același context, au fost scoase în evidență variații ale HIR în funcție de tipul de remodelare a VS (tabelul 16).

Tabelul 16. Analiza comparativă a HIR în dependență de tipul de remodelare a VS

	Geometrie normală	Remodelare concentrică	Hipertrofie concentrică	Hipertrofie excentrică	p
IRR	0,64 ± 0,01	0,66 ± 0,01	0,69 ± 0,01	0,67 ± 0,01	<0,001
IPR	1,18 ± 0,03	1,24 ± 0,02	1,32 ± 0,03	1,26 ± 0,02	<0,001
TAR	65,68 ± 0,43	66,67 ± 0,28	67,03 ± 0,26	67,98 ± 0,27	<0,01
VR	132,70 ± 3,59	129,22 ± 2,95	126,60 ± 2,90	129,16 ± 5,70	>0,05
VR/IRR	204,38 ± 6,11	194,38 ± 5,10	183,90 ± 4,62	189,63 ± 8,61	>0,05

Notă: IRR – indice de rezistență renal; IPR – indice de pulsilitate renal; TAR – timp de accelerare renal; VR – volum renal.

Astfel, că valori veridic reduse ale IRR au fost apreciate la pacienții cu geometria normală a VS cu valori mai înalte pentru pacienții cu remodelare concentrică, ulterior valorile în creștere pentru hipertrofia excentrică și cele mai înalte valori ale IRR au fost cuantificate la pacienții cu hipertrofie concentrică a VS (0,646 vs 0,660 vs 0,673 vs 0,690, p <0,001), aceeași legitate a fost detectată și pentru IPR (1,176 vs 1,242 vs 1,258 vs 1,316, p <0,001) și pentru TAR (65,68 vs 66,66 vs 67,03 vs 67,97, p <0,001). Pentru VR și raportul VR/IRR nu au fost constatate corelații semnificative cu tipul de remodelare a VS și respectiv, cu MVS și IMVS.

Tabelul 17. Analiza comparativă a HIR în dependență de geometria VS

	Concentric dilatat	Concentric nondilatat	Excentric dilatat	Excentric nondilatat	Lipsa Hipertrofiei	p
IRR	0,69	0,67	0,68	0,68	0,65	<0,01
IPR	1,35	1,27	1,25	1,24	1,18	<0,05
TAR	68,01	66,94	67,99	67,90	65,40	<0,001
VR	107,75	128,07	123,00	135,00	132,92	>0,05
VR/IR R	157,00	192,94	184,40	193,53	205,54	>0,05

Notă: IRR – indice de rezistență renal; IPR – indice de pulsilitate renal; TAR – timp de accelerare renal; VR – volum renal.

O afinitate semnificativă a fost raportată la contrapunerea parametrilor HIR cu geometria VS (tabelul 17), cele mai înalte valori ale IRR fiind înregistrate la pacienții cu tipul concentric dilatat al hipertrofiei de VS, urmat de tipul excentric dilatat, ulterior tipul excentric dilatat, concentric non-dilatat, iar cele mai joase valori ale IRR au fost cuantificate la pacienții fără hipertrofie de VS (0,688 vs 0,678 vs 0,675 vs 0,673 vs 0,647, p <0,01). Aceleași legități au fost constatate pentru IPR cu cele mai mici valori în lipsa hipertrofiei și cele mai înalte valori în cazul tipului concentric dilatat de hipertrofie a VS (1,178 vs 1,244 vs 1,246 vs 1,267 vs 1,345, p <0,05) și respectiv pentru TAR (65,04 vs 66,90 vs 67,90 vs 67,99 vs 69,01, p <0,001). În cazul VR și raportului VR/IRR nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce ține de geometria VS (figura 11).

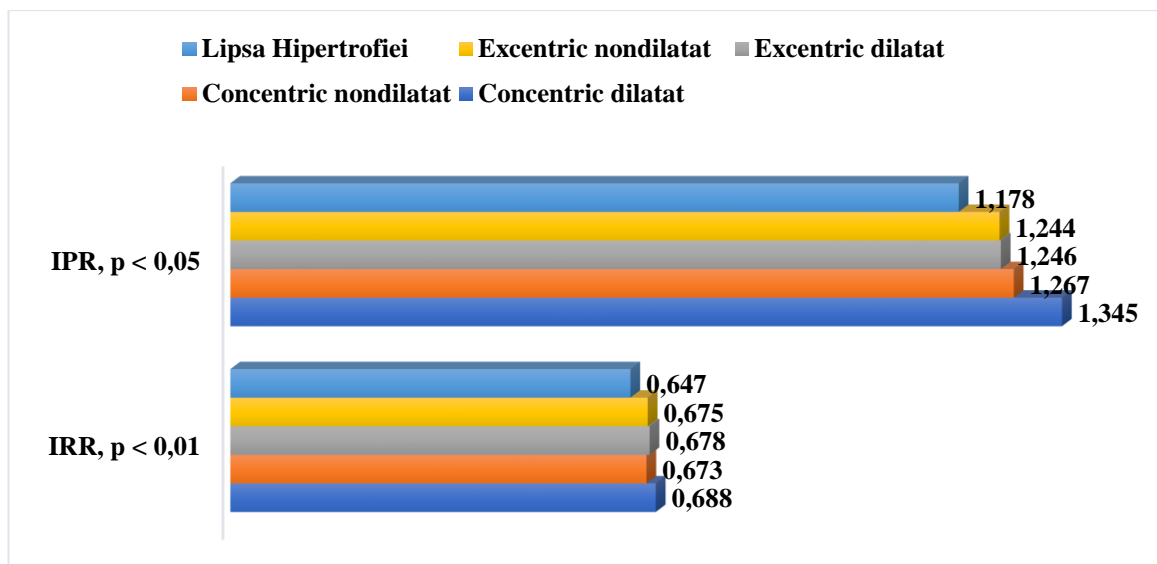


Figura 11. **HIR în dependență de geometria VS.**

Notă. p < 0,05 – diferențele IRP în funcție de prezența și tipul hipertrofiei ventriculare stângi, p < 0,01 – diferențele IRR în funcție de prezența și tipul hipertrofiei ventriculare stângi.

Un alt aspect pe care am ținut neapărat să îl analizăm a fost interdependența variabilelor HIR cu parametrii de structură și funcție a părților drepte ale cordului. Dacă pentru diametrul bazal al VD determinat în secțiunea apical 4 camere nu au fost determinate careva conexiuni cu parametrii HIR, atunci în cazul diametrului medio-lateral și ariei AD s-au constatat corelații statistic autentice, pozitive cu IRR ($r = 0,364$, $p < 0,01$), ($r = 0,371$, $p < 0,01$), cu IPR ($r = 0,296$, $p < 0,01$), ($r = 0,320$, $p < 0,01$) și corelații pozitive însă de intensitate mai slabă cu TAR ($r = 0,155$, $p < 0,05$), ($r = 0,148$, $p < 0,05$). În același timp au fost identificate interdependențe negative, statistic veridice ale velocităților tisulare determinate la nivel de perete liber al ventriculului drept (Sm) cu IRR ($r = -0,259$, $p < 0,01$), IPR ($r = -0,232$, $p < 0,01$), TAR ($r = -0,162$, $p < 0,05$), concomitent diametrul arterei pulmonare a corelat doar cu IPR ($r = 0,229$, $p < 0,01$), pe când PSAP determinată ecocardiografic a demonstrat conexiuni relevante, semnificative statistic, cu IRR ($r = 0,354$, $p < 0,01$), cu IPR ($r = 0,330$, $p < 0,01$) și cu TAR ($r = 0,218$, $p < 0,01$).

Analiza corelațională a parametrilor ecocardiografici cu HIR a notat interdependența pozitivă a IRR și IPR cu diametrul aortei ascendente, cu diametrul AS, volumul indexat al AS precum și cu DTD VS, DTS VS, VTD VS, VTS VS, PPVS, SIV, GPR, MVS, IMVS. După cercetarea comparativă a variabilelor HIR cu parametrii funcției sistolice a VS, s-a notat corelația negativă a IRR cu FS și FEVS. Practic toți parametrii HIR au afinitate foarte înaltă față de prezența disfuncției diastolice, astfel, valorile IRR, IPR și TAR sunt considerabil mai înalte la pacienții cu semne de disfuncție diastolică a VS, pe când raportul VR/IRR a înregistrat valorile cele mai înalte pentru pacienții fără disfuncție diastolică de VS. O afinitate semnificativă a fost raportată la

contrapunerea parametrilor HIR cu geometria ventriculară stângă, cele mai înalte valori ale IRR, fiind înregistrate la pacienții cu hipertrofie concentrică a VS și respectiv, cu tipul concentric dilatat al hipertrofiei de VS. La aprecierea interdependenței variabilelor HIR cu parametrii de structură și funcție a părților drepte ale cordului a fost constatată afinitatea IRR și IPR față de diametrul și aria AD, diametrul AP, PSAP și corelația negativă cu funcția sistolică a VD determinată prin Doppler tisular.

3.4. Concordanța parametrilor hemodinamicii carotidiene și intrarenale cu severitatea aterosclerozei carotidiene în hipertensiunea arterială

La analiza parametrilor HIR cu prezența aterosclerozei carotidiene reprezentate de identificarea plăcilor pe ACC și ACI s-au realizat constatări statistice autentice și clinic semnificative, notându-se valori considerabil mai înalte ale IRR la pacienții cu plăci aterosclerotice pe ACC (0,657 vs 0,687, $p < 0,001$) precum și pentru cei cu plăci aterosclerotice pe ACI (0,663 vs 0,710, $p < 0,01$). De asemenea au fost constatate valori mai mare ale IPR pentru subiecții cu plăci aterosclerotice pe ACC (1,208 vs 1,322, $p < 0,05$) și pe ACI (1,227 vs 1,448, $p < 0,01$).

În același timp, la analiza corelațională a plăcilor pe ACC și ACI nu s-au înregistrat legități statistice veridice pentru TAR, VR, raportul VR/IRR (figura 12). Într-un mod curios s-a constatat o diferență statistic semnificativă doar a diametrului ACC dar nu și a ACI cu prezența plăcilor pe ACC (7,015 vs 7,508, $p < 0,001$), fenomen constatat și pentru IRC în cazul căruia se notează deviații statistice autentice doar a IRC determinat pe ACC dar nu și pe ACI în dependență de prezența plăcilor pe ACC (0,793 vs 0,814, $p < 0,01$). În cazul IPC acest parametru determinat atât la nivel de ACC cât și pe ACI prezintă deviații statistice semnificative în funcție de prezența plăcilor pe ACC (1,366 vs 1,525, $p < 0,01$) și (1,236 vs 1,365, $p < 0,01$), pe când în mod curios doar IRC determinat pe ACC prezintă diferențe semnificative în funcție de prezența sau lipsa plăcilor pe ACC (0,793 vs 0,814, $p < 0,01$).

Conform presupunerilor inițiale, au fost identificate corelații semnificative ale GIM pe ACC și GIM pe ACI cu prezența plăcilor pe ACC, (0,997 vs 1,16, $p < 0,001$) și respectiv (0,949 vs 1,049, $p < 0,001$).

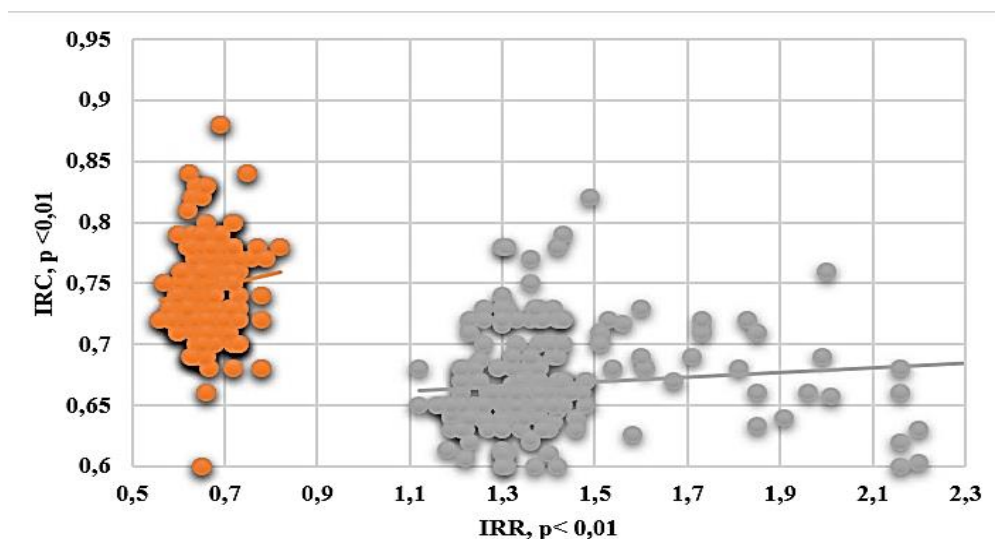


Figura 12. Corelațiile IRR cu parametrii hemodinamicii carotidiene

Notă. $p < 0,001$ corelații IRR cu parametrii hemodinamicii carotidiene (IRR , IRR ACC și IPC).

La analiza comparativă a parametrilor velocimetrici pe arterele carotide acești indici în mod independent nu au relevat diferențe statistic veridice în dependență de prezența plăcilor pe ACC (Tabelul 18).

Tabelul 18. Analiza comparativă a parametrilor HIR și hemodinamicii carotidiene cu prezența plăcilor pe ACC

Prezența plăcilor pe ACC	Nu		Da		p
	M	m	M	m	
IRR mediu	0,66	0,00	0,69	0,01	<0,001
IPR mediu	1,21	0,01	1,32	0,03	<0,01
TAR mediu	66,46	0,23	66,91	0,25	>0,05
VR	130,98	2,20	126,48	3,06	>0,05
VR/IRR	198,33	3,82	183,38	4,36	>0,05
VMS artera carotidă comună, (cm/sec)	84,12	1,30	81,29	1,94	>0,05
VED artera carotidă comună, (cm/sec)	16,11	0,34	14,90	0,50	>0,05
VMS artera carotidă internă, (cm/sec)	86,94	1,07	83,35	1,84	>0,05
VED artera carotidă internă, (cm/sec)	22,05	0,36	22,30	0,70	>0,05
IRC artera carotidă comună	0,79	0,00	0,81	0,01	<0,01
IRC artera carotidă internă	0,75	0,00	0,75	0,01	>0,05
IPC artera carotidă comună	1,37		1,53	0,04	<0,01
IPC artera carotidă internă	1,24	0,01	1,37	0,04	<0,01
GIM artera carotidă comună (mm)	1,00	0,02	1,16	0,02	<0,001
GIM artera carotidă internă, (mm)	0,95	0,02	1,05	0,02	<0,001

Notă: IRR – indice de rezistență renal; IPR – indice de pulsilitate renal; TAR – timp de accelerare renal; VR – volum renal; VMS – viteza maximală sistolică; VED – viteza telediastolică; IRC - indicele de rezistență carotidian; IPC – indicele de pulsilitate carotidian.

La o analiză similară a prezenței plăcilor aterosclerotice pe ACI cu diametrele ACC și ACI, precum și cu parametrii velocimetrici pe ACI și ACC nu au fost observate diferențe statistic veridice pentru variabilele respective, (tabelul 19). În același timp, la contrapunerea prezenței plăcilor aterosclerotice pe ACI cu IRC s-au notat diferențe statistic semnificative atât pentru IRC pe ACC (0,800 vs 0,850, $p < 0,01$) cât și pentru IRC pe ACI (0,746 vs 0,764, $p < 0,05$), fenomen notat pentru GIM pe ACC (1,033 vs 1,158, $p < 0,05$) și GIM pe ACI (0,968 vs 1,121, $p < 0,01$).

La analiza corelației parametrilor HIR cu ateroscleroza carotidiană au fost realizate următoarele constatări: corelația statistic semnificativă de putere rezonabilă a IRR cu complexul GIM atât la nivel de ACC ($r = 0,413$, $p < 0,05$) cât și ACI ($r = 0,475$, $p < 0,05$), precum și o corelație statistic autentică de o intensitate mai slabă a IPR cu GIM la nivel de ACC ($r = 0,274$, $p < 0,05$) și ACI ($r = 0,289$, $p < 0,05$). O interconexiune de putere statistică similară s-a constatat la compararea TAR cu GIM atât la nivel de ACC ($r = 0,291$, $p < 0,05$) și ACI ($r = 0,291$, $p < 0,05$). Nu au fost constatate corelații ale GIM cu volumul renal, însă la contrapunerea GIM cu raportul VR/IRR au fost notate corelații negative, statistic semnificative ale raportului VR/IRR cu GIM pe ACC ($r = -0,212$, $p < 0,05$) și pe ACI ($r = -0,233$, $p < 0,05$).

Tabelul 19. Analiza comparativă a parametrilor HIR și hemodinamicii carotidiene cu prezența plăcilor pe ACI

Prezența plăcilor de aterom pe ACI	Nu		Da		p
	M	m	M	m	
IRR mediu	0,66	0,00	0,71	0,01	<0,01
IPR mediu	1,23	0,01	1,45	0,09	<0,05
TAR mediu	66,51	0,20	67,49	0,71	>0,05
VR	130,38	1,85	119,57	6,54	>0,05
VR/IRR	198,79	3,22	163,43	6,06	<0,001
VMS artera carotidă comună, (cm/sec)	83,34	1,14	82,69	3,59	>0,05
VTD artera carotidă comună, (cm/sec)	15,86	0,30	14,46	0,77	>0,05
VMS artera carotidă internă, (cm/sec)	86,11	0,96	83,23	4,09	>0,05
VTD artera carotidă internă, (cm/sec)	22,05	0,33	23,00	1,42	>0,05
IRC artera carotidă comună	0,80	0,00	0,85	0,01	<0,01
IRC artera carotidă internă	0,75	0,00	0,76	0,02	<0,05
IPC artera carotidă comună	1,40	0,02	1,57	0,09	>0,05
IPC artera carotidă internă	1,26	0,01	1,45	0,09	>0,05
GIM artera carotidă comună, (mm)	1,03	0,01	1,16	0,06	<0,05
GIM artera carotidă internă, (mm)	0,97	0,01	1,12	0,03	<0,01

Notă: IRR – indice de rezistență renal; IPR – indice de pulsabilitate renal; TAR – timp de accelerare renal; VR – volum renal; VMS – viteza maximală sistolică; VED – viteza telediastolică; IRC - indicele de rezistență carotidian; IPC – indicele de pulsabilitate carotidian.

La compararea similară a parametrilor aterosclerozei carotidiene (GIM) cu parametrii morfologici și hemodinamici carotidieni s-au realizat următoarele constatări: în ceea ce ține de morfologia carotidiană, am obținut corelații rezonabile, statistic semnificative, ale GIM pe ACC cu diametrul ACC ($r = 0,532$, $p < 0,05$) și cu diametrul ACI ($r = 0,394$, $p < 0,05$), precum și interconexiunea statistic veridică a GIM determinat pe ACI cu diametrul ACC ($r = 0,420$, $p < 0,05$) și cu diametrul ACI ($r = 0,388$, $p < 0,05$).

La compararea grosimii complexului GIM cu parametrii velocimetrice în mod independent la nivel de ACC și ACI nu a fost constatată o interferență importantă, însă într-un mod curios, la îmbinarea acestor parametri pentru calcularea parametrilor surogat ai hemodinamicii carotidiene și în special IRC și IPC au fost notate corelații pozitive, statistic autentice: corelația GIM identificat la nivel de ACC cu IRC la nivel de ACC ($r = 0,324$, $p < 0,05$), precum și cu IRC pe ACI ($r = 0,303$, $p < 0,05$), iar la contrapunerea GIM pe ACI cu IRC pe ACC ($r = 0,387$, $p < 0,05$) și cu IRC pe ACI ($r = 0,358$, $p < 0,05$) de asemenea au fost notate corelații statistic autentice. În același timp, s-au putut identifica și cuantifica interdependențe pozitive, statistic relevante de putere mai slabă a GIM pe ACC cu IPC pe ACC ($r = 0,205$, $p < 0,05$) și cu IPC pe ACI ($r = 0,320$, $p < 0,05$), precum și a GIM determinat la nivel de ACI cu IPC pe ACC ($r = 0,214$, $p < 0,05$) și cu IPC pe ACI ($r = 0,286$, $p < 0,05$).

Analiza corelațională calitativă denotă corelația semnificativă a aterosclerozei carotidiene pe ACC și ACI cu parametrii HIR, în special IRR și IPR. Au fost identificate diferențe statistic veridice pentru IRC pe ACC, diametrele ACC și IPC pe ACC cu prezența plăcilor pe ACC. Conexiuni importante au fost identificate între GIM pe ACC, ACI cu prezența plăcilor pe ACC și ACI. Analiza cantitativă a parametrilor HIR cu variabilele hemodinamicii carotidiene a constatat relațiile cele mai semnificative pentru IRR cu GIM pe ACC și ACI, precum și corelații negative cu raportul VR/IRR, precum și legătura autentică de intensitate moderată a GIM pe ACC și ACI cu IRC și IPC pe ACI.

Parametrii hemodinamicii intrarenale ar avea o interferență mai importantă cu severitatea aterosclerozei carotidiene decât parametrii hemodinamicii carotidiene, ce ar sugera relația directă a HIR cu afectarea macrovasculară în HTA.

3.5. Variabilitatea nictimerală a valorilor tensiunii arteriale și afinitatea patternurilor nictimerale tensionale față de parametrii hemodinamicii intrarenale

La aprecierea patternurilor nictimerale ale tensiunii arteriale am obținut 4 fenotipuri principale: patternul „dipper”, „non-dipper”, „reverse-dipper – night-peaker”, „extreme-dipper”. Conform datelor TAS, 2 % din populația studiată au fost apreciați ca „night-peakeri”, „non-

dipper” au fost 47,5 %, patternul de tip ”dipper” a fost înregistrat la 47 %, iar extreme-dipper au fost 3,5 % din lotul general studiat (figura 13). În timp ce la analiza variațiilor TAD, 1,5 % dintre pacienți au fost interpretați drept „night-peaker”, 46,5 % - „non-dipper”, 40,5 % - „dipper”, iar 11,5 % din lotul de pacienți au fost apreciați fiind „extreme-dipper” (figura 14).

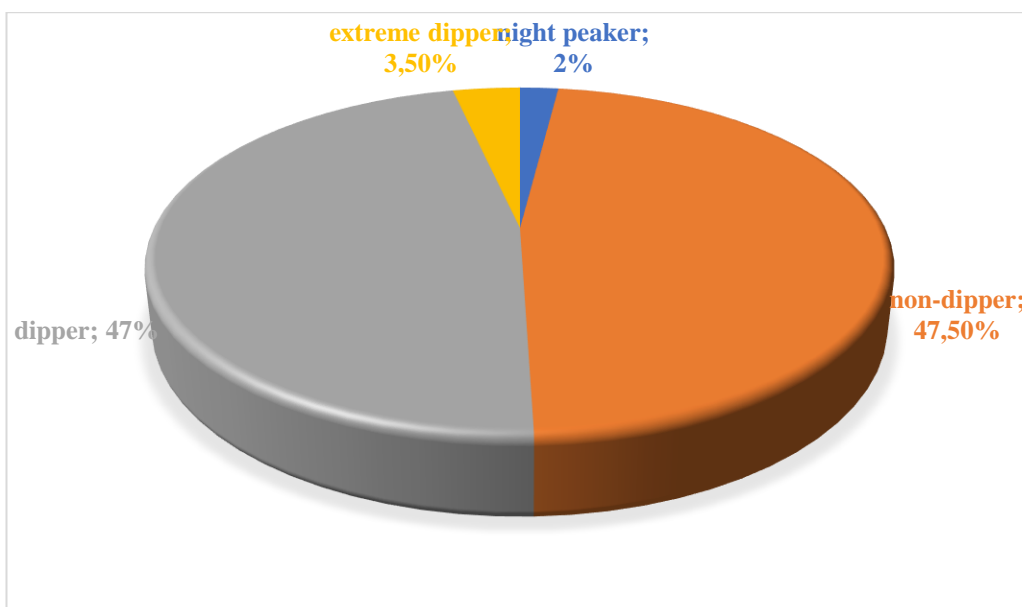


Figura 13. Distribuția patternurilor TAS în lotul studiat.

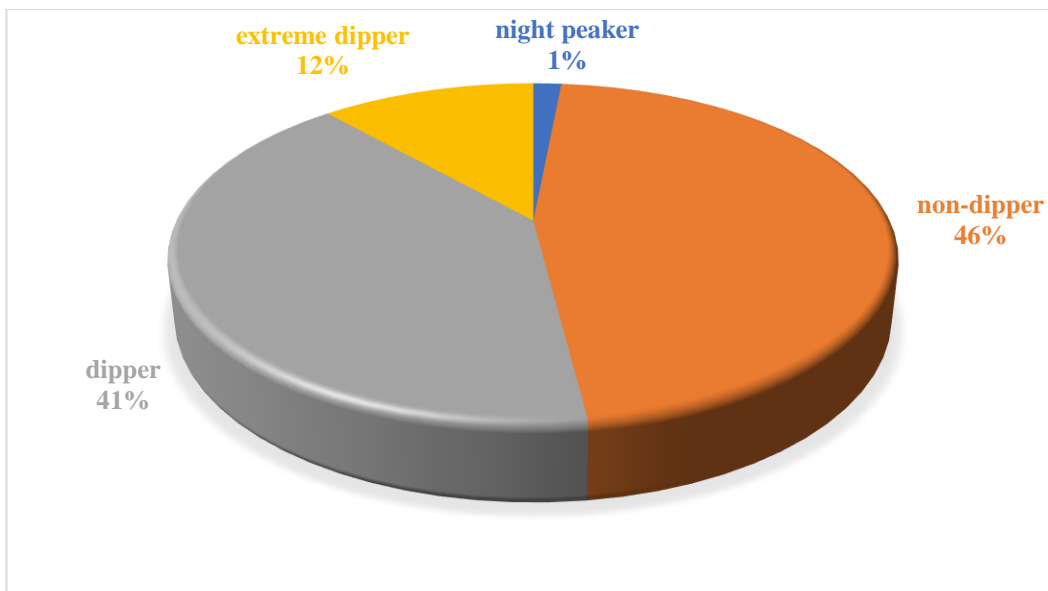


Fig. 14. Distribuția patternurilor TAD în lotul studiat.

La analiza comparativă a modelelor variației nictimerale a TAS și TAD cu parametrii HIR au fost notate unele legități ce țin de modificările parametrilor HIR în funcție de patternul HTA depistat (tabelul 20).

Tabelul 20. Analiza comparativă a modelelor variației nictimerale a TAS cu parametrii HIR

	Night-peaker		Non-dipper		Dipper		Extreme-dipper		p
	M	m	M	m	M	m	M	m	
IRR	0,67	0,02	0,67	0,01	0,66	0,01	0,66	0,02	>0,05
IPR	1,29	0,06	1,26	0,02	1,23	0,02	1,27	0,09	>0,05
TAR	67,87	0,13	66,54	0,26	66,82	0,27	65,86	1,03	>0,05
VR	124,67	16,18	129,93	2,43	127,73	2,69	150,00	10,97	>0,05
VR/IRR	189,67	25,18	193,71	4,27	195,51	4,24	222,42	19,97	>0,05

Notă: IRR – indice de rezistență renal; IPR – indice de pulsilitate renal; TAR – timp de accelerare renal; VR – volum renal.

La contrapunerea modelelor de variație a TAD cu parametrii HIR au fost apreciate legități similare celor din cazul TAS cu mici particularități. Astfel, IRR a înregistrat cele mai înalte valori la pacienții cu model de tip „night-peaker”, urmat de cei cu patern „non-dipper”, ulterior cei cu pattern „dipper”, iar cele mai mici valori ale IRR au fost apreciate la „extreme-dipper” (tabelul 21). Legități similare au fost apreciate pentru IPR și TAR cu valorile maxime ale IPR la „night-peakeri” și cele minime la „dipper”, iar în cazul VR și raportului VR/IRR, valorile minime au fost cuantificate la „night-peakeri” și cele maxime la „extreme-dipper” (figura 15).

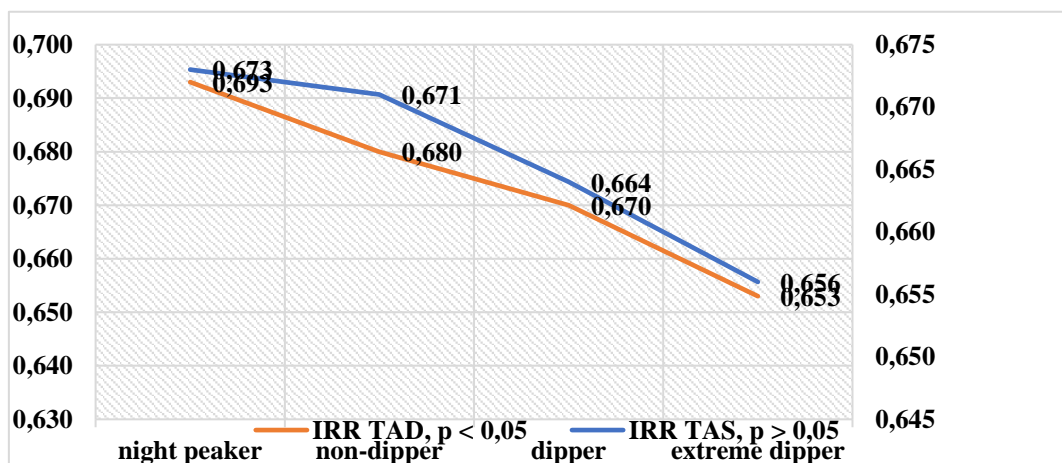


Figura 15. Variația IRR în funcție de patternul TAS și TAD

Notă. $p > 0,05$ – diferențele IRR în funcție de valorile TAD; $p < 0,05$ – diferențele IRR în funcție de valorile TAS.

În același timp, la analiza corelațiilor parametrilor HIR cu valorile absolute cifrice ale patternurilor nictimerale ale TAS și TAD nu au fost depistate careva interdependențe statistic semnificative ale IRR, IPR, TAR, VR sau VR/IRR cu variația nictimerală a TAS și TAD. Aceste

rezultate confirmă importanța anumitor patternuri ale valorilor tensionale pentru stratificarea riscului și aprecierea AAOȚ în cadrul bolii hipertensive în asocieră cu disglucemia.

Tabelul 21. Analiza comparativă a modelelor variației nictimerale a TAS cu parametrul HIR

	Night-peaker		Non-dipper		Dipper		Extreme-dipper		p
	M	m	M	m	M	m	M	m	
IRR	0,69	0,02	0,68	0,00	0,67	0,01	0,65	0,01	<0,01
IPR	1,27	0,11	1,26	0,02	1,25	0,02	1,23	0,04	<0,05
TAR	67,33	0,67	66,64	0,24	66,64	0,30	66,89	0,37	>0,05
VR	125,67	9,84	128,79	2,50	129,10	2,67	133,23	7,39	>0,05
VR/IRR	187,33	17,85	190,61	4,30	192,41	4,46	214,50	10,16	>0,05

Notă: IRR – indice de rezistență renal; IPR – indice de pulsilitate renal; TAR – timp de accelerare renal; VR – volum renal; TAS – tensiunea arterială sistolică.

În urma analizei comparative a parametrilor AAOȚ, inclusiv a IMVS și volumului indexat al AS, cu patternurile variabilității nictimerale a TAS (tabelul 22) fost constatate diferențe statistice semnificative ale valorilor IMVS în dependență de profilul apreciat, astfel, cele mai înalte valori pentru IMVS s-au notat la pacienții cu pattern de tip „night-peaker”, urmați de „non-dipperii” cu valorile minimale ale IMVS pentru „extreme-dipperii”, (105,75 vs 104,149 vs 102,247 vs 100,286, $p < 0,05$), precum și pentru GIM apreciat atât la nivel de ACC cât și la nivel de ACI, cu valorile maximale pentru ambele variabile atât în cazul ACC precum și ACI la reprezentanții patternului „night-peaker” și valori minimale la „dipperii”: pentru ACC (1,1 vs 1,074 vs 1,021 vs 1,057, $p < 0,05$) (Figura 16).

Tabelul 22. Analiza comparativă a modelelor variației nictimerale a TAS cu parametrul AAOȚ și glicemia bazală

	Night-peaker		Non-dipper		Dipper		Extreme-dipper		p
	M	m	M	m	M	m	M	m	
VIAS, (ml)	34,50	2,06	33,08	0,44	34,41	0,38	35,29	1,21	>0,05
IMVS, (g/m ²)	105,75	9,75	104,15	2,46	102,25	2,55	100,29	8,10	<0,05
GIM ACC, (mm)	1,10	0,00	1,07	0,02	1,02	0,03	1,06	0,04	<0,05
GIM ACI, (mm)	1,20	0,00	1,04	0,02	0,94	0,02	0,93	0,08	<0,05
RFG, (ml/m ²)	117,00	11,15	99,67	2,06	102,46	1,72	98,86	8,21	>0,05
Glicemia, (mmol)	5,40	0,45	5,97	0,17	5,33	0,12	5,44	0,22	>0,05

Notă: VIAS- volumul indexat al atriului stâng; IMVS – indicele de masă a ventriculului stâng; GIM grosimea intimă; ACC – arteră carotidă comună; ACI – arteră carotidă internă; RFG – rata filtrării glomerulare.

În cazul volumului indexat al AS, RFG și glicemiei bazale nu au fost depistate legături statistice semnificative, însă o analiză detaliată a relevat predominanța patternului de tip „non-dipper” atât pentru TAS cât și pentru TAD la pacienții cu disglucemie.

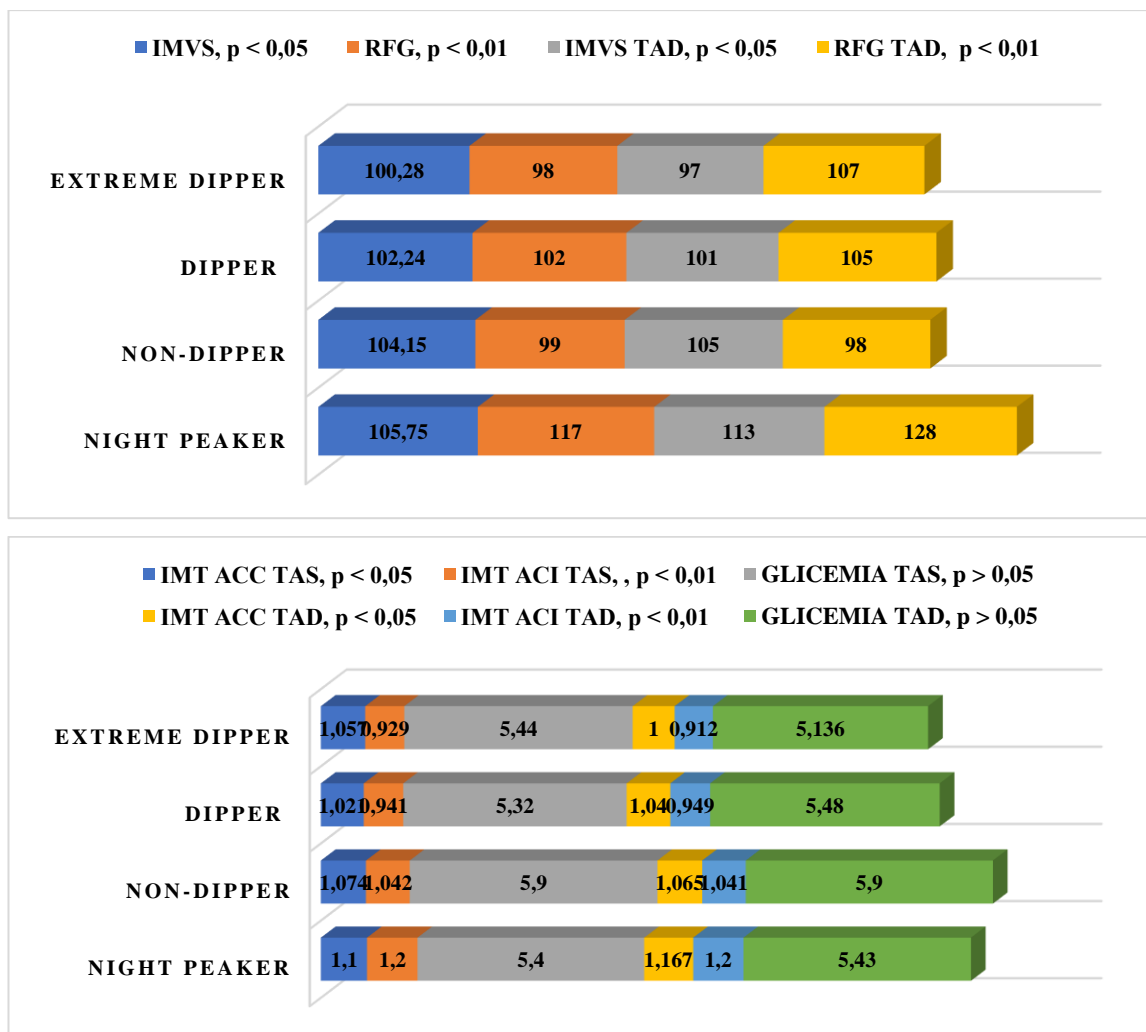


Figura16. Analiza comparativă a modelelor variației nictimerale a TAS și TAD cu parametrii AAOȚ și glicemia bazală.

Notă. $p < 0,05$ diferențele IMVS, GIM ACC în funcție de pattern-urile nictimerale ale TAS și TAD; $p < 0,01$ diferențele RFG, GIM ACI în funcție de pattern-urile nictimerale ale TAS și TAD; $p > 0,05$ diferențele glicemiei bazale în funcție de pattern-urile nictimerale ale TAS și TAD.

La analiza selectivă a IMVS, GIM ACC și GIM ACI, și GB cu modelele variației nictimerale a TAS și TAD au fost notate legități similare celor din cazul variabilității TAS (tabelul 23), iar în cazul RFG au fost descoperite legități cu impact statistic, astfel că cele mai reduse valori ale RFG au fost notate pentru pacienții cu pattern de tip „non-dipper”, urmați în ordine crescătoare de „dipperii” și „extreme-dipperii”, în timp ce valorile maxime ale RFG au fost apreciate la pacienții cu pattern de tip „night-peaker”, fapt ce poate avea o potențială explicație regăsită în faza de hiperfiltrare a BRC.

Tabelul 23. Analiza comparativă a variației nictimerale a TAD cu parametrii AAOȚ și GB

	Night-peaker		Non-dipper		Dipper		Extreme-dipper		p
	M	m	M	m	M	m	M	m	
VIAS, (ml)	32,33	1,33	33,13	0,42	34,52	0,46	34,23	0,65	>0,05
IMVS, (g/m ²)	113,33	14,95	105,23	2,28	101,88	2,96	97,86	4,49	>0,05
GIM ACC, (mm)	1,17	0,12	1,07	0,02	1,04	0,03	1,00	0,04	<0,05
GIM ACI, (mm)	1,20	0,06	1,04	0,02	0,95	0,03	0,91	0,05	<0,01
RFG, (ml/m ²)	128,00	9,71	98,18	2,09	105,29	1,82	107,95	3,51	<0,01
Glicemia, (mmol)	5,43	0,15	5,91	0,16	5,48	0,15	5,14	0,14	>0,05

Notă: VIAS- volumul indexat al atriului stâng; IMVS – indicele de masă a ventriculului stâng; GIM grosimea intimă; ACC – arteră carotidă comună; ACI – arteră carotidă internă; RFG – rata filtrării glomerulare.

La aprecierea patternurilor nictimerale ale tensiunii arteriale în lotul general de cercetare a fost notată o distribuție uniformă a fenotipurilor variabilității nictimerale a tensiunii arteriale cu o rată a patternurilor cu reducere insuficientă nocturnă a TA: „non-dipper”, și „reverse-dipper - night peaker” de 49,5 % , urmați de dipperi cu o frecvență de 47 %, în timp ce în lotul pacienților cu disglucemie au predominat evident fenotipurile de tip „non-dipper” și „night-peaker” cu o rată de 65 %. Cele mai mari valori ale IRR, IPR și TAR au fost identificate la pacienții cu patternul nictimeral de tip „night-peaker”, iar în cazul VR și raportului VR/IRR, valorile minimale au fost cuantificate la „night-peakeri” și cele maximale la „extreme-dipper” subliniind corelația semnificativă a parametrilor HIR cu variabilele modificate ale AAOȚ. Au fost observate variații semnificative ale IMVS, GIM, RFG și glicemiei bazale în dependență de patternul nictimeral al TAS și TAD, cu valorile maximal alterate ale acestor parametri la pacienții fără reducere nocturnă a valorilor tensionale fapt ce subliniază conexiunea strânsă a modelelor de variație a TA cu AAOȚ și prezența alterării metabolismului glucidic. La analiza corelațiilor parametrilor HIR cu valorile absolute cifrice ale patternurilor nictimerale ale TAS și TAD nu au fost depistate careva interdependențe statistic semnificative ale IRR, IPR, TAR, VR sau VR/IRR cu variația nictimerală a TAS și TAD.

4. APRECIEREA HEMODINAMICII INTRARENALE ÎN FUNCȚIE DE AFECTAREA MICROVASCULARĂ ȘI MACROVASCULARĂ LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ÎN ASOCIERE CU DISGLICEMIA.

4.1. Hemodinamica intrarenală la pacienții cu hipertensiune arterială în funcție de tipul alterării metabolismului glucidic

În rezultatul divizării grupului general de cercetare în 2 loturi în funcție de prezența diferitor tipuri de disglucemie nu au fost constatate diferențe statistic ne semnificative pentru parametrii HIR, însă cu valori ușor mai înalte pentru IRR și IPR în lotul cu hiperglicemie (0,675 vs 0,664, $p > 0,05$) și (1,285 vs 1,231, $p > 0,05$), precum și pentru TAR (66,458 vs 66,997, $p > 0,05$), concomitent au fost observate valori mai înalte statistic ne semnificative, pentru VR și raportul VR/IRR în lotul fără disglucemie (124, 87 vs 136,12, $p > 0,05$) și (189,58 vs 204,05, $p > 0,05$) (figura 17).

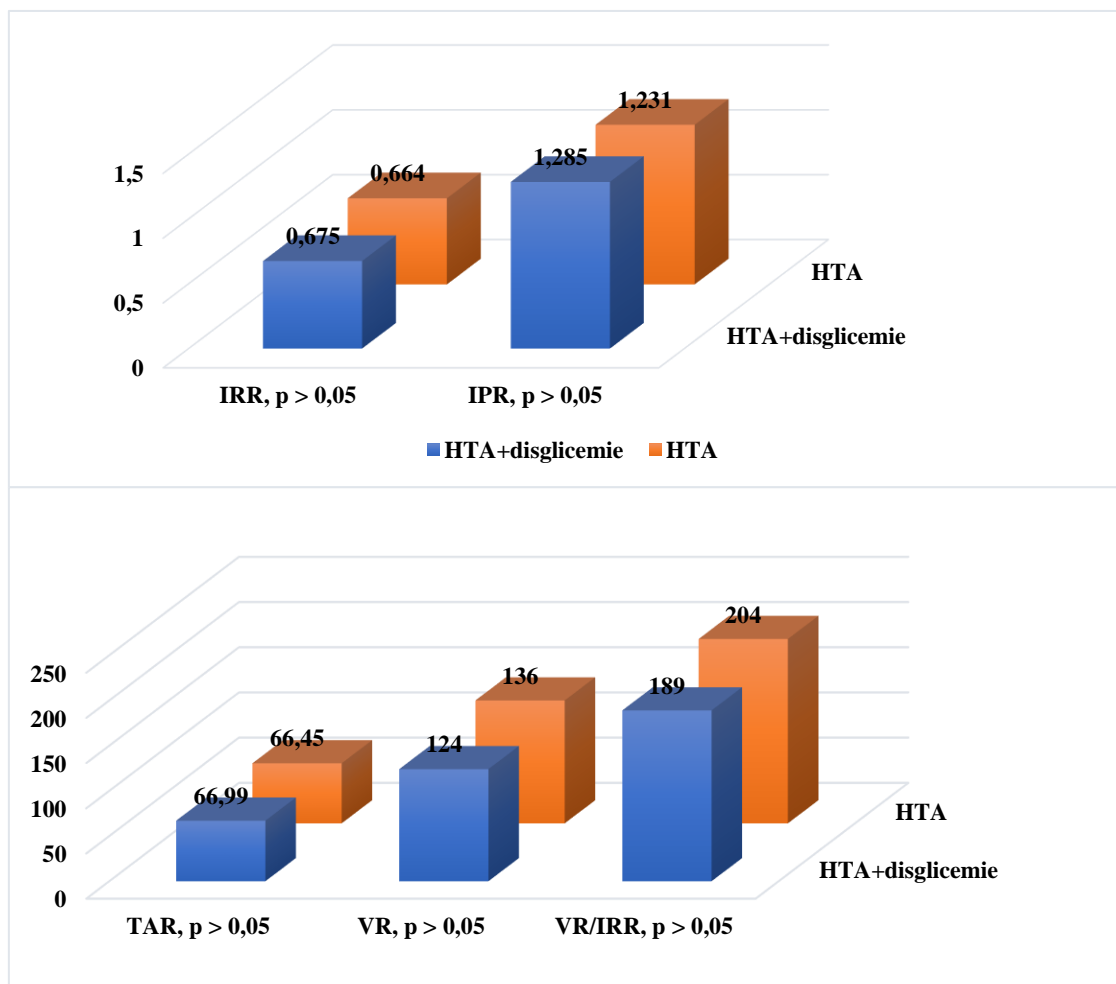


Figura 17. Diferențele variabilelor HIR în funcție de prezența disglucemiei.

Notă. $p > 0,05$ - diferențele IRR, IPR, TAR, VR, VR/IRR în funcție de prezența disglucemiei asociate cu HTA.

În același timp, după divizarea lotului pacienților cu disglucemie în 3 subloturi în dependență de tipul de disglucemie (pacienți cu DZ, AGB și ATG) au fost identificate diferențe statistic semnificative între subloturi și în comparație cu pacienții hipertensivi fără disglucemie. Astfel, pacienții cu DZ aveau vârsta cea mai înaintată, urmați de pacienții cu glicemia a jeun modificată, HTA fără disglucemie, iar pacienții cu toleranța alterată la glucoză fiind cei mai tineri. Pacienții cu DZ au înregistrat valorile cele mai înalte pentru TAS medie cu diferențe statistic semnificative însă mai puțin importante ale valorilor medii ale TAS pentru pacienții cu celelalte 2 tipuri de disglucemie și cei cu HTA fără disglucemie (155,89 vs 145,692 vs 145,692 v. 144,22, <0,01), aceleași constatări au fost realizate pentru TAD, însă cu un impact statistic nesemnificativ (89,103 vs 86,267 vs 86,987 vs 85,88, > 0,05), iar în ceea ce privește FCC cele mai înalte valori au fost notate la pacienții cu HTA fără disglucemie, fără o relevanță statistică importantă (tabelul 25).

Iar la tentativa de comparare a gradului încărcăturii aterosclerotice în cele 4 subloturi de cercetare au fost constatate diferențe autentice atât statistic cât și clinico-hemodinamic (tabelul 24). Astfel, valorile cele mai înalte pentru diametrul ACC au fost identificate la pacienții cu ATG, urmați de pacienții cu DZ, iar cele mai reduse valori ale diametrului ACC au fost cuantificate la pacienții hipertensivi fără disglucemie (7,493 vs 7,371 vs 7,313 vs 7,02, p <0,01). La compararea grosimii GIM între loturile populaționale cercetate de asemenea am realizat observații notabile, astfel ca GIM măsurat atât pe ACC cât și pe ACI a demonstrat cele mai înalte valori la pacienții diabetici și cele mai reduse valori pentru pacienții hipertensivi fără disglucemie, pacienții cu ATG și cei cu AGB prezentând valori intermediare, pentru GIM pe ACC (1,135 vs 1,114 vs 1,064 vs 1,005, p <0,01) și GIM pe ACI (1,069 vs 1,014 vs 0,974 vs 0,956, p <0,01).

Tabelul 24. Analiza comparativă a parametrilor hemodinamici sistemici cu tipul de afectare a metabolismului glucidic

	Diabet zaharat	Alterarea toleranței la glucoză	Alterarea glicemiei bazale	Glicemie normală	p
TAS medie, (mmHg)	155,90	145,13	145,69	144,22	<0,01
TAD medie, (mmHg)	89,10	86,27	86,99	85,88	>0,05
PP, (mmHg)	63,90	61,21	60,45	56,23	<0,01
FCC, (c/min)	72,66	75,20	74,95	76,07	>0,05

Notă: TAS – tensiunea arterială sistolică; TAD – tensiunea arterială diastolică; PP – presiunea pulsului; FCC – frecvența constracțiilor cardiace

Analiza comparativă a principalilor parametri ecocardiografici pentru cele 4 subloturi de cercetare a notat diferențe însă fără o veridicitate statistică autentică, astfel că diametrele cele mai

mari ale AS a fost identificate la pacienții cu DZ cu valorile cele mai mici la pacienții fără disglucemie (41,69 vs 40,067 vs 40,816 vs 39,767, $p > 0,05$), precum și pentru volumul indexat al AS care de asemenea a înregistrat cele mai înalte valori la pacienții cu DZ și cele mai reduse valori la pacienții fără hiperglicemie (34,831 vs 33,833 vs 34,41 vs 33,41, $p > 0,05$), însă în cazul FEVS diferențele identificate nu au prezentat careva relevanță atât din punct de vedere statistic cât și clinic (tabelul 25).

Tabelul 25. Analiza comparativă a parametrilor ecocardiografici și Doppler extracerebral cu tipul de afectare a metabolismului glucidic.

	Diabet zaharat	Alterarea toleranței la glucoză	Alterarea glicemiei bazale	Glicemie normală	p
AS, (ml)	41,69	40,07	40,81	39,77	>0,05
VIAS, (ml/m ²)	34,83	33,83	34,41	33,41	>0,05
FE, (%)	60,62	60,87	60,38	60,41	>0,05
IMVS (g/m ²)	107,46	102,00	103,20	101,90	<0,05
Diametrul ACC, (mm)	7,31	7,49	7,37	7,02	<0,01
GIM ACC, (mm)	1,14	1,11	1,06	1,01	<0,01
GIM ACI, (mm)	1,07	1,01	0,97	0,96	<0,05

Notă: VIAS- volumul indexat al atrului stâng; IMVS – indicele de masă a ventriculului stâng; GIM grosimea intimă; ACC – arteră carotidă comună; ACI – arteră carotidă internă; FE – fracția de ejeție.

Analiza comparativă a parametrilor biochimici ai metabolismului lipidic și glucidic în funcție de prezența și tipul disglucemiei a constatat diferențe statistic și clinic semnificative pentru GB, CT, LDL-C, HDL-C și trigliceride (tabelul 26).

Tabelul 26. Analiza parametrilor biochimici în funcție de tipul de afectare a metabolismului glucidic

	Diabet zaharat	Alterarea toleranței la glucoză	Alterarea glicemiei bazale	Glicemie normală	p
RFG, (ml/m ²)	94,7	98,4	99,38	103,08	>0,05
Glicemie a jeun, (mmol)	7,82	5,54	5,92	5,03	<0,001
CT, (mmol)	6,33	5,57	5,47	5,37	<0,01
LDL-C, (mmol)	4,07	3,36	3,36	3,19	<0,01
HDL-C, (mmol)	1,26	1,39	1,26	1,27	>0,05
Trigliceride, (mmol)	2,55	1,9	2,02	1,84	<0,01

Notă: RFG – rata filtrării glomerulare; CT – colesterol total; LDL-C – lipoproteine cu densitate joasă; HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă.

Astfel, valorile cele mai mari pentru GB au fost identificate la pacienții cu DZ, urmași de pacienții cu AGB, ATG (figura 18), iar cele mai reduse valori pentru glicemia bazală au fost înregistrate la pacienții hipertensivi fără disglucemie (7,826 vs 5,54 vs 5,924 vs 5,033, $p < 0,001$) aceleași legități au fost constatate și pentru parametrii lipidogramei, astfel nivelul CT a înregistrat

valori maxime la pacienții diabetici și minime la pacienții fără disglucemie (6,327 vs 5,568 vs 5,469 vs 5,369, $p < 0,01$), la fel ca și valorile LDL-C (4,067 vs 3,363 vs 3,363 vs 3,189, $p < 0,01$) și trigliceridelor (2,55 vs 1,901 vs 2,021 vs 1,84, $p < 0,01$).

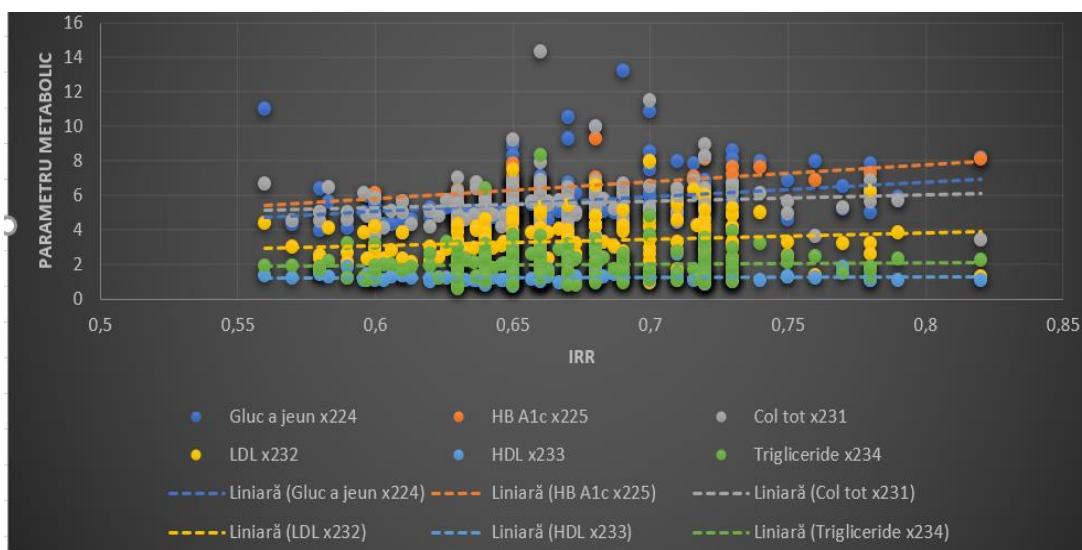


Figura 18. Corelațiile IRR cu parametrii profilului glucid și lipidic (mmol/l).

Valorile HDL-C au fost maxime la pacienții fără disglucemie și minime la diabetici (1,255 vs 1,297 vs 1,26 vs 1,393, $p > 0,05$), însă fără un impact statistic semnificativ (figura 19).

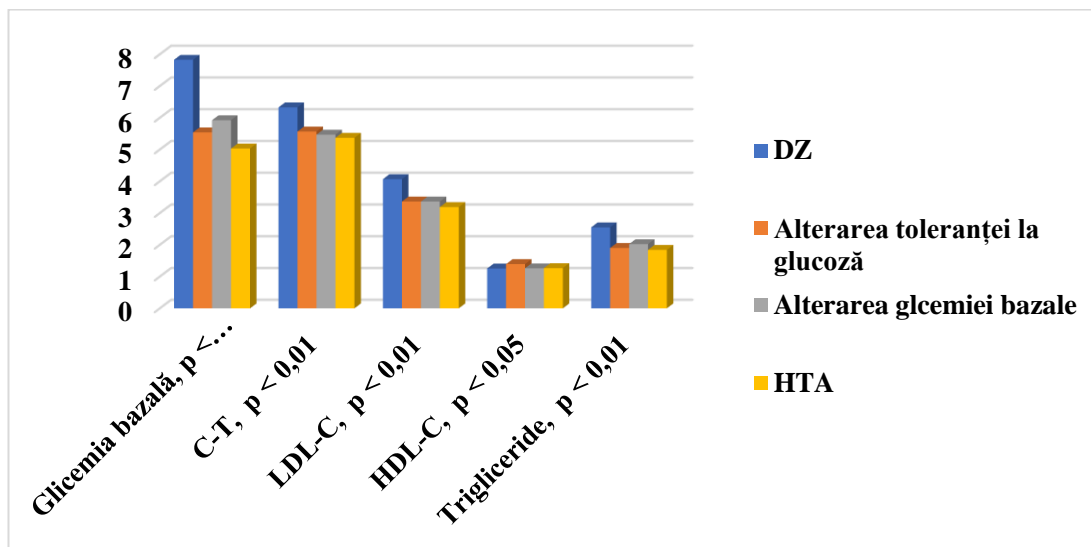


Figura 19. Particularitățile profilului lipidic și glucidic la pacienții din loturile de cercetare.

Notă. $p < 0,05$ diferențele valorilor HDL-C în funcție de tipul afectării metabolismului glucidic; $p < 0,01$ diferențele valorilor LDL-C, CT, trigliceridelor în funcție de tipul afectării metabolismului glucidic; $p < 0,001$ diferențele glicemiei bazale în funcție de tipul afectării metabolismului glucidic

Contrapunerea parametrilor HIR între subploturile de cercetare, a constatat pentru IRR valorile cele mai înalte la pacienții diabetici, urmați de cei cu ATG, AGB iar valorile cele mai

redușe ale IRR au fost notate la pacienții fără disglucemie (0,694 vs 0,667 vs 0,666 vs 0,664, $p < 0,05$), legități similare, statistic veridice au fost scoase în evidență pentru IPR (1,352 vs 1,224 vs 1,262 vs 1,173, $p < 0,01$). În cazul TAR, VR și raportului VR/IRR legitățile evidențiate nu au prezentat autenticitate statistică (tabelul 27).

Tabelul 27. **Analiza comparativă a parametrilor HIR cu tipul de afectare a metabolismului glucidic**

	Diabet zaharat	Alterarea toleranței la glucoză	Alterarea glicemiei bazale	Glicemie normală	p
IRR	0,69	0,67	0,67	0,66	<0,01
IPR	1,35	1,22	1,26	1,17	<0,01
TAR	67,25	66,69	66,92	66,46	>0,05
VR	133,54	144,87	132,97	124,97	<0,01
VR/IRR	189,43	212,80	201,60	188,59	>0,05

Notă: IRR – indice de rezistență renal; IPR – indice de pulsatilitate renal; TAR – timp de accelerare renal; VR – volum renal; TAS – tensiunea arterială sistolică.

Analiza comparativă a grosimii peretelui carotidian reprezentată de GIM la nivel de ACC și ACI pe stânga și pe dreapta în funcție de prezența și tipul disglucemiei a constatat diferențe statistic semnificative atât pentru GIM la nivel de ACC ($p < 0,05$) cât și pentru GIM pe ACI ($p < 0,001$), cele mai înalte valori pentru ambele variabile înregistrându-se la pacienții cu DZ iar cele mai reduse la pacienții hipertensivi care nu au manifestat disglucemie (Figura 20).

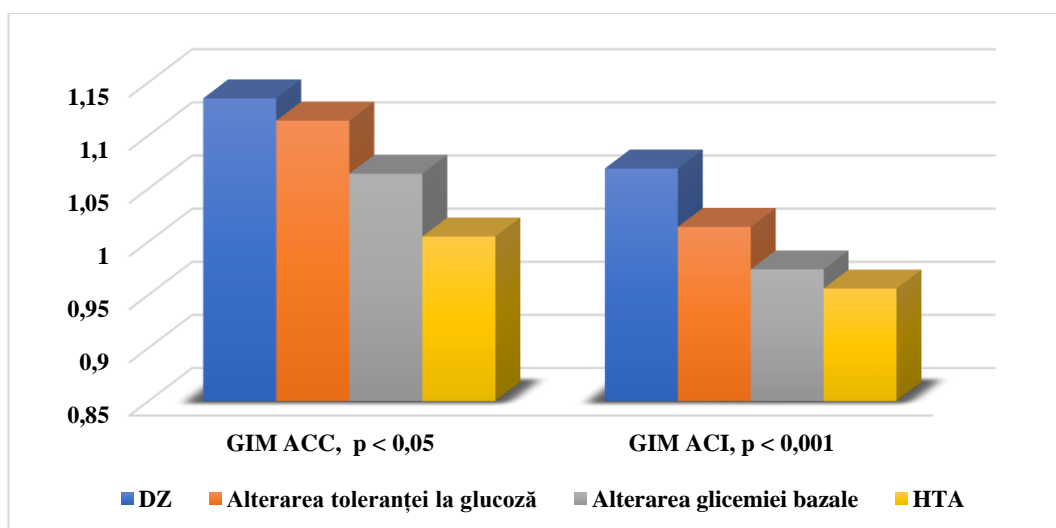


Figura 20. **Particularitățile GIM în dependență de prezența disglucemiei și tipurile acesteia.**

Notă. $p < 0,05$ diferențele GIM ACC în funcție de prezența și tipul disglucemiei; $p < 0,001$ diferențele GIM ACI în funcție de prezența și tipul disglucemiei.

Divizarea populației cercetate în 2 loturi în dependență de prezența disglucemiei, a demonstrat în lotul pacienților cu diferit grad de afectare a metabolismului glucidic valori semnificativ mai înalte ale unor parametri HIR, precum IRR, IPR și valori semnificativ mai reduse ale altor variabile, cum ar fi VR și raportului VR/IRR în comparație cu lotul de pacienți cu HTA fără disglucemie. Divizarea lotului de pacienți cu disglucemie în 3 subloturi în dependență de tipul de alterare a glicemiei, a demonstrat că majoritatea parametrilor clinico-hemodinamici cum ar fi TAS, TAD și ecocardiografici precum diametrul AS, volumul indexat al AS, MVS și IMVS au fost cel mai semnificativ modificați în cazul pacienților cu DZ. Modificările cele mai semnificative ale spectrului lipidic și glucidic au fost constatate la pacienții cu DZ, într-un mod similar, gradul cel mai avansat de încărcătură aterosclerotică identificată prin GIM și IGB a fost identificat la pacienții diabetici. La compararea parametrilor HIR în funcție de tipul disglucemiei, cele mai considerabil modificate variabile au fost notate în cazul prezenței DZ și cu valorile cele mai puțin modificate în cazul ATG. Valorile maxime ale IRR fiind notate la pacienții cu DZ, pe când la același subgrup de pacienți au fost notate valorile veridice mai reduse ale VR și VR/IRR.

4.2. Aprecierea hemodinamicii intrarenale în funcție de afectarea microvasculară și macrovasculară la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu disglucemia.

Analiza interconexiunii parametrilor HIR cu variabilele afectării microvasculare la pacienții cu HTA și disglucemie în funcție de tipul alterării metabolismului glucidic a relevat unele legități semnificative din punct de vedere statistic și clinic.

La catalogarea pacienților cu HTA în asociere cu disglucemie în 3 loturi în dependență de tipul disglucemiei am obținut următoarele categorii: grupul de pacienții cu DZ, al doilea grup de pacienți cu ATG și grupul trei ce a inclus pacienții cu AGB.

Abordarea corelației parametrilor HIR cu variabilele afectării macrovasculare în lotul pacienților cu DZ (figura 21) a constatat corelații pozitive statistic autentice cu semnificație rezonabilă între IRR și PP ($r = 0,495$, $p < 0,01$), IPR și PP ($r = 0,478$, $p < 0,01$), precum și corelații negative statistic veridice între raportul VR/IRR și PP ($r = -0,352$, $p < 0,01$). Într-o manieră similară, am notat afinitatea înaltă, statistic autentică, cu valoare pozitivă, a HIR cu GIM pe ACC și GIM pe ACI, corelația IRR cu GIM pe ACC ($r = 0,422$, $p < 0,01$) și cu GIM pe ACI ($r = 0,440$, $p < 0,01$), IPR cu GIM pe ACC ($r = 0,294$, $p < 0,05$), în același timp nu s-a observat aceeași legitate pentru IPR și GIM pe ACI, iar în ceea ce ține de relația raportului VR/IRR cu GIM pe ACC și GIM pe ACI, am putut aprecia o corelație negativă statistic veridică pentru aceste variabile: VR/IRR cu GIM pe ACC ($r = -0,354$, $p < 0,01$), VR/IRR cu GIM pe ACI ($r = -0,346$, $p < 0,01$).

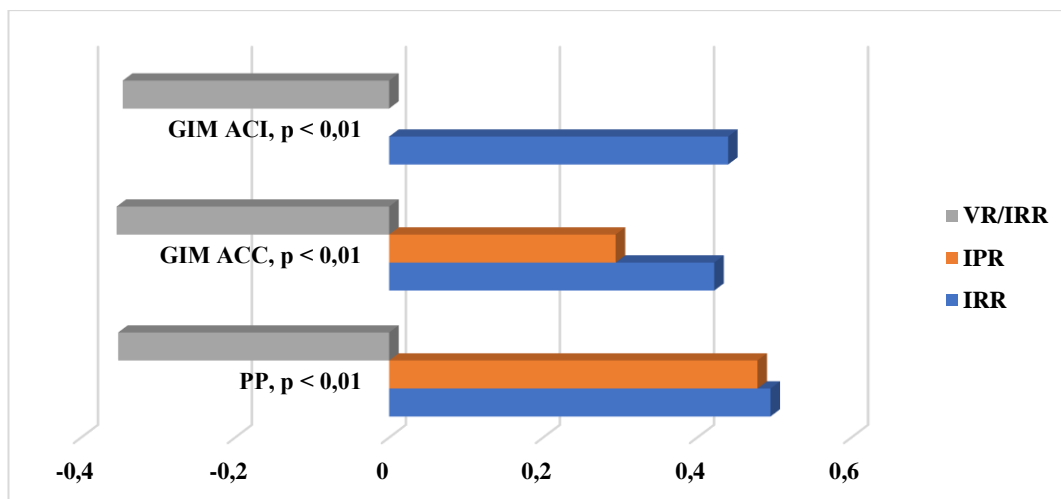


Figura 21. Corelația parametrilor HIR cu GIM ACC, GIM ACI și PP în lotul pacienților cu diabet zaharat

Notă. p < 0,01 diferențele IRR, IPR, VR/IRR în funcție de valorile GIM ACC, GIM ACI, PP

La compararea parametrilor HIR cu afectarea vasculară periferică apreciată prin intermediul IGB, am constatat valori considerabil mai înalte ale IRR în lotul pacienților cu DZ și afectare vasculară periferică în comparație cu cei cu valori de hotar ale IGB și cei fără semne de boală arterială periferică (0,715 vs 0,683 vs 0,65, p < 0,001), aceleași legități fiind valabile și pentru IPR (1,384 vs 1,335 vs 1,199, p < 0,001), concomitent se notează o relație inversă pentru raportul VR/IRR cu IGB, cele mai înalte valori ale VR/IRR fiind apreciate la pacienții cu IGB în limitele normei, ulterior în descreștere la cei cu valori de hotar ale IGB cu cele mai mici valori pentru pacienții cu BAP (216,8 vs 204,53 vs 161,75, p < 0,01) (figura 22).

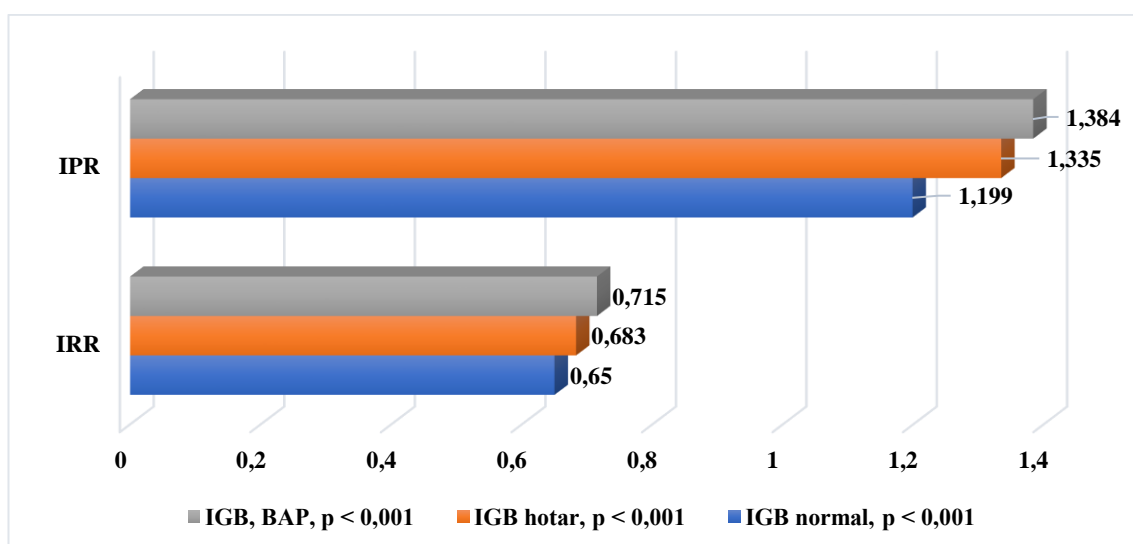


Figura 22. Corelația parametrilor HIR cu cu prezența și gradul afectării vasculare periferice în lotul pacienților cu DZ

Notă. p < 0,001 diferențele IRR, IPR în funcție de prezența și gradul afectării vasculare periferice.

Pentru parametrii afectării microvasculare atât în cadrul bolii hipertensive cât și în cadrul afectării metabolismului glucidic, au fost apreciate raporturi semnificative atât cu impact statistic cât și clinic (figura 23). Deci la aprecierea interconexiunii parametrilor HIR cu prezența atât a retinopatiei hipertensive cât și a retinopatiei diabetice am constatat valori semnificativ mai înalte pentru IRR atât la pacienții cu retinopatie hipertensivă (0,689 vs 0,651, $p < 0,001$) cât și la cei cu retinopatie diabetică (0,695 vs 0,655, $p < 0,001$), pentru IPR de asemenea au fost notate valori semnificativ mai înalte la pacienții cu retinopatie hipertensivă (1,357 vs 1,174, $p < 0,001$) și la cei cu retinopatie diabetică (1,354 vs 1,243, $p < 0,01$), iar în cazul VR și raportului VR/IRR, valorile maxime au fost înregistrate la pacienții fără retinopatie hipertensivă (129,37 vs 143,25, $p < 0,05$) pentru VR și respectiv (185,34 vs 218,09, $p < 0,01$) pentru VR/IRR și la cei cu retinopatie diabetică cu valori maxime ale VR/IRR la pacienții fără retinopatie (214,92 vs 186,45, $p < 0,01$). La compararea parametrilor HIR în funcție de gradul retinopatiei hipertensive s-au constatat valorile cele mai înalte ale IRR la pacienții cu retinopatie hipertensivă de gradul III, cu valori în descreștere pentru retinopatia de gradul II și respectiv de gradul I (0,746 vs 0,711 vs 0,669, $p < 0,001$), cu aceleași legități pentru IPR (1,725 vs 1,364 vs 1,287, $p < 0,001$) și legități diametral opuse pentru raportul VR/IRR cu valorile cele mai înalte la pacienții cu retinopatie hipertensivă de gradul I și cele mai mici la pacienții cu gradul III de retinopatie. Pentru retinopatia diabetică au fost constatate unele legități statistic semnificative cu valori maxime ale parametrilor HIR la pacienții cu gradul cel mai avansat de retinopatie însă din cauza numărului redus de pacienți cu fiecare grad de retinopatie, considerăm rezultatele respective neraportabile.

Ulterior la aprecierea comparativă a parametrilor HIR cu prezența și gradul neuropatiei diabetice drept manifestare a afectării microvasculare în cadrul disglucemiei, au fost identificate raporturi statistic veridice între IRR și prezența neuropatiei diabetice, cu valori maxime ale IRR la pacienții cu neuropatie diabetică în comparație cu cei fără neuropatie (0,702 vs 0,658, $p < 0,001$), aceleași constatări fiind realizate pentru IPR (1,358 vs 1,227, $p < 0,01$), și indicatori inversați pentru raportul VR/IRR cu valori maxime ale VR/IRR la pacienții fără neuropatie (216,6 vs 183,7, $p < 0,01$). Pentru neuropatia diabetică similar cu retinopatia diabetică, au fost constatate unele legități statistic semnificative cu valori maxime ale parametrilor HIR la pacienții cu gradul cel mai avansat de neuropatie însă din cauza numărului redus de pacienți cu fiecare grad de neuropatie (doar 1 pacient cu neuropatie de gradul III), considerăm rezultatele respective neraportabile.

Un alt parametru ce ține de afectarea microvasculară și pe care am tins să îl cuantificăm a fost prezența nefropatiei diabetice apreciate prin modificarea gradului de excreție urinară de albumină/proteinurie. Astfel, la contrapunerea acestor variabile cu unii indicatori ai HIR precum IRR, au fost notate valori semnificativ mai înalte ale acestuia la pacienții cu nefropatie diabetică

(0,714 vs 0,662, $p < 0,001$), aceleași constatări au fost apreciate pentru IPR (1,44 vs 1,24, $p < 0,01$), iar pentru raportul VR/IRR valorile maxime au fost identificate la pacienții fără nefropatie diabetică (169,11 vs 211,90 $p < 0,01$).

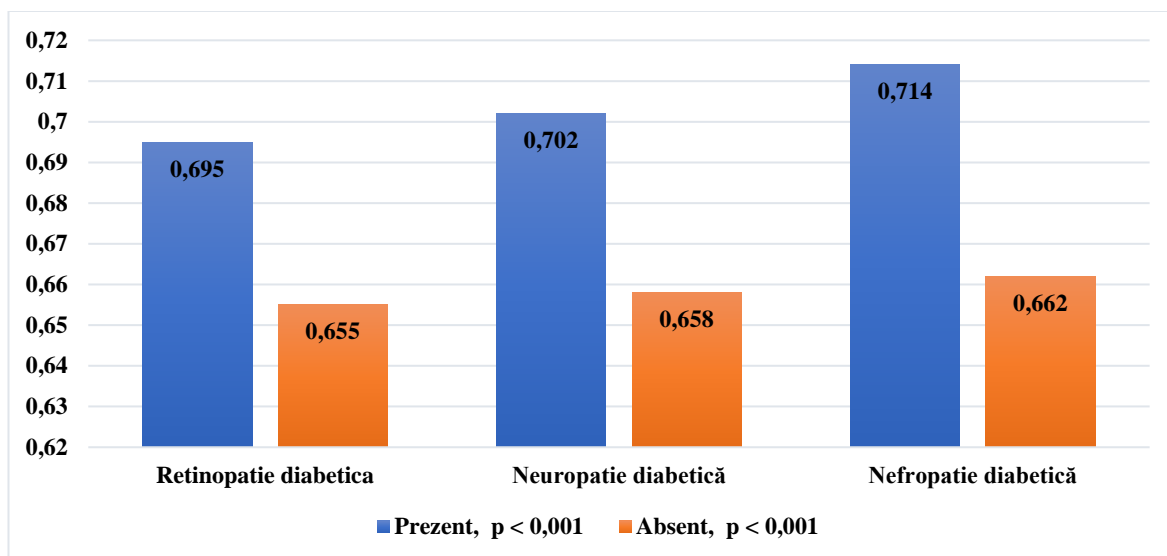


Figura 23. **IRR în funcție de prezența disglucemiei și a complicațiilor microvasculare în lotul pacienților cu DZ**

Notă. $p < 0,001$ diferențele IRR în funcție de prezența retinopatiei diabetice, neuropatiei diabetice și nefropatiei diabetice.

Pentru nefropatia diabetică similar cu retinopatia și neuropatia diabetică, au fost apreciate anumite legături statistic semnificative însă fără un impact clinic evident, cu valori maxime ale parametrilor HIR la pacienții cu gradul cel mai avansat de nefropatie însă din cauza numărului redus de pacienți cu fiecare grad de nefropatie (3 pacienți cu nefropatie de gradul II și 12 pacienți cu gradul I), considerăm rezultatele respective neraportabile.

Un alt parametru pe care l-am apreciat pentru scoaterea în evidență a unei eventuale nefropatii diabetice a fost cuantificarea prezenței glucozuriei, care s-a demonstrat strâns corelată cu unele derivate ale HIR precum IRR, IPR și raport VR/IRR, cu valori maxime ale IRR și IPR la pacienții cu glucozurie (0,709 vs 0,67, $p < 0,01$) și respectiv (1,467 vs 1,25, $p < 0,01$) și cifre maximele ale VR/IRR la pacienții fără glucozurie (208,22 vs 174,22, $p < 0,01$).

La contrapunerea variabilelor HIR cu RFG, am constatat relații statistic semnificative, însă cu valoare negativă pentru IRR cu RFG ($r = -0,283$, $p < 0,01$) și IPR cu RFG ($r = -0,270$, $p < 0,01$).

Ulterior, la aprecierea parametrilor afectării macrovasculare la pacienții hipertensivi fără alterări ale metabolismului glucidic au fost constatate unele corelații statistic veridice cu variabilele HIR, însă de o intensitate mai slabă în comparație cu pacienții cu disglucemie.

La compararea parametrilor HIR în funcție de gradul afectării vasculare periferice apreciate prin intermediul IGB la pacienții hipertensivi am notat valori semnificativ, statistic autentice mai înalte ale IRR la pacienții cu BAP, cu valori mai joase respectiv la pacienții cu valori de hotar ale IGB și fără BAP (0,695 vs 0,667 vs 0,657, $p < 0,05$), valorile IPR de asemenea fiind cele mai elevate la pacienții cu BAP însă fără un impact statistic semnificativ. Un alt parametru ce reflectă potențiala afectare macrovasculară în cadrul HTA ar fi PP care ar fi un echivalent surogat al rigidității vasculare, astfel că, la contrapunerea PP cu parametrii HIR am observat o corelație pozitivă statistic semnificativă însă fără o importanță majoră cu IRR ($r = 0,103$, $p < 0,01$), și o corelație negativă, statistic semnificativă dar cu un impact minimal cu raportul VR/IRR ($r = 0,098$, $p < 0,01$). Iar la analiza afinității unor alți parametri ai afectării macrovasculare în cadrul HTA, și anume GIM pe ACC și GIM pe ACI cu variabilele HIR, am constatat corelații pozitive, statistic veridice ale GIM pe ACC cu IRR ($r = 0,320$, $p < 0,01$), cu IPR ($r = 0,204$, $p < 0,05$), cu TAR ($r = 0,251$, $p < 0,05$), precum și ale GIM pe ACI cu IRR ($r = 0,408$, $p < 0,01$), cu IPR ($r = 0,329$, $p < 0,01$), cu TAR ($r = 0,389$, $p < 0,01$). Concomitent, au fost notate relații negative însă cu un impact statistic minimal între GIM pe ACC și GIM pe ACI cu VR și raportul VR/IRR.

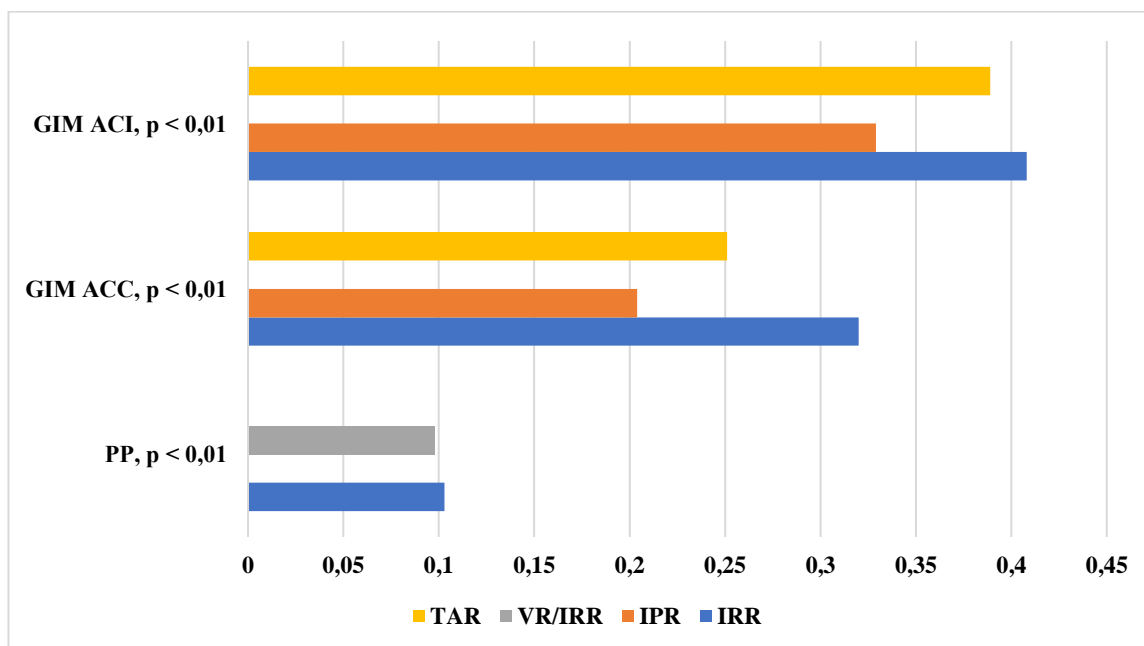


Figura 24. **HIR în funcție de prezența afectării vasculare periferice în HTA**

Notă. $p < 0,01$ diferențele IRR, IPR, TAR, VR/IRR în funcție de valorile GIM ACC, GIM ACI, PP la pacienții cu HTA.

Aprecierea comparativă a parametrilor HIR cu markerii afectării microvasculare la pacienții cu HTA a constatat corelații negative, statistic autentice între IRR și RFG ($r = -0,215$, $p < 0,01$), în timp ce pentru celelalte variabile HIR nu au fost apreciate corelații importante cu RFG

în grupul respectiv de pacienți. La compararea valorilor HIR în funcție de prezența retinopatiei hipertensive am apreciat valori semnificativ mai înalte ale IRR la pacienții cu retinopatie (0,682 vs 0,652, $p < 0,001$), valori mai înalte ale IPR la pacienții cu retinopatie (1,28 vs 1,197, $p < 0,01$) și valori mai înalte ale raportului VR/IRR la pacienții fără retinopatie (195,69 vs 178,54, $p < 0,01$).

La analizarea variabilelor HIR în funcție de gradul retinopatiei au fost constatate valori maxime ale IRR la pacienții cu retinopatie de gradul III, cu valori în descreștere pentru cei cu gradul II și respectiv gradul I de retinopatie (0,718, vs 0,689 vs 0,669, $p < 0,01$), pentru ceilalți parametri HIR aceste interdependențe nefiind statistic veridice însă menținându-se aceleași legități, menționate anterior, cu valori maxime ale IPR și TAR la pacienții cu retinopatie de gradul III și valori minime pentru pacienții cu gradul I de retinopatie, și legități diametral opuse pentru VR și raportul VR/IRR.

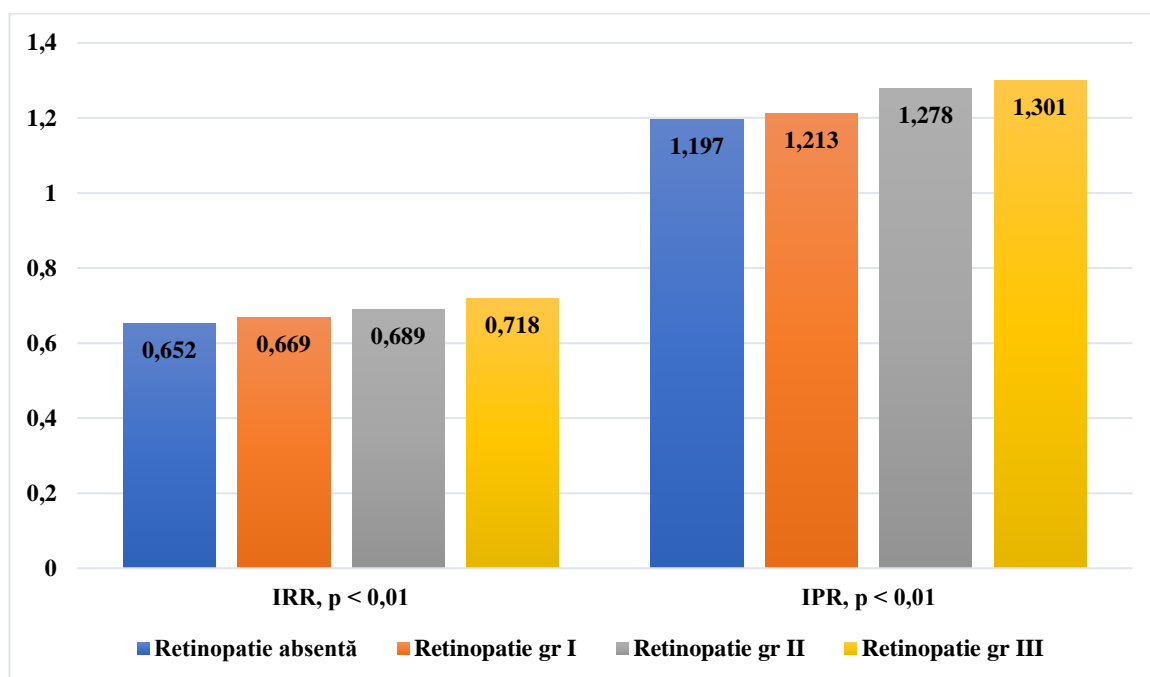


Figura 25. HIR în funcție de prezența afectării microvasculare în HTA

Notă. $p < 0,01$ diferențele IRR, IPR în funcție de prezența și gradul retinopatiei hipertensive

La analiza comparativă a parametrilor afectării macrovasculare cu variabilele HIR au fost înregistrate interconexiuni pozitive autentice ale IRR și IPR cu PP, grosimea IMT atât la nivel de ACC, cât și la nivel da ACI, prezența patologiei vasculare periferice apreciate prin intermediul IGB, precum și corelații negative ale VR și VR/IRR cu parametrii afectării macrovasculare atât în cadrul bolii hipertensive cât și la asocierea HTA cu afectarea metabolismului glucidic. A fost constatată o legătură strânsă a afectării macrovasculare reprezentate prin încărcătura aterosclerotică sistemică, precum și prin rigiditatea vasculară cu diverși parametri HIR, în special la pacienții cu HTA asociată cu disglucemia. La contrapunerea determinantelor afectării

microvasculare în cadrul bolii hipertensive asociate cu alterarea metabolismului zaharurilor au fost identificate valori maxime pentru IRR și IPR la pacienții diabetici cu retinopatie diabetică, nefropatie diabetică și neuropatie diabetică, valorile parametrilor HIR avansând odată cu evoluția stadiului afectării microvasculare. În același timp, au fost constatate legități similare, însă cu vectorul diametral opus pentru parametrii reprezentați de VR și VR/IRR. Constatări similare au fost apreciate pentru pacienții cu HTA fără semne de afectare a metabolismului glucidic, însă aceste legături ale afectării microvasculare (retinopatia hipertensivă, nefropatia hipertensivă) și macrovasculare (rigiditatea vasculară și încărcătura aterosclerotică sistemică) au fost de o intensitate mai redusă față de pacienții cu diferite tipuri de disglucemie.

În urma multiplelor analize a fost apreciată o interconexiune semnificativă a parametrilor HIR cu afectarea microvasculară și macrovasculară în cadrul unor condiții CV, precum ar fi HTA și disglucemia. În același timp, aceste raporturi au avut semnificație clinică cumulativă a factorilor de risc. Astfel, pacienții diabetici au prezentat cel mai înalt grad de afectare vasculară (atât microvasculară, cât și macrovasculară), precum și cele mai înalte valori pentru IRR și IPR.

Luând în considerare rezultatele obținute, putem afirma că HIR are o corelație strânsă și importantă atât cu afectarea vasculară sistemică, cât și cu patul microcirculator, situându-se în centrul acestor interconexiuni. Putem conchide cu certitudine că parametrii HIR reprezintă o potențială verigă de conexiune între microcirculație și patul macrovascular sistemic.

SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

În cadrul bolii hipertensive, parametrii HIR ar putea prezenta un potențial impact în evaluarea celor mai heterogene grupuri de pacienți hipertensivi. Mai mult decât atât, în HTA esențială, HIR reflectă progresia afectării renale dincolo de determinantele convenționale ale glomerulopatiilor, precum și cu un eventual impact asupra riscului și prognosticului CV. Astfel, dat fiind faptul că evaluarea parametrilor HIR este simplistă, necesită competențe limitate și are o reproductibilitate importantă, acești parametri pot fi identificați ca instrumente utile și multifuncționale, care ar putea oferi o viziune mai profundă asupra continuumului CV, riscului CV global și a implicării renale în contextul unui pacient hipertensiv.

Conform rezultatelor oferite de această cercetare a fost notată corelația pozitivă a IRR cu vârsta, sexul feminin (cu valori mai mari ale IRR pentru genul feminin), durata fumatului și numărul de pachet/ani, gradul HTA, vârsta de debut și durata HTA. Au înregistrate valori semnificativ mai înalte ale IRR la pacienții care administrau tratament medicamentos (IECA, ARA, BB și BCC), la cei cu retinopatie hipertensivă, aceste valori fiind în creștere odată cu avansarea gradului retinopatiei, și la pacienții cu BAP în comparație cu cei cu valori normale ale indicelui gleznă-braț (care reflectă indirect prezența bolii arteriale periferice). Parametrii antropometrici au demonstrat corelații semnificative statistice, însă de o intensitate moderată cu parametrii HIR. Astfel, masa corporală și tipul obezității au prezentat relații pozitive cu IRR, precum și tipul obezității, pacienții cu tipul android de obezitate prezentând valori importante mai înalte ale IRR față de cei cu tipul ginoid de obezitate. La compararea parametrilor HIR cu parametrii hemodinamici sistemici a fost constatată corelația pozitivă, statistic semnificativă a IRR cu TAS, TAD, PP și o corelație negativă cu FCC. În același timp raporturi diametral opuse au fost constatate pentru volumul renal și raportul VR/IRR, gradul HTA prezentând o corelație negativă statistic semnificativă cu volumul renal și raportul VR/IRR, iar valorile VR/IRR erau mai reduse pentru pacienții ce administrau tratament, precum și pentru cei cu retinopatie hipertensivă, valorile acestora descrescând odată cu avansarea gradului retinopatiei.

Un studiu multicentric de amploare axat pe descrierea IRR a determinat că sexul feminin, vârsta, TAS, IMC mai înalte au fost asociate cu valori mai înalte ale IRR, iar TAD și FCC mai înalte au fost ancorate cu cifre mai reduse ale IRR. În același studiu, la o analiză multivariată ajustată pentru vârstă, TA și IMC, nici funcția renală, nici factorii de risc CV, (DZ, TA, fumatul sau colesterolul seric) nu au fost asociați cu IRR [32]. Pe de altă parte, în timp ce unele studii mai mici nu au identificat diferențe de sex pentru IRR [50, 111]. alte studii de anvergură mai mare au identificat faptul că femeile au înregistrat valori mai înalte pentru IRR, chiar și după o ajustare

conform altor variabile [45]. Nu am găsit o explicație plauzibilă pentru această observație, deși anumite diferențe hormonale ar putea avea un impact. Vârsta este deja bine-cunoscută ca un determinant al IRR, iar unele studii au studiat într-un mod specific acest fenomen [48,128]. Într-un aspect similar cu cel scos în evidență de alte studii noi am observat faptul că relația IRR cu vârsta este una non-lineară, iar IRR înregistrează o creștere importantă după vârsta de 40 de ani. Această dependență de vârstă este, probabil, cel puțin condiționată de caracteristicile rinichiului în senescență, însoțită de modificările vasculare, IRR fiind asociat cu arterioscleroza și fibroza, precum și cu modificările complianței vasculare odată cu înaintarea în vârstă [108]. În studiul nostru a fost observată corelația pozitivă a IRR cu TAS și TAD, aceasta subliniind importanța PP ca determinantă a IRR, deja demonstrată în unele studii precedente [45, 48,50]. PP este un parametru surogat al rigidității arteriale, iar acest parametru avansează odată cu înaintarea în vârstă [44]. Totuși, noi am identificat un efect independent de vârstă a TA asupra IRR, această teorie susținând ipoteza că complianța vasculară afectează IRR mai mult decât rezistența vasculară. Rezultatele noastre cu privire la corelația negativă a IRR cu FCC sunt în concordanță cu datele oferite de alte studii [41]. La FCC mai înaltă IRR este mai redus, din cauza velocităților telediastolice mai înalte înregistrate. Acest fenomen subliniază excluderea din lotul de studii a pacienților cu aritmii sau FCC prea înaltă sau prea joasă. IRR a fost identificat ca un factor prognostic non-invaziv important pentru identificarea AAOȚ și riscului de deteriorare a funcției renale la pacienții cu HTA și disglucemie sau BRC. Pentru interpretarea corectă a acestui parametru este foarte importantă cunoașterea factorilor asociați și identificarea determinantelor cheie ale HIR. Astfel, similar cu alte studii congruente, am observat că determinantele principale ale IRR au fost vârsta, TAS, TAD, FCC, gradul HTA, vârsta de debut și durata HTA.

Într-un alt studiu similar, IRR a corelat semnificativ cu PP și TAD [48]. Odată cu înaintarea în vârstă, dezvoltarea bolii aterosclerotice, peretele arterial devine mai rigid iar elasticitatea vasculară se reduce astfel, TAD și PP cresc. Elevarea valorilor PP este considerată drept reflexie a afectării vasculare și risc înalt pentru ateroscleroză. Studiile precedente raportează că valorile mai înalte ale PP sunt asociate cu HVS și evenimentele adverse CV [129]. Rezultatele prezentului studiu de asemenea sugerează că valorile elevate ale PP și TAD joasă au fost semnificativ corelate cu rezistența vasculară renală. Una dintre necorespunderi ale valorilor TA cu parametrii HIR ar putea fi condiționată de faptul că o parte din pacienți au administrat tratament antihipertensiv cu preparate din diverse grupe medicamentoase precum sunt IECA, BCC, BRA și BB. Modificarea valorilor IRR este considerată corelată cu activarea SRAA renal sau sistemic, iar utilizarea inhibitorilor SRAA au fost raportați să reducă IRR în nefropatia diabetică și nefroscleroza la pacienții hipertensivi manifestând un efect renoprotectiv [130]. În studiu au fost semnalate valori

semnificativ mai înalte ale IRR pentru pacienții ce administrau tratament antihipertensiv inclusiv și inhibitori ai SRAA precum IECA și BRA. Drept explicație ar servi faptul că tratamentul antihipertensiv a fost indicat pacienților cu valori mai înalte ale TA, deci, respectiv, cu grad mai avansat al HTA pentru prevenirea disfuncției renale și aterosclerozei.

La explorarea influențelor simultane ale GIM carotidian, plăcilor carotidiene cu HIR am stabilit că valorile IRR precum și GIM carotidian și PP au avansat odată cu scăderea RFG și progresarea gradului HTA, astfel că a fost notată o corelație strânsă între IRR, ateroscleroza carotidiană și rigiditatea vasculară. Mai mult decât atât, studiile precedente au demonstrat asocierea IRR cu GIM și severitatea bolii aterosclerotice carotidiene la pacienții hipertensivi [43], iar Hashimoto și Ito [70], într-un mod similar au observat aceeași corelație univariată, statistic relevantă între IRR, viteza undei pulsului și PP [110, 113].

Cu toate acestea, relațiile independente ale tuturor acestor parametri și mecanismele prin intermediul cărora aceste variabile sunt interconectate și afectează vascularizarea renală rămân de a fi identificate. O explicație plauzibilă ar fi faptul că IRR apreciază modificările vasculare structurale renale *in situ*, fiind reflecția în oglindă a afectării vasculare sistemice. Studiile histologice au demonstrat că pacienții cu HTA, cu sau fără BRC, prezintă modificări hialinice, îngroșarea intimală și raport intimă/medie crescut în arterele renale mici [27], iar studiile necropsice au demonstrat rarefierea și stricturile arborelui vascular renal, accentuând importanța acestor rezultate pentru rezistențele vasculare în creștere la pacienții cu HTA. În diferite grupuri populaționale unii autori au descoperit legătura strânsă dintre IRR cu ateroscleroza renală și fibroza interstițială intrarenală [107], parțial explicând valorile în creștere ale IRR odată cu avansarea gradului BRC. Modificările structurale vasculare renale și sistemice ar putea fi interconectate prin diferite căi. Factorii de risc CV ar putea concura pentru întâietate în dezvoltarea alterării vasculare atât locale, cât și generale. Astfel arterele renale de calibru mic ar putea fi situsul de reflecție a undei pulsatile, în timp ce modificările structurale ale acestora s-ar putea solda cu creșterea presiunii centrale a pulsului, exercitând o presiune semnificativă asupra componentelor non-musculare ale peretelui aortic, contribuind în așa mod la dezvoltarea aterosclerozei sistemice [71]. Într-un final, însăși ateroscleroza ar putea contribui la creșterea valorilor PP, astfel stimulând răspunsul miogen al arteriolelor renale aferente, remodelarea vasculară și creșterea rezistenței vasculare renale [131].

La analiza corelațională a parametrilor ecocardiografici cu HIR s-a notat interdependența pozitivă a IRR și IPR cu diametrul aortei ascendente, AS, cu volumul indexat al AS precum și cu DTD VS, DTS VS, VTD VS, VTS VS, PPVS, SIV, GPR, MVS, IMVS, cu geometria VS și tipul de remodelare a VS, cu raportul E/e', cu diametrul și aria AD, cu diametrul AP, PSAP. În același

context, a fost notată corelația negativă a IRR cu FS și FEVS, raportul E/A, funcția sistolică a VD determinată prin Doppler tisular (S'). Într-un studiu similar IRR a fost asociat cu vârsta, volumul indexat al AS, IMVS, parametrii funcției diastolice a VS, TA și funcția renală [41]. Mai mult decât atât, IRR cuantificat intrarenal prin ultrasonografia renală este frecvent utilizat drept indicator care reflectă rezistența și complianța vasculară.

Un alt studiu a raportat rezultate similare, astfel constatându-se corelația IRR cu volumul indexat al AS, IMVS, e' , raportul E/e' și parametrii funcționali renali [50]. Alte studii au remarcat asocierea IRR cu afectarea CV, cum ar fi HVS și disfuncția diastolică [72]. Aceste date sugerează potențialul impact al IRR în screening-ul AAOȚ în stadiile precece, cauzat de ateroscleroza sistemică, acesta fiind capabil de a servi ca marker util în depistarea și evaluarea gradului patologiei CV. Doi și coat. [45], au raportat recent faptul că IRR în asociere cu RFG ar putea rezulta un predictor influent al prognosticului renal și CV pentru pacienții hipertensivi. Aceiași autori au înaintat ipoteza că utilitatea IRR în prezicerea evenimentelor CV și renale este deosebit de înaltă la pacienții hipertensivi cu BRC.

În studiul nostru pacienții cu valori mai înalte ale IRR și IPR au demonstrat valori mai înalte pentru raportul E/e' , IMVS și FEVS mai joasă. Raportul E/e' este pe larg utilizat ca un index care reflectă creșterea presiunilor de umplere a VS prin disfuncția diastolică a VS. O creștere a presiunilor de umplere rezultă în congestie pulmonară. Astfel, în unele studii IRR a fost identificat ca predictor al prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă cu FE păstrată [64]. În acest studiu pacienții cu insuficiență cardiacă cu FE păstrată de asemenea prezentau valori mai înalte pentru raportul E/e' , HTP și, respectiv, valori înalte ale IRR. Frația de ejeție redusă și IMVS mai mare au fost recunoscute la pacienții ce au suportat evenimente CV, fiind raportate ca predictori ai prognosticului la pacienții cu boli CV [101]. Aceste date indică asocierea alterărilor hemodinamice vasculare intrarenale cu severitatea BCV și disfuncția cardiacă și ar putea avea un impact asupra prognosticului într-un mod similar cu bine cunoscuții parametri IMVS și FEVS. Cu toate acestea, mecanismele creșterii IRR și descreșterii FEVS la pacienții cu evenimente CV ar putea fi diferite față de cei cu IRR înalt și IMVS crescut [132].

Ultrasonografia renală poate fi efectuată concomitent cu ecocardiografia, deoarece această metodă este foarte simplă, rapidă și bine tolerată. Combinarea acestor metode ar putea facilita evaluarea riscului la pacienții cu patologie CV, precum și la cei cu asocieri ale multiplilor FR.

Un fenomen deosebit a fost identificat la analiza corelațională calitativă a unor parametri HIR cu ateroscleroza carotidiană și anume corelația semnificativă a aterosclerozei carotidiene cu IRR și IPR, în același timp fiind identificate diferențe statistic veridice pentru IR și IP pe arterele carotide, diametrele arterelor carotide și GIM cu prezența plăcilor aterosclerotice carotidiene. Au

fost constatate relațiile cele mai semnificative pentru IRR cu GIM pe arterele carotide, fapt ce indică la interferența mai importantă a HIR cu severitatea aterosclerozei carotidiene față de parametrii hemodinamicii carotidiene, ce ar sugera relația directă a hemodinamicii intrarenale cu afectarea macrovasculară în HTA.

Un studiu realizat anterior a demonstrat comparabilitatea IRC pe ACI cu GIM pe ACC ca marker surogat al gradului aterosclerozei la un pacient individual [76]. Un alt studiu a identificat faptul că IR pe ACI este comparabil cu GIM pe ACC în ceea ce privește prognosticul complicațiilor CV. La prima vedere compararea acestor 2 parametri ecografici, și mai mult decât atât compararea acestora cu parametrii HIR în vederea determinării gradului aterosclerozei și prognosticului este surprinzătoare. Conform datelor pe care le deținem, la moment nu a fost raportată relevanța hemodinamicii carotidiene în comparație cu HIR. GIM cuantificat prin tehnica modului B, este un parametru morfologic, și reprezintă segmentul vascular intima-medie, verificat histologic. În schimb IR este bazat pe tehnicile Doppler vascular și calculat prin utilizarea formulei lui Pourcelot, fiind conectat direct cu VMS și VED, astfel că valorile IR cresc la un loc cu descreșterea fracției fluxului vascular diastolic. La fel ca și GIM, IR (atât la nivel de artere intrarenale cât și la nivel de artere carotide) este evident corelat cu vârsta și factorii de risc CV [75]. IR este determinat de elasticitatea sau extensibilitatea vaselor și este corelat cu rezistența vasculară. Elasticitatea vaselor diminuează odată cu înaintarea în vârstă și asocierea unor factori de risc CV, întrucât rezistența vasculară crește ca expresie a aterosclerozei sistemice [74]. Până la apariția alterărilor morfologice care sunt detectabile odată cu îngroșarea complexului GIM, forma precoce a aterosclerozei conduce la disfuncție endotelială ca afecțiune exclusiv funcțională. Chiar și acest stadiu este asociat cu o creștere a mortalității CV [97]. Prin analogie, până la apariția unei îngroșări vasculare detectabile, modificările calitative ale peretelui vascular se soldează cu o elasticitate redusă și cu creșterea rezistenței vasculare periferice, menționată anterior [61]. Un IR normal ar putea indica la un vas intact, încă neafectat de arterioscleroză. Pe de altă parte, un GIM încă normal ar putea coexista cu unele modificări ultrastructurale și funcționale încă neidentificate prin examenul ultrasonografic [34, 97].

De obicei disfuncția renală este percepută ca o alterare anatomică și funcțională a microcirculației renale, ce implică și IRR. Acest proces este rezultatul reducerii numărului și ariei capilarelor postglomerulare. Procesul de formare a cicatricelor renale rezultă în reducerea suprafeței efective a vaselor parenchimotoase renale, care, la rândul său, ar putea cauza rezistența vasculară intrarenală. Astfel, în studiul nostru rezistențele vasculare intrarenale au corelat negativ cu funcția renală, raportul albumină/creatinină, în special la pacienții cu HTA în asociere cu disglucemia și mai puțin semnificativ la pacienții cu HTA fără alterări ale metabolismului glucidic

[104]. În contextul patologiilor CV, un IRR majorat, ca măsură a creșterii tonusului microvascular corelează cu gradul afectării renale cauzate de HTA și disglucemie, definite ca nefropatia hipertensivă și nefropatia diabetică. Diferite studii au descris asocierea IRR cu o gamă largă de factori de risc CV precum HVS, ateroscleroza carotidiană, rigiditatea aortică și presiunea centrală a pulsului [97]. Aceste asocieri demonstrează interpolarea strânsă între vasele de calibru mare și vasele mici de la nivelul rinichilor, în așa mod încât, creșterea rezistenței vasculare intrarenale nu este asociată doar cu patologia intrinsecă a rinichiului, dar ar putea reprezenta o adaptare fiziologică la creșterea fluxului și/sau a pulsatilității derivate dintr-o aortă mai rigidă și valori crescute ale TA [63]. În acest caz, creșterea IRR ar putea reprezenta un marker dinamic al unei probleme vasculare sistemice. Cu alte cuvinte, corelațiile dintre nivelul de afectare microvasculară și macrovasculară, sugerează o integrare dinamică a funcției renale și aortice, într-un mod similar cu cel prin care funcția cardiacă este conectată cu rigiditatea aortică sau cum funcția cardiacă și renală se influențează reciproc într-un sindrom cardiorenal, HIR reflectă natura vasculară a rinichiului și corelația strânsă cu circulația sistemică [59].

Rezultatele studiului nostru sugerează o asociere clară între HIR, rigiditatea vasculară și încărcătura aterosclerotică la pacienții cu HTA și disglucemie, reliefând o interconexiune fiziopatologică între afectarea microvasculară și cea macrovasculară [29, 36].

Această asociere este independentă de nivelul funcției renale, demonstrând faptul că autonom de conceptul că patologia renală este un factor cu impact asupra rezistenței vasculare intrarenale, statutul sistemului circulator al pacientului este de o importanță majoră. Rezultatele cercetării noastre ne permit să emitem o ipoteză care afirmă că valorile parametrilor HIR ar avea un rol predictiv, de înaltă sensibilitate, a rigidității vasculare, poverii aterosclerotice sistemice și desigur afectării microvasculare pe toată aria patului microcirculator [60, 133].

Diverse studii au analizat impactul HIR, însă de obicei cu privire la funcția renală mai mult decât un parametru asociat cu riscul CV [105, 133, 134]. Corelația HIR cu nefropatia diabetică, manifestată în mare parte prin albuminurie de diferit grad, sugerează că augmentarea rezistenței intrarenale este influențată de leziunile vasculare în paralel cu creșterea rigidității vasculare [135]. Conexiunea dintre disfuncția vasculară, alterarea funcției microvasculare și rigiditatea vasculară ar putea fi indicatori ai disfuncției renale și patologiei CV [111].

Într-un final, diverse meta-analize sugerează că rigiditatea arterială poate avea un impact predictiv asupra rezistenței vasculare intrarenale, iar rezultatele ne semnificative oferite de unele studii ar putea fi explicate prin numărul mare de determinante ale rigidității vasculare, cum ar fi rezistențele vasculare periferice, disfuncția endotelială, care determină și explică reflexul undei pulsatile [112,134].

Studiul nostru contribuie la fortificarea dovezilor despre fenomenul complex al interacțiunii microcirculației sistemice, statutului microvascular renal cu parametrii macrovasculari sistemici (rigiditatea vasculară, încărcătura aterosclerotică și remodelarea vaselor magistrale și a cordului), integrându-se într-un univers complex și bine organizat cu interdependențe reciproce semnificative [136]. Analiza rezistențelor intravasculare poate fi utilă în evaluarea statutului vascular general al pacientului, oferind informații atât despre afectarea microvasculară cât și macrovasculară, pornind de la ideea că aceasta este un parametru indirect al rigidității vasculare și probabil și a afectării aterosclerotice la pacienții cu HTA și disglucemie. Mai mult decât atât, asocierea între HIR și afectarea vasculară ar putea indica la faptul că afectarea vaselor mici renale are loc precoce, în multe cazuri permițând intervenții terapeutice până la instalarea leziunilor vasculare ireversibile. Cu toate că studiul nostru a inclus un eșantion rezonabil de pacienți, de o omogenitate acceptabilă, acesta are limitarea de a fi cross-secțional și transversal, astfel că lipsesc datele cu privire la evoluția pe axa temporală a parametrilor analizați. Studii longitudinale și studii ce includ intervenții terapeutice sunt necesare pentru confirmarea utilității parametrilor HIR drept factori de risc CV independenți.

DZ afectează atât patul microvascular cât și patul macrovascular, iar IRR, pe de altă parte, oferă informații cu privire la statutul micro și macroangiopatiilor. Studiile anterioare realizate la pacienții cu DZ sunt destul de heterogene, cu privire la criteriile de includere, măsurarea IRR și designul studiilor. Unele studii includeau doar pacienți cu DZ tip 2, în timp ce altele - și loturi de control, inclusiv și pacienți hipertensivi. Rezultatele acestor studii au demonstrat că IRR crește la pacienții cu DZ în comparație cu grupurile de control, precum și cu grupurile de pacienți hipertensivi, fenomene demonstrate și subliniate de un review sistematic care a cuprins 17 studii în care au fost analizate potențialele interconexiuni ale parametrilor HIR în special a IRR cu afectarea microvasculară și macrovasculară la pacienții cu DZ [137]. Astfel, odată cu emergența disfuncției renale survin modificări anatomice și funcționale ale microcirculației renale, rezultând în creșterea valorilor IRR [105, 59]. Este foarte probabil că aceste mecanisme sunt extrem de evidente în cazul DZ tip 2. Un alt potențial mecanism ar fi acțiunea DZ asupra sistemului macrovascular. În cazul hipoperfuziei survenite din cauza stenozei arterelor renale (ca complicație macrovasculară a aterosclerozei) persistente pentru o perioadă suficientă de timp și devine cronică, se dezvoltă alterarea parenchimului renal cu o scădere progresivă ulterioară a volumului renal și creșterea presiunilor și rezistenței interstițiale și vasculare renale, care rezultă în valori elevate ale IRR [105]. În acest context, Bige și coaut. [108], au demonstrat asocierea valorilor înalte ale IRR cu arterioscleroza severă, care ar putea explica asocierea parametrilor HIR cu riscul CV. Mai mult decât atât, la pacienții hipertensivi, IRR a corelat cu AAOȚ precum GIM și hipertrofia și

remodelarea ventriculară, precum și cu IGB, fenomene ce pledează în favoarea potențialei afinități a IRR față de afectarea macrovasculară sistemică, constatări realizate în urma analizei rezultatelor cercetării noastre. Un al treilea potențial mecanism ar fi rigiditatea vasculară exprimată prin PP în cadrul cercetării noastre, care a avut o legătură semnificativă cu IRR, fenomene susținute și de rezultatele altor studii, precum cercetările lui Geraci și coat. [43], Hashimoto și coat. [70], și Bruno și coat. [130]. Deci, toate aceste rezultate sugerează asocierea unui IRR crescut nu doar cu o potențială patologie intrinsecă renală, dar ar putea servi drept o adaptare fiziologică la creșterea fluxului și/sau a pulsilității vasculare derivate dintr-o aortă rigidă. Reieșind din aceste date, punctul din care IRR este mai dependent de modificările renale mai mult decât de cele sistemice și viceversa este practic imposibil de determinat. Mai mult decât atât, rămâne neclar faptul, cât de mult fiecare dintre cele 3 paturi microvasculare renale (vasele preglomerulare, capilarele glomerulare și vasele postglomerulare) contribuie la creșterea valorilor HIR [93]. Considerăm că sunt necesare studii mai profunde pentru clarificarea acestor incertitudini.

Lamacchia și coat. [138], au analizat corelația dintre parametrii HIR și variabilele antropometrice în cadrul DZ tip 2. Analizele multivariate au demonstrat o asociere strânsă a IRR cu circumferința abdominală și IMC, constatări realizate și în cercetarea noastră. În același timp, o întrebare importantă este de ce în unele studii IRR este asociat cu gradul de albuminurie și cu RFG, dar nu și în altele. Cu toate că mecanismele exacte nu sunt într-un total clar, prezența exclusivă a modificărilor macrovasculare renale ar putea explica parțial diversele interconexiuni între IRR, excreția urinară a albuminei și clearance-ul creatininei. Astfel este vizibil că insuficiența renală non-albuminurică ar putea fi corelată cu alte dereglări patogenetice, precum nefropatia ischemică, pe lângă nefropatia diabetică clasică. În acest context, ar putea apărea ideea că atât macroangiopatia cât și microangiopatia ar putea afecta RFG din cauza aterosclerozei sistemice care influențează perfuzia renală, chiar dacă nu sunt semne certe pentru o nefropatie manifestă, aceste modificări vasculare corelând cu HIR încă din stadiile incipiente. O altă explicație ar fi prezența leziunii tubulo-interstițiale. A fost cert demonstrat faptul că IRR ar putea estima aceste leziuni, astfel leziunile renale tubulo-interstițiale ar putea rezulta în valori crescute ale IRR fără albuminurie la pacienții cu disglucemie.

La pacienții hipertensivi precum și la cei cu disglucemie, afectarea renală progresivă este asociată cu fibroza interstițială pierderea glomerulilor și reducerea ulterioară a suprafeței vasculare renale, precum și creșterea valorilor IRR. Astfel, a fost lansată presupunerea privind utilitatea calculării raportului VR/IRR ar putea fi utilă pentru identificarea pacienților cu risc majorat. Unele studii experimentale menționează că creșterea dimensiunilor renale precede hiperfuncția renală în fazele precoce imediat după instalarea diabetului experimental. La subiecții umani hipertrofia

renală și creșterea IRR ar putea reprezenta două faze distincte ale nefropatiei diabetice: creșterea volumului renal ca etapă prealbuminurică reversibilă a nefropatiei diabetice, și creșterea IRR ca indice al progresiei patologiei renale cu formarea de cicatrici renale ce preced microalbuminuria. Mancini și coat. [93], au constatat că pacienții cu disglucemie aveau volumul renal mai mare, aria indexată și IRR majorate, deși nu s-a constatat o corelație interrelație a acestor parametri între ei. În același timp Viazzi și coat. [31], au analizat predictorii independenți ai instalării diabetului la pacienții hipertensivi, astfel că pe o perioadă de urmărire de 2106 persoane – ani, 10 persoane au dezvoltat DZ. Pacienții care au dezvoltat DZ, pe lângă alți factori coexistenți, au demonstrat valori reduse ale raportului VR/IRR. În cadrul cercetării noastre, într-un mod similar, pacienții cu afectare microvasculară în cadrul disglucemiei, manifestată prin nefropatie diabetică, neuropatie diabetică și retinopatie diabetică, au prezentat valori mai înalte ale IRR, IPR precum și valori reduse ale raportului VR/IRR.

Conform datelor existente și celor oferite de studiul nostru, parametrii HIR ar avea un potențial rol remarcabil în evaluarea unui pacient hipertensiv, precum și a unui pacient cu diferit tip și grad de afectare a metabolismului glucidic. Cu toate acestea, există o serie de incertitudini care urmează a fi analizate în cercetări ulterioare. În primul rând nu există un consens privitor la sediul exact al aprecierii cu veridicitate maximală a HIR. În diferite cercetări sunt stipulate diverse localizări - bunăoară (arterele segmentare, arcuate sau interlobare). O altă întrebare la care am încercat parțial să răspundem a fost impactul individual al vaselor mari și celor mici în modificarea valorilor parametrilor HIR. În ceea ce ține de afectarea microvasculară renală și potențialul impact al acesteia asupra HIR, încă nu este foarte clar care dintre cele trei paturi microvasculare renale au afinitatea cea mai mare față de variabilitatea HIR. Alte două subiecte de interes major ar fi impactul modificărilor stilului de viață la pacienții cu FR modificabili, HTA și disglucemie asupra variabilelor HIR, precum și HIR și prognosticul CV în ceea ce privește mortalitatea CV analizat în cohorte mari de pacienți.

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. La pacienții hipertensivi conexiunile variabilelor hemodinamicii intrarenale cu parametrii antropometrici, hemodinamici și afectarea asimptomatică de organ-țintă au fost deosebit de semnificative, cu accente speciale pentru asocierile indicelui de rezistență renal și indicelui de pulsilitate renal cu gradul și tipul obezității, valorile tensionale, retinopatia hipertensivă și parametrii remodelării vasculare.
2. Au fost constatate raporturi semnificative ale indicelui de rezistență renal nu atât cu parametrii hemodinamici carotidieni, cât predominant cu grosimea peretelui carotidian și încărcătura aterosclerotică carotidiană la nivel de artere carotide comune, precum și la nivel de artere carotide interne, ce denotă afinitatea alterărilor hemodinamicii renale față de severitatea aterosclerozei sistemice și sugerează relația directă a hemodinamicii intrarenale cu afectarea vasculară sistemică în hipertensiunea arterială.
3. Studiul profilurilor nictimerale ale tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi a evidențiat rolul important al scăderii insuficiente a tensiunii arteriale pe parcursul nopții (patternul „night-picker” și „non-dipper”), care a avut impact asupra parametrilor hemodinamicii intrarenale, rigidității vasculare, aterosclerozei carotidiene, nefropatiei hipertensive, remodelării și hipertrofiei cardiace cu o expresie deosebită a acestor fenomene în alterarea mai profundă a metabolismului glicemic.
4. La analiza interconexiunilor parametrilor hemodinamicii intrarenale cu datele examenului ecocardiografic a fost constatată legătura indisolubilă și veritabilă a indicelui de rezistență renal cu gradul și tipul remodelării atriale și ventriculare stângi, prezența și gradul disfuncției diastolice și sistolice a VS, precum și cu variabilele funcției și remodelării părților drepte ale cordului.
5. Prezența diabetului zaharat la pacienții cu hipertensiune arterială crește considerabil afinitatea hemodinamicii intrarenale față de afectarea microvasculară (retinopatia, nefropatia, neuropatia), macrovasculară (rigiditatea vasculară și încărcătura aterosclerotică), parametrii ecocardiografici ai remodelării atriale și ventriculare (stângi și drepte), precum și cu gradul de exprimare a acestora.
6. Dintre parametrii hemodinamicii intrarenale indicele de rezistență renal a avut o corelație strânsă și veritabilă nu numai cu afectarea vasculară sistemică și microvasculară, cât și cu afectarea asimptomatică de organ-țintă, astfel fiind confirmată ipoteza cu privire la potențialul rol al indicelui de rezistență renal ca marker suplimentar de afectare de organ-țintă în hipertensiunea arterială.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Aplicarea șablonizată a metodelor suplimentare de evaluare a AAOȚ la pacienții cu HTA, precum și la cei cu disglucemie pentru aprecierea riscului CV și a asigura intervenții prompte până la instalarea complicațiilor.
2. Recomandarea MAATA tuturor pacienților cu HTA, în special în prezența semnelor de AAOȚ. Prezența profilului nictimeral patologic ("non-dipper", "night-picker") necesită imixtiuni expeditivă pentru restaurarea variabilității fiziologice circadiane a valorilor tensionale în scopul ameliorării prognosticului.
3. Utilizarea tehnicilor modificate pentru examenul Doppler la nivel de artere renale și vase extracerebrale cu raportarea conformă a parametrilor hemodinamicii intrarenale și carotidiene pentru aprecierea impactului sistemic al patternurilor hemodinamice înregistrate.
4. Uzajul convențional al parametrilor HIR și, în special, a IRR în evaluarea pacienților cu HTA și diferit grad de afectare a metabolismului glucidic.
5. Este binevenită propunerea IRR ca parametru surogat original și fundamental în conduita pacienților, ce cumulează factori de risc CV, cu catalogarea corectă a acestora în diferite grupuri de intervenție terapeutică.
6. Recomandările practice formulate în baza datelor obținute de prezentul studiu sunt adresate medicilor de familie, medicilor interniști, imagiști și cardiologi.

BIBLIOGRAFIE

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Hypertension Guidelines. *European Heart Journal*. 2018; 39(33): 3021–3104.
2. Smith SC, Birtcher KK, Ballantyne CM, Orringer CE, Daly DD, Minissian MB, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic CV Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1785–822.
3. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014; 383: 1899–1911.
4. Srivastava A, Sharan S. Prehypertension. *Hypertension*. 2019; 6(11): 345-351.
5. Popovici M, Anton E, Ciobanu L. Cardiologia in următorii zece ani. *Buletinul Academiei de Științe a Republicii Moldova. Științe Medicale*. 2019;1(61): 9–23.
6. Bîta A, Carauș A, Moscalu V, Ciobanu N, Sapoșnic N, Moiseev A, Carauș M, Nacu N. Terapii intervenționale noi în hipertensiunea arterială rezistentă la tratament. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019; 6(11): 93–96.
7. Sapoșnic N. Efectele antihipertensive și cardioprotectoare ale eprosartanului și ramiprilului. *Teza de doctor în științe medicale*. Chișinău 2016.
8. Raevschi E, Vatamanu E. Evaluarea mortalității prin maladii cardiovasculare de contribuție majoră în Republica Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2014; 3(12): 20–27.
9. Boone S, Kuo D. Novel Biomarkers to Detect Target Organ Damage in Acute Hypertension. *Curr. Hypertens Rep*. 2018; 20(3): 21-27.
10. Youssef G, Nagy S, El-Gengehe A, Abdel Aal A, Hamid MA. Masked uncontrolled hypertension: Prevalence and predictors. *Egypt Hear J of Bull Egypt Soc Cardiol*. 2018; 70(4): 369–373.
11. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA /ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation*. 2018; 138(17): 595–616.
12. Maresca AM, Guasti L, Bozzini S, Mongiardi C, Tandurella N, Corso R, et al. RAGE and early signs of cardiac target organ damage in mild hypertensives. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1):17.
13. Pop C. Implicațiile genetice ale aterosclerozei și hipertensiunii arteriale la pacientul de vârstă mijlocie și pacientul vârstnic *Rezumatul tezei de doctorat*. 2011; 1–31.
14. Sun N, Mu J, Li Y. An expert recommendation on salt intake and blood pressure management in Chinese patients with hypertension: A statement of the Chinese Medical Association Hypertension Professional Committee. *J Clin Hypertens*. 2019; 21(4): 446-450.
15. Golden SH, Ershow AG, Eckel RH, Kosiborod M, Pignone M, Inzucchi SE, et al. Update on Prevention of CV Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015; 38(9):1777–1803.
16. Liu KH, Chu WW, Kong AP, Kong WL, So WY, Tong PC, et al. Associations of intra-renal arterial resistance index with chronic kidney disease and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 92(2): 37–40. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.12.031> [accesat la 12.04.2016]
17. Riddle MC, Bakris G, Blonde L, Boulton AJM, D’Alessio D, De Groot M, et al. Standard medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(1). Disponibil pe:

- <http://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>. [accesat la 12.02.2019].
18. Rosolova H, Pelikanova T, Motovska Z. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and CV diseases developed in collaboration with EASD. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa*. 2014; 56(2):3035–3087.
 19. Davila C. Tensiunea arterială în timpul testului de efort la pacienții hipertensivi controlați terapeutic. *Rezumatul tezei de doctor în științe medicale*. 2018.
 20. Carey RM, Whelton PK, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med*. 2018; 168(5): 351–358.
 21. Teodoreanu C. Diagnosticul și tratamentul neuropatiei diabetice în asistența primară. *Revista Română de Cardiologie*. 2011; 3(16): 203–207.
 22. Station E, Campus R, Priyanka M, Station AE, Campus R. Abnormal renovascular resistance in dogs with diabetes mellitus: correlation with glycemic status and proteinuria. *Diabetes Care*. 2018; 19(4): 304–309.
 23. Chan WC, Jackson G, Wright CS, Orr-Walker B, Drury PL, Boswell DR, et al. The future of population registers: Linking routine health datasets to assess a population's current glycaemic status for quality improvement. *BMJ Open*. 2014; 4(4): 21–29.
 24. Ghadirpour A, Tarzamni MK, Naghavi-Behzad M, Abedi-Azar S, Koushavar H, Nezami N. Renal vascular Doppler ultrasonographic indices and carotid artery intima-media thickness in diabetic nephropathy. *Med Ultrason*. 2014; 16(2): 95–99.
 25. Olesen TB, Stidsen J V, Blicher MK, Pareek M, Rasmussen S, Vishram-Nielsen JKK, et al. Impact of Age and Target-Organ Damage on Prognostic Value of 24-Hour Ambulatory Blood Pressure. *Hypertens. Hypertension Annals*. 2017; 70(5): 1034–1041.
 26. Salinero-Fort MA, Burgos-Lunar C, Lahoz C, Mostaza JM, Abánades-Herranz JC, Laguna-Cuesta F, et al. Performance of the finnish diabetes risk score and a simplified finnish diabetes risk score in a community-based, cross-sectional programme for screening of undiagnosed type 2 diabetes mellitus and dysglycaemia in madrid, Spain: The SPREDIA-2 study. *PLoS One*. 2016; 11(7): 1–17. [accesat la 15.04.2017].
 27. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Paini A, Agabiti-Rosei C, Aggiusti C, et al. Pulsatile hemodynamics and microcirculation: Evidence for a close relationship in hypertensive patients. *Hypertension*. 2013; 61(1): 130–136.
 28. Bruno RM, Salvati A, Barzacchi M, Raimo K, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Predictive value of dynamic renal resistive index (drin) for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: A prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14(1): 1–9.
 29. Cilsal E, Koc AS. Renal resistive index significantly increased in hypertensive children and it is independently related to the pulse pressure and left ventricular mass index. *Clin Exp Hypertens*. 2018; 11 (3): 1–8. Disponibil pe: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10641963.2018.1523920>. [accesat la 12.03.2019].
 30. Cinza S, Prieto MA, Llisterri JL, Barquilla A, Rodriguez L, Vidal R, et al. Prevalence of obesity and CV comorbidity associated in patients included in the IBERICAN study. *Semergen*. 2018; 1138-3593(18): 30432-30435. Disponibil pe: 10.1016/j.semerg.2018.11.003. [accesat la 12.02.2019].
 31. Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultrasound Doppler renal resistive index: A useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens*. 2014; 32(1): 149–153.
 32. Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Vuistiner P, Eisenberger U, Guessous I, et al. Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension*. 2014; 63(1): 136–142.

33. Kaya M. The Evaluation of Renal Hemodynamics with Doppler Ultrasonography. Hemodynamics - New Diagnostic Ther Approaches. 2012; Disponibil pe: <https://www.intechopen.com/books/hemodynamics-new-diagnostic-and-therapeutic-approaches/the-evaluation-of-renal-hemodynamics-with-renal-doppler-ultrasonography>. [accesat la 12.06.2016].
34. Viazzi F, Grassi G, Pontremoli R. Can we predict outcome by noninvasive assessment of renal haemodynamics in hypertension? The role of renal resistive index. *J Hypertens*. 2016; 34(6): 1047–1049.
35. Pirenne J, De Vusser K, Lerut E, Meijers B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y, et al. Intrarenal Resistive Index after Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 2013; 369(19):1797–1806.
36. Sevcencan NO, Ozkan AE. Renal resistive index and aortic knob width relationship as a predictor of renal prognosis in essential hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(40): 124-134.
37. Lennartz CS, Pickering JW, Seiler-Muβler S, Bauer L, Untersteller K, Emrich IE, et al. External Validation of the Kidney Failure Risk Equation and Re-Calibration with Addition of Ultrasound Parameters. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11(4): 609-615. Disponibil pe: <http://cjasn.asnjournals.org/content/11/4/609.abstract> [accesat la 12.12.2016].
38. Zwain A. Intrarenal Hemodynamic Changes In Type 2 Diabetic Patients. 2016. Disponibil pe: [http://www.med.kufauniv.com/ar/journals2016/res\(6\).pdf](http://www.med.kufauniv.com/ar/journals2016/res(6).pdf). [accesat la 12.12.2016].
39. Sung CK, Lee KH, Kim SH. Evaluation of factors influencing arterial Doppler waveforms in an in vitro flow phantom. *Ultrasonography*. 2017; 36(1): 39–52. Disponibil pe: <https://doi.org/10.14366/usg.15055>. [accesat la 12.12.2018].
40. Jirasiritham S, Tirapanitch W, Jirasiritham S, Tapaneeyakorn J, Leelaudomlapi S, Sriphojanart S. Transplant renal artery stenosis in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2014; 87(3): 304–309.
41. Komuro K, Yokoyama N, Shibuya M, Soutome K, Hirose M, Yonezawa K, et al. Associations between increased renal resistive index and CV events. *J Med Ultrason*. 2016; 43(2): 263–270.
42. Conti F, Ceccarelli F, Gigante A, Barbano B, Perricone C, Massaro L, et al. Ultrasonographic Evaluation of Renal Resistive Index in Patients with Lupus Nephritis: Correlation with Histologic Findings. *Ultrasound Med Biol*. 2014; 40(11): 2573–2580. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.06.016>. [accesat la 12.12.2016].
43. Geraci G, Mulè G, Costanza G, Mogavero M, Geraci C, Cottone S. Relationship between carotid atherosclerosis and pulse pressure with renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2016; 29(4): 519–527.
44. Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index. *Pulse*. 2016; 3(3–4): 172–178. Disponibil pe: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000442445>. [accesat la 02.07.2017].
45. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi SI, Kubota Y, et al. Renal resistive index and CV and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012; 60(3): 770–777.
46. Bhat JA, Shamshad M, Malik A, Bhat I, Dar I. Renal Doppler-Hospital Based Study and Review of Literature. *Int J Contemp Med Res*. 2017; 4(8): 2454–2479. Disponibil pe: www.ijcmr.com. [accesat la 19.12.2018].
47. Samoni S, Nalesso F, Meola M, Villa G, De Cal M, De Rosa S, et al. Intra-Parenchymal Renal Resistive Index Variation (IRRIV) Describes Renal Functional Reserve (RFR): Pilot Study in Healthy Volunteers Vol. 7, *Frontiers in Physiology*. 2016. p. 286. Disponibil pe: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2016.00286>. [accesat la 16.12.2017].
48. Kawai T, Kamide K, Onishi M, Yamamoto-Hanasaki H, Baba Y, Hongyo K, et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(10): 3256–3262.
49. Geraci G, Mulè G, Paladino G, Zammuto MM, Castiglia A, Scaduto E, et al. Relationship between kidney findings and systemic vascular damage in elderly hypertensive patients without overt CV disease. *J Clin Hypertens*. 2017; 19(12): 1339–1347.

50. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabró R. Renal resistive index and CV organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2017;21(4): 291–296.
51. Lubas A, Kade G, Niemczyk S. Renal resistive index as a marker of vascular damage in CV diseases. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46(2): 395–402.
52. Sevenscan NO, Ozkan AE. Renal resistive index and aortic knob width relationship as a predictor of renal prognosis in essential hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(40):12434–12436. Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30290599>. [accesat la 09.01.2019].
53. Lupușoru L. Locul indicelui de rezistivitate renală în evaluarea vârstnicului hipertensiv. *Teza de doctor în științe medicale*, 2013;1(8):11–8.
54. Yamaguchi Y, Akagaki F, Nakamori A, Sugiura T. Chronological renal resistive index increases related to atherosclerotic factors, and effect of renin-angiotensin system inhibitors. *Clin Exp Nephrol*. 2018; Disponibil pe: <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1667-y>. [accesat la 09.01.2019].
55. Cabac-Pogorevici I, Revenco V., The renal artery resistive index as an integral marker of target organ damage in hypertensive patients. *Curierul Medical*. 2014; 57(14): 75-79;
56. Flintsch GW, Zaniewski JP, Delton J. Artificial Neural Network for Selecting Pavement Rehabilitation Projects. *Transp Res Rec J Transp Res Board*. 2016;1524:185–193.
57. Berni A, Ciani E, Bernetti M, Cecioni I, Berardino S, Poggesi L, et al. Renal resistive index and low-grade inflammation in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2012; 26(12): 723–730. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2011.93>. [accesat la 12.12.2016].
58. Kapoor S, Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, et al. Renal resistive index and CV and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2014; 21(4): 3256–3262. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.12.031>. [accesat la 12.12.2016].
59. Calabia J, Torguet P, Garcia I, Martin N, Mate G, Marin A, et al. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: The link between macrocirculation and microcirculation. *J Clin Hypertens*. 2014; 16(3):186–191.
60. Haitsma JLG, Rozemeijer S, Röttgering JG, Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Tuinman PR, et al. Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients; A prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2018; 13(6): 1–18.
61. Bellos I, Pergialiotis V, Kontzoglou K. Renal resistive index as predictor of acute kidney injury after major surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2019; 50: 36–43. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.001>. [accesat la 12.01.2019].
62. Miyoshi K, Okura T, Tanino A, Kukida M, Nagao T, Higaki J. Usefulness of the renal resistive index to predict an increase in urinary albumin excretion in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2016; 31-66. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.38>. [accesat la 12.09.2017].
63. Ninet S, Schnell D, Dewitte A, Zeni F, Meziani F, Darmon M. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2015; 30(3): 629–635. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.02.008>. [accesat la 12.12.2016].
64. Ennezat PV, Maréchaux S, Six-Carpentier M, Pinon C, Sediri I, Delsart P, et al. Renal resistance index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(12): 3908–3913.
65. Toledo C, Thomas G., Renal Resistive Index and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2015; 66(2): 382–388. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05536.
66. Prabhu PS, Indiran V, Maduraimuthu P. Evaluation of Carotid Intima Media Thickness and Resistive Index by High Resolution Ultrasound in Hypertensive Patients and Normotensive

- Subjects – A Comparative Study. 2016; International Journal of Anatomy, Radiology and Surgery, 2016; 5(1): 75–79.
67. Carbone F, Montecucco F, Mach F, Pontremoli R, Viazzi F. The liver and the kidney: Two critical organs influencing the atherothrombotic risk in metabolic syndrome. *Thromb Haemost.* 2013; 110(5): 940–958.
 68. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Fujita T. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol.* 2012; 2012. Disponibil pe: doi: 10.1155/2012/139565. [accesat la 12.12.2016].
 69. Petrářl M, Daneřová J, Lísal J, řenolt L, Hulejová H, Polanská M, et al. The initial bearing capacities of subchondral bone replacements considerably contributing to chondrogenesis. *Acta Bioeng Biomech.* 2010; 12(3): 59–65.
 70. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: Pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension.* 2011; 58(5):839–846.
 71. Safar ME, Plante GE, Mimran A. Arterial stiffness, pulse pressure, and the kidney. *Am J Hypertens.* 2015; 28(5): 561–569.
 72. Elsokkari I, Parkash R, Gray CJ, Gardner MJ, AbdelWahab AM, et al. Diabetes and coronary disease: A need for new therapies for an expanding disease burden. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 14(2): 36–48. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.002>. [accesat la 15.12.2018].
 73. Morillas P, Quiles J, Mateo I, Bertomeu-González V, Castillo J, De Andrade H, et al. Carotid resistive index in treated hypertensive patients: Relationship with target organ damage. *Blood Press.* 2012; 21(6): 360–366.
 74. Perumal .K, Santha.K, Sethupathy.S, Balu Mahendran.K, Balasubramanian.S Association of Carotid Arterial Resistive Indices and Intima Media Thickness (GIM) With Glycemic Status in Type 2 Diabetic Patients. *IOSR J Dent Med Sci.* 2015;14(4): 2279–2281. Disponibil pe: www.iosrjournals.org. [accesat la 12.12.2016].
 75. Staub D, Meyerhans A, Bundi B, Schmid HP, Frauchiger B. Prediction of CV morbidity and mortality: Comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke.* 2006; 37(3): 800–805.
 76. Frauchiger B, Zierler R, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE. Prognostic significance of intrarenal resistance indices in patients with renal artery interventions: a preliminary duplex sonographic study. *Cardiovasc Surg.* 1996; 4(3): 324–330. Disponibil pe: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0967210995001026>. [accesat la 12.12.2016].
 77. Hallerstam S, Rosfors S. Blood flow and flow resistance in the vertebral arteries of patients with and without carotid atherosclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014; 24(2): 96–102.
 78. Shakeri AB, Zarrintan S, Shakeri-Bavil M. The diagnostic value of the resistivity index of the common carotid arteries in severe internal carotid artery stenosis. *Folia Morphol (Warsz).* 2018; 67(3): 175–178.
 79. Paivansalo M, Pelkonen O, Rajala U, Keinanen-Kiukaanniemi S, Suramo I. Diabetic retinopathy: sonographically measured hemodynamic alterations in ocular, carotid, and vertebral arteries. *Acta Radiol.* 2014; 45(4): 404–410.
 80. Swerdlow DI, Sattar N. A dysglycaemic effect of statins in diabetes: Relevance to clinical practice? *Diabetologia.* 2014; 57(12): 2433–2435.
 81. Priyanka M, Jeyaraja K, Thirunavakkarasu PS. Abnormal renovascular resistance in diabetes mellitus: correlation with glycemic status and proteinuria. *Iran J Vet Res.* 2018; 19(4): 304–309. Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30774672> [accesat la 18.02.2019].
 82. Bai, C. H., Chen, J. R., Chiu, H. C., & Pan, W. H. Lower blood flow velocity, higher resistance index, and larger diameter of extracranial carotid arteries are associated with ischemic stroke

- independently of carotid atherosclerosis and CV risk factors. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2007; 35(6): 322–330. <https://doi.org/10.1002/jcu.20351>.
83. Shirin M, Sharif MM, Gurung A, Datta A. Resistive index of intrarenal artery in evaluation of diabetic nephropathy. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2015; 41(3): 125–30.
 84. Ozari HO, Oktenli C, Celik S, Tangi F, Ipcioglu O, Terekeci HM, et al. Are increased carotid artery pulsatility and resistance indexes early signs of vascular abnormalities in young obese males? *J Clin Ultrasound*. 2015;40(6): 335–340.
 85. Liu Y, Shi L, Lin Y, Zheng T, Li XH, Liu YY, et al. Relationship between blood pressure variability and target organ damage in children with essential hypertension. *J Pediatr*. 2019; 57(2): 93–97.
 86. Bertoluci C, Foppa M, Santos ABS, Fuchs SC, Fuchs FD. Diuretics are Similar to Losartan on Echocardiographic Target-Organ Damage in Stage I Hypertension. PREVER-Treatment Study. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(1): 87–90.
 87. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 23;16(1): 138-142. Disponibil pe: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061124>. [accesat la 03.12.2018].
 88. Rydén L. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018. Disponibil pe: <http://diabetologia-journal.org/wp-content/uploads/2018/09/EASD-ADA.pdf>. [accesat la 03.01.2019].
 89. Ma R, Ren J-M, Li P, Zhou Y-J, Zhou M-K, Hu Z, et al. Activated YAP causes renal damage of type 2 diabetic nephropathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(2): 755–763.
 90. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: A pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1):1–9.
 91. Buscemi S, Verga S, Batsis JA, Cottone S, Mattina A, Re A, et al. Intra-renal hemodynamics and carotid intima-media thickness in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 86(3): 177–185.
 92. Wybraniec MT, Bożentowicz-Wikarek M, Chudek J, Mizia-Stec K. Pre-procedural renal resistive index accurately predicts contrast-induced acute kidney injury in patients with preserved renal function submitted to coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017; 33(5): 595–604. Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/2799534> [accesat la 03.01.2019].
 93. Mancini M, Masulli M, Liuzzi R, Mainenti PP, Ragucci M, Maurea S, et al. Renal duplex sonographic evaluation of type 2 diabetic patients. *J Ultrasound Med*. 2013; 32(6): 1033–1040.
 94. Spatola L, Andrulli S. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. *J Ultrasound*. 2016;19(4): 243–50. Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27965714>. [accesat la 03.01.2019].
 95. Khaled K., Davis F, et al. DiabCare survey of diabetes management and complications. *J Endocrinol Metab*. 2016; 20(2): 219–227.
 96. Lew WYW, Demaria AN. Diabetes and coronary disease: A need for new therapies for an expanding disease burden. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 61(20): 2046–2047. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.002>. [accesat la 03.01.2019].
 97. Andrikou I, Tsioufis C, Konstantinidis D, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Leontsinis I, et al. Renal resistive index in hypertensive patients. *J Clin Hypertens*. 2018; 3(1): 1–6. Disponibil pe: <http://doi.wiley.com/10.1111/jch.13410>. [accesat la 03.01.2019].
 98. Calabia J, Torguet P, Garcia M, Garcia I, Martin N, Guasch B, et al. Doppler ultrasound in the measurement of pulsewave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovascular Ultrasound*. 2011; 9(13):1–6. Disponibil pe:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3098145/pdf/1476-7120-9-13.pdf>. [accesat la 03.01.2017].
99. Grun S. O. Does the Measurement of the Difference of resistive indexes in spleen and Kidney allow a selective assessment of chronic Kidney injury. *Radiology*. 2012; 264:3(9): 894-902.
 100. H, Noritake K, Miyazaki A, Yasuda K, Yamada O. Impact of Central Venous Pressure on Cardiorenal Interactions in Adult Patients with Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis*. 2015; 10(3):103–110.
 101. Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, Ishizu T, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2016; 4(8): 674–682. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.016>. [accesat la 03.01.2019].
 102. Ohuchi H, Ikado H, Noritake K, Miyazaki A, Yasuda K, Yamada O. Impact of Central Venous Pressure on Cardiorenal Interactions in Adult Patients with Congenital Heart Disease after Biventricular Repair. *Congenit Heart Dis*. 2013; 8(2): 103–110.
 103. Iacoviello M, Doronzo A, Paradies V, Antoncicchi V, Monitillo F, Citarelli G, et al. The independent association between altered renal arterial resistance and loop diuretic dose in chronic heart failure outpatients. *IJC Heart Vasc*. 2015; 7:119–123.
 104. Gupta A, Saxena P, Narain U, Pandey S, Gupta P. Renal resistivity index is inversely proportional to estimated glomerular filtration rate in chronic kidney disease. *International Journal of Advances in Medicine*. 2018; 5(4): 950–953.
 105. Radermacher J, Ellis S, Haller H, IRLINA T 2018/Renal functional reserve and renal hemodynamics in hypertensive patients 2016. pd. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension*. 2002; 39(2 II): 699–703.
 106. Genov D, Kundurdgiev A, Pencheva V. Resistive Index for the Evaluation of Renal Damage in Diabetes Mellitus Type 2. *Open J Intern Med*. 2018; 8(2): 160–166. Disponibil pe: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/ojim.2018.820>. [accesat la 03.11.2018].
 107. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: Results of a 4-year follow-up. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15(1): 114–120.
 108. Bigé N, Lévy PP, Callard P, Faintuch JM, Chigot V, Jousselin V, et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2012; 13(1): 1–9.
 109. Hoy WE, Kondalsamy-Chennakesavan S, McDonald S, Wang Z. Renal disease, the metabolic syndrome, and CV disease. *Ethn Dis*. 2006; 16(SUPPL. 2): 46–51.
 110. Technology V, Guidelines PP. Renal Artery Duplex Imaging. Ren Artery Duplex Imaging. 2012; Disponibil pe: www.svunet.org. [accesat la 03.01.2019].
 111. Florczak E, Januszewicz M, Januszewicz A, Prejbisz A, Kaczmarska M, Michałowska I, et al. Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never treated essential hypertension. *Blood Press*. 2009; 18(1–2): 55–61.
 112. Brardi S, Cevenini G, Giovannelli V, Romano G. Longitudinal prospective observational type study about determinants of renal resistive index variations in chronic renal failure patients treated with conventional medical and dietetic therapy. *Arch Ital Urol Androl*. 2017; 89(4): 305-309. Disponibil pe: 10.4081/aiua.2017.4.305. [accesat la 03.01.2019].
 113. Pearce JD, Craven TE, Edwards MS, Corriere MA, Crutchley TA, Fleming SH, et al. Associations Between Renal Duplex Parameters and Adverse CV Events in the Elderly: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55(2): 281–290.
 114. Hall JE, da Silva AA, Brandon E, Stec DE, Ying Z, Jones DW. Pathophysiology of Obesity-Induced Hypertension and Target Organ Damage. *Compr Hypertens*. 2017; 447–468.
 115. Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Sundvall J, et al. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: A report from EUROASPIRE IV - A survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015; 36(19): 1171–1177.

116. Ross S, Gerstein HC, Eikelboom J, Anand SS, Yusuf S, Paré G. Mendelian randomization analysis supports the causal role of dysglycaemia and diabetes in the risk of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2015; 36(23): 1454–1462.
117. De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(2): 681–703.
118. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015; 8(6): 402–424.
119. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. *Report of a WHO Expert Consultation Geneva*. 2009;14.
120. Haslbeck AM, Luft D, Neundörfer B, Ziegler D. Diagnosis. Treatment and Follow-up of Diabetic Neuropathy. *Medline*. 2004; 1–78.
121. Townsend RR. Arterial Stiffness: Recommendations and Standardization. *Pulse*. 2016; 4(1): 3–7. Disponibil pe: //www.karger.com/?doi=10.1159/000448454. [accesat la 03.01.2019].
122. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126(24): 2890–2909.
123. Kasiske B. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder. *Official Journal of The International Society of Nephrology Kidney. International Supplements*. 2017; 7: 1–59
124. Burbulla C, Crespo M, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Mir M, Arias-Cabrales C, et al. MDRD or CKD-EPI for glomerular filtration rate estimation in living kidney donors. *Nefrologia*. 2018; 38(2): 207–212. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.02.012>. [accesat la 23.01.2019].
125. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018; 1–64. Disponibil pe: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894738303183>. [accesat la 03.01.2019].
126. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of CV imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16(3): 233–271. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>. [accesat la 03.01.2019].
127. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of CV Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(4): 277-314. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>. [accesat la 03.01.2019].
128. Boddi M. Renal ultrasound (And doppler sonography) in hypertension: An update. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; 956: 191-208. Disponibil pe: doi: 10.1007/5584_2016_170. [accesat la 16.10.2018]
129. Ciccone MM, Iacoviello M, Gesualdo L, Puzzovivo A, Antoncicchi V, Doronzo A, et al. The renal arterial resistance index: A marker of renal function with an independent and incremental role in predicting heart failure progression. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(2): 210-216.
130. Bruno RM, Daghini E, Versari D, Sgrò M, Sanna M, Venturini L, et al. Predictive role of renal resistive index for clinical outcome after revascularization in hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis: A monocentric observational study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014; 12(1): 1–9.

131. Geraci G, Mulè G, Cacciatore V, Mogavero M, Geraci C, Altieri D, et al. Bilateral renal artery stenosis in a hypertensive lupus patient without renal dysfunction: A case report. *EuroMediterranean Biomed J.* 2014; 9(6): 32-35.
132. Brardi S, Cevenini G. Low systolic blood pressure values , renal resistive index measurement and glomerular filtration rate in a non-dialysis dependent chronic kidney disease population. *Arch Ital Urol Androl.* 2019; 90(4) :288-292
133. Gaipov A, Solak Y, Zhampeisso N, Dzholdasbekova A, Popova N, Molnar MZ, et al. Renal functional reserve and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Ren Fail.* 2016; 38(9): 1391–1397.
134. Bellos I, Pergialiotis V, Kontzoglou K. Renal resistive index as predictor of acute kidney injury after major surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2019; 50: 36–43.
135. Zubović SV, Kristić S, Pašić IS. Relationship between ultrasonographically determined kidney volume and progression of chronic kidney disease. *Med Glas Zenica.* 2016; 13:90–94.
136. Cavalcante Araújo N. Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney might be used for characterization of intrarenal tardus parvus phenomenon in chronic kidney disease? *Med Hypotheses.* 2019; 124: 1–6. Disponibil pe: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987718309988>. [accesat la 16.03.2019].
137. Afsar B, Elsurer R. Increased renal resistive index in type 2 diabetes: Clinical relevance, mechanisms and future directions. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017; 11(4): 291–296. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.08.019>. . [accesat la 16.10.2018].
138. Lamacchia O, Nicastrò V, Camarchio D, Stallone G, Gesualdo L, Cignarelli M. Waist circumference is strongly associated with renal resistive index in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *Am J Nephrol.* 2007; 28(1): 54–58.

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Cabac-Pogorevici Irina 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.

Cabac-Pogorevici Irina

Semnătura

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

✓ Articole în reviste științifice naționale acreditate:

✓ articole în reviste de categoria B

1. **Cabac-Pogorevici I.**, Revenco V. Ultrasonografia vasculară renală în evaluarea pacientului cu hipertensiune arterială. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, Chișinău. 2018; 2(2):75-76. ISSN 1729-8687.
2. **Cabac-Pogorevici I.** Hemodinamica intrarenală și ateroscleroza sistemică în hipertensiunea arterială. *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău. 2017; 2(54): 33-36. ISSN 1857-0011.
3. **Cabac-Pogorevici I.** Rolul HIR în evaluarea prognosticului pacienților cu ciroza hepatică. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, Chișinău. 2017; 2 (1): 56-62. ISSN 1729-8687
4. **Cabac-Pogorevici I.**, Revenco V. Metodele imagistice în diagnosticul fenotipurilor afectării viscerale la pacienții cu sindrom metabolic. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, Chișinău 2016; 4 (68): 123-129, ISSN 1729-8687
5. **Cabac-Pogorevici I.**, Revenco V. Indicele de rezistență renal, ca marker complex al leziunilor subclinice de organ la pacienții hipertensivi. *Curierul Medical*. Chișinău. 2014, 4(57): 75-79, ISSN 1875-0666.
6. Revenco V., **Cabac-Pogorevici I.** Afectarea renală, hepatică și pancreatică: amprenta viscerală a sindromului metabolic. *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2014; 2(43), 147-157, ISSN 1857-0011.

• Articole în culegeri internaționale

7. Ревенко В., Абраш М., Окишор В., Михалаке Ж., **Кабак-Погоревич И.** Гемодинамические и метаболические особенности пациентов с метаболическим синдромом и стабильной стенокардией в зависимости от степени поражения коронарных сосудов. *Трансляционная Медицина*, 2016; приложение 2: 43-44. ISSN 2311-4495 (print) (IF РИНЦ 0,24).

• Articole în reviste științifice peste hotare:

✓ Rezumate în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale*

8. **Cabac-Pogorevici I.**, Revenco V. Renal resistive index: general and hemodynamic determinants in hypertensive patients. *European Society of Hypertension Abstract Book. Journal of Hypertension*. 2018; 36 (Supplement S1): 165 <http://www.esh2018.eu/wordpress/wp-content/uploads/SUNDAY-POSTERS.pdf> (IF 4,099).
9. **Cabac-Pogorevici I.**, Revenco V. Upper limb vein thrombosis and pulmonary embolism in a HIV infected patient. *European Journal of Heart Failure*. 2018; 20 (Supplement S1): 177. doi:10.1002/ejhf.1197 (IF 10, 683)
10. Cabac-Pogorevici I., Revenco V. Renal and carotid resistive indexes – the same matter with different layout? *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2018, 1396, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev274> (IF 8,336)
11. Mihalache G., Ochișor V., **Cabac-Pogorevici I.**, Revenco V. Imidazolinic II receptors agonist – monoxidine in the treatment of the patients with diabetes mellitus in association with arterial hypertension, 2-nd International Conference on Interdisciplinary Management of Diabetes Mellitus and Its Complications, InterDIAB 2016. Bucharest, Romania, Volume: Diabetes Mellitus as Cardiovascular Disease, InterDIAB 2016 Book Series, Eds. C. Serafinceanu, O. Negoită, V. Elian, Ed. Niculescu, București, 2016:111-118 ISSN-L 2393-3488.

✓ Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale

✓ internaționale desfășurate în Republica Moldova

12. **Cabac-Pogorevici I.** Pacienta cu hipertensiune arterială și afectare de organ țintă. Caz clinic. Grand Courses 2017. Conferință Comuna a Societății Europene de Cardiologie și Societății de Cardiologie din Republica Moldova, 2017, *Grand Courses Abstract Book*, p. 9.
 13. **Cabac-Pogorevici I.** Renal resistive index and carotid resistive index markers of early cardiovascular damage in hypertensive patients, *Medespera Abstract Book*, 2016, 64-65, ISBN 978-9975-3028-3-8
- **Naționale**
 14. **Cabac-Pogorevici I.** Indicele de rezistență renal și hemodinamica sistemică în hipertensiunea arterială. Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților. *Culegere de rezumate științifice. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, 2018, p. 119, ISBN 978-9975-82-103-2.
 15. **Cabac-Pogorevici I.** Hemodinamica intrarenală și indicele intimă-medie în nefropatia diabetică. Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților. *Culegere de rezumate științifice. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, 2017, p. 71, ISBN 978-9975-82-063-9.
 16. **Cabac-Pogorevici I.** Ultrasonografia abdominală în diagnosticul afectării viscerale la pacienții cu sindrom metabolic. Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților. *Culegere de rezumate științifice. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, 2015, p. 191.
 17. **Cabac-Pogorevici I.** Corelația parametrilor Doppler renal cu leziunile subclinice de organ la pacienții cu sindrom metabolic. Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților. *Culegere de rezumate științifice. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, 2014, p. 263.
 - ✓ **Participări cu comunicări la foruri științifice:**
 - ✓ **Internaționale**
 18. **Cabac-Pogorevici I.** Caz clinic. Grand Courses 2017. Conferință Comuna a Societății Europene de Cardiologie și Societății de Cardiologie din Republica Moldova, 2017. (comunicare).
 - ✓ **naționale**
 19. Mihalache G., **Cabac-Pogorevici I.** Tratatamentul hipertensiunii arteriale: strategii în circumstanțe specifice. Simpozion. Actualități în cardiologie prin prisma ghidurilor noi ale Societății Europene de Cardiologie 2018. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu, 2018 (comunicare).
 20. **Cabac-Pogorevici I.** Conduita hipertensiunii arteriale și aritmiilor la femei în sarcină. Simpozion. Actualități în cardiologie prin prisma ghidurilor noi ale Societății Europene de Cardiologie 2018. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu, 2018 (comunicare).
 21. **Cabac-Pogorevici I.** Evaluarea și conduita pacientului cu afectarea valvei aortice. Simpozion. Actualități în cardiologie prin prisma ghidurilor noi ale Societății Europene de Cardiologie 2017. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu, 2017 (comunicare).
 22. **Cabac-Pogorevici I.** Ce se ascunde în spatele unui pacient când tratamentul antihipertensiv nu este eficace? Simpozion. Actualități în conduita pacienților cu hipertensiune arterială prin prisma ghidurilor Societății Europene de Cardiologie. Congresul III Medicină Internă, 2017 (comunicare).
 23. **Cabac-Pogorevici I.** Evaluarea imagistică multimodală în cardiooncologie. Simpozion. Actualități în cardiologie prin prisma ghidurilor noi ale Societății Europene de Cardiologie 2016. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 2016 (comunicare).
 24. **Cabac-Pogorevici I.** Particularități în managementul pacienților cu dislipidemie Simpozion. Actualități în cardiologie prin prisma ghidurilor noi ale Societății Europene de Cardiologie 2016. Zilele

Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 2016 (comunicare).

- **Participări cu postere la foruri științifice:**


- ✓ **internaționale**

25. **Cabac-Pogorevici I.** Renal and carotid resistive indexes and left ventricular remodelling in arterial hypertension. Congresul Societății Europene de Radiologie 2019. Viena, Austria, 27 februarie – 3 martie 2019.
 26. **Cabac-Pogorevici I.** Intrarenal hemodynamics and left ventricular geometry in patients with arterial hypertension. Congresul Societății Europene de Radiologie 2018. Viena, Austria 28 februarie – 4 martie 2018. C-0024 <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2018/C-0024> (e-poster).
 27. **Cabac-Pogorevici I., V. Revenco.** Renal resistive index: general and hemodynamic determinants in hypertensive patients. Congresul Societății Europene de Hipertensiune arterială 2018. Barcelona, Spania 8-10 iunie 2018.
 28. **Cabac-Pogorevici I., V. Revenco.** Upper limb vein thrombosis and pulmonary embolism in a HIV infected patient. Congresul Asociației Europene de Insuficiență Cardiacă și Congresul Mondial de Insuficiență Cardiacă Acută, 2018, Viena Austria 25-28 mai 2018.
 29. **Cabac-Pogorevici I., Revenco V.** Geometria ventriculului stâng și hemodinamica carotidiană în hipertensiunea arterială. Left ventricular geometry and carotid hemodynamics in arterial hypertension. Poster. Congresul Național de Cardiologie, Sinaia, România, 19-22 septembrie, 2018.
 30. **Cabac-Pogorevici I.,** Renal and carotid resistive indexes – the same matter with different layout? Congresul Societății Europene de Imagistică Cardiovasculară 2018, Milano, Italia, 5-8 decembrie 2018.
 31. Trofenciuc N.M., F. Onel M., Revenco V., **Cabac-Pogorevici I.,** Damascan S., Pușchița M., Cardiotoxicity Ecocardiographic screening in HFpEF patients treated with doxorubicin. Congresul Societății Europene de Imagistică Cardiovasculară 2018, Milano, Italia, 5-8 decembrie 2018.
 32. Revenco V., Abraș M., Ochișor V., Mihalache G., **Cabac-Pogorevici I.** Particularitățile tabloului ecocardiografic și parametrii spectrului lipidic la pacienții cu sindrom metabolic în dependență cu prezența anginei pectorale stabile., Congresul Național de Cardiologie, Sinaia, Romania, 21-24 septembrie, 2016
 33. **Cabac-Pogorevici I.** Renal resistive index and carotid resistive index markers of early cardiovascular damage in hypertensive patients, a VI-a ediție a Congresului Medical Internațional pentru studenți și tineri medici MedEspera-2016, 12-14 mai 2016
 34. Revenco V., Abraș M., Ochișor V., Mihalache G., **Cabac-Pogorevici I.** Antagonistul canalelor de calciu lercanidipine în angina pectoral asociată cu sindrom metabolic. Congresul Național de Cardiologie, Sinaia, Romania, 17-19 Septembrie 2015
- **Lucrări științifice cu caracter informativ**
35. Pop-Moldovan A., Trofenciuc N.M., Pușchița M., Dărăbanțiu D.A., Mercea S., Hreniuc C., F. Onel M., Revenco V., **Cabac-Pogorevici I.,** Tomescu M.C., Branea H., Christodorescu R. New biomarkers in screening anthracycline induced cardiotoxicity only with peripheral blood sampling. *InTechOpen Book*, 2018
 36. **Revenco V., Mihalache G., Cabac-Pogorevici I., Sedaia E., Ochișor V.,** Ghidul Pacientului cu Angină pectorală stabilă. *Viață Sănătoasă: Reducerea poverii bolilor netransmisibile (“Viatasan”) Agenția Elvețiană pentru Dezvoltare și Cooperare (SDC) și Institutul Elvețian Tropical și de Sănătate Publică (Swiss TPH) în Republica Moldova*, 2018.

Anexa 1. Acte de implementare

**INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Nr. 02.05/195 Data 26.05.2019

APROB
prorector pentru activitate didactică

Cernetchi Olga
dr. hab. șt. med., prof. univ

ACTUL DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „Utilizarea parametrilor hemodinamicii intrarenale și carotidiene în evaluarea pacienților cu hipertensiune arterială și disglucemie”
2. **Autor:** Cabac-Pogorevici Irina
3. **Numărul invenției:**
4. **Surse de informație:**

- Afsar B, Elsurer R. Increased renal resistive index in type 2 diabetes: Clinical relevance, mechanisms and future directions. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2017
- Bellos I, Pergialiotis V, Kontzoglou K. Renal resistive index as predictor of acute kidney injury after major surgery: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2019;50:36–43.
- Cavalcante Araújo N. Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney might be used for characterization of intrarenal tardus parvus phenomenon in chronic kidney disease? Med Hypotheses [Internet]. 2019 Mar.
- Calabia J, Torguet P, Garcia I, Martin N, Mate G, Marin A, et al. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: The link between macrocirculation and microcirculation. J Clin Hypertens. 2014;16(3):186–91.
- Cilsal E, Koc AS. Renal resistive index significantly increased in hypertensive children and it is independently related to the pulse pressure and left ventricular mass index. Clin

Unde și când a fost implementată: Disciplina Cardiologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, ianuarie 2016- decembrie 2018

5. **Eficacitatea implementării:** metoda poate fi folosită pentru identificarea stenozelor semnificative la nivel de artere renale în cadrul hipertensiunilor arteriale secundare, precum și pentru depistarea pacienților cu risc cardiovascular mai înalt în stadiile precoce până la instalarea complicațiilor cardiovasculare și renale.
6. **Obiecții/propuneri:**
Prezenta invenție este implementată conform descrierii în cerere

Responsabil
Șef disciplină Cardiologie,
Departamentul Medicină Internă
prof. univ., dr. hab. șt. med.


Valcriu Revenco

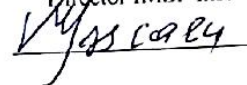
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

Nr. 01-7/175

Data 08.05.18

APROB

Director IMSP Institutul de Cardiologie

 Moscalu Vitalie
conf.cercet.

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „Utilizarea parametrilor hemodinamicii intrarenale și carotidiene în evaluarea pacienților cu hipertensiune arterială și disglucemie”
2. **Autor:** Cabac-Pogorevici Irina
3. **Numărul invenției:**
4. **Surse de informație:**
 - Afşar B, Elsurer R. Increased renal resistive index in type 2 diabetes: Clinical relevance, mechanisms and future directions. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2017
 - Bellos I, Pergialiotis V, Kontzoglou K. Renal resistive index as predictor of acute kidney injury after major surgery: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2019;50:36–43.
 - Cavalcante Araújo N. Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney might be used for characterization of intrarenal tardus parvus phenomenon in chronic kidney disease? Med Hypotheses [Internet]. 2019 Mar 1
 - Calabria J, Torguet P, Garcia I, Martin N, Matc G, Marin A, et al. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: The link between macrocirculation and microcirculation. J Clin Hypertens. 2014;16(3):186–91.
 - Cilsal E, Koc AS. Renal resistive index significantly increased in hypertensive children and it is independently related to the pulse pressure and left ventricular mass index. Clin
5. **Unde și când a fost implementată:** Secția nr.5, Cardiologie Generală, IMSP Institutul de Cardiologie, ianuarie 2016- decembrie 2018
6. **Eficacitatea implementării:** metoda poate fi folosită pentru depistarea pacienților cu risc cardiovascular mai înalt în stadiile precoce până la instalarea complicațiilor
7. **Obiecții/propuneri:**
Prezenta este implementată conform descrierii în cerere.

Responsabil
Șef disciplină Cardiologie,
Departamentul Medicină Internă
prof. univ., dr. hab. șt. Med


Valeriu Revenco

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL „SFÂNTA TREIME”

Nr. 13 - 124

Data 11.04.2019

APROB
Director MSP SCVL „Sfânta Treime”
Crudu Oleg
conf.univ.



ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „Utilizarea parametrilor hemodinamicii intrarenale și carotidiene în evaluarea pacienților cu hipertensiune arterială și disglucemie”
2. **Autor:** Cabac-Pogorevici Irina
3. **Numărul invenției:**
4. **Unde și când a fost implementată:** Disciplina Cardiologie, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” ianuarie 2016- decembrie 2018
5. **Eficacitatea implementării:** metoda poate fi folosită pentru depistarea pacienților cu risc cardiovascular mai înalt în stadiile precoce până la instalarea complicațiilor precum ateroscleroza carotidiană
6. **Obiecții/propuneri:**
Prezenta este implementată conform descrierii în cerere

Responsabil
Șef disciplină Cardiologie,
Departamentul Medicină Internă
prof. univ., dr. hab. șt. Med



Valeriu Revenco

Anexa 2. Avizul Favorabil al Comitetului de Etică

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, rector@usmf.md, www.usmf.md

14.11.2016 nr. 32
la nr. 7 din

**Avizul favorabil al
Comitetului de Etică a Cercetării**

La proiectul științific de doctorat „*Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială și disglucemie - veriga de conexiune între afectarea microvasculară și macrovasculară*”, realizat Cabac-Pogorevici Irina; conducător științific: Revenco Valeriu – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar; membrul grupului de îndrumare: Mihalache Georgeta - doctor în științe medicale, conferențiar universitar.


Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, examinînd la ședința din 07 noiembrie 2016 următoarele documente:

1. Forma de solicitare pentru evaluarea etică a cercetării.
2. Protocolul proiectului.
3. Acordul informat.
4. Fișa de informare a participantului.
5. Adnotarea la teza de doctor în medicină.
6. CV-ul conducătorului științific și al doctorandului.

A decis că proiectul de cercetare „*Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială și disglucemie - veriga de conexiune între afectarea microvasculară și macrovasculară*”, corespunde exigențelor etice.

Lista nominală a membrilor CEC prezenți la ședință: Nacu Viorel, Spinei Larisa, Diug Eugen, Caproș Natalia, Unceța Diana, Vovc Victor, Groppa Liliana, Guțu Luminița, Soroceanu Ala, Parii Sergiu, Chesov Ion.

Președintele
Comitetului de Etică a Cercetării


Nacu Viorel

CURRICULUM VITAE



INFORMAȚII PERSONALE

Irina Cabac-Pogorevici



Gh. Casu 20/4 ap.11, 2025 Chișinău (Republica Moldova)



+37369154544



irinutzai@yahoo.com

Sexul Feminin | Data nașterii 17/12/1987 | Naționalitatea moldoveană

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

2018- prezent	Președintele Grupului de Lucru a Tinerilor Cardiologi din Republica Moldova
2018-2020	Școala avansată Cardiovasculară sub egida Societății Europene de Cardiologie
2015-2020	Studii Doctorale Departamentul Medicină Internă. Disciplina Cardiologie. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău (Republica Moldova)
2016- prezent	Secretar al Ligii de Combatere a Maladiilor CVe din Republica Moldova Chișinău (Republica Moldova)
2016	Curs de instruire realizat de EACVI (Asociația Europeană de Imagistică CVă) și Grupul de lucru "Ecocardiografie și alte metode Imagistice ale Societății Române de Cardiologie" Basic knowledge in advanced echo techniques
2015	Curs de instruire realizat de Grupul de lucru "Ecocardiografie și alte metode Imagistice ale Societății Române de Cardiologie" Imagistica în cardiomiopatii
2015- prezent	Asistent universitar Disciplina Cardiologie, doctorand Departamentul Medicină Internă. Disciplina Cardiologie. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău (Republica Moldova)
2011-2015	Rezidențiat Cardiologie Departamentul Medicină Internă. Disciplina Cardiologie. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu", Chișinău (Republica Moldova)
2011-Prezent	Membru a Ligii de Combatere a Maladiilor CVe din Republica Moldova Chișinău (Republica Moldova)
2013-Prezent	Membru al Societății de Ultrasonografie în Medicină și Biologie din Republica Moldova Chișinău (Republica Moldova)
2015	Curs de instruire "Metode contemporane de instruire medicală" Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". CUSIM, Chișinău (Republica Moldova)
2015	Perfecționare tematică "Ecocardiografie"(curs cu frecvență redusă). Departamentul Medicină Internă. Disciplina Cardiologie. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău (Republica Moldova)
2013	Perfecționare tematică "Actualități în diagnosticul ecografic al organelor cavității abdominale" Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Curs Ultrasonografie,

Chișinău (Republica Moldova)

2005–2011

Studii universitare

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău (Republica Moldova)

1994–2005

Liceul Național "Mihai Viteazul"

Chișinău (Republica Moldova)

COMPETENȚE PERSONALE

Competențe de comunicare

Excelente abilități de comunicare dobândite în urma participării la multiple congrese, conferințe și proiecte naționale și internaționale, programe de studii cu privire la metodele contemporane utilizate în instruirea medicală.

Limba(i) maternă(e)

română

Alte limbi străine cunoscute

	ÎNȚELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
engleză	C1	C1	B2	B2	C1
rusă	C2	C2	C2	C2	C2
spaniolă	B1	B2	B2	B1	A2

Niveluri: A1 și A2: Utilizator elementar - B1 și B2: Utilizator independent - C1 și C2: Utilizator experimentat
Cadrul european comun de referință pentru limbi străine

Competențe dobândite la locul de muncă

Posedare la perfecție a metodelor contemporane de diagnostic medical: ultrasonografia organelor interne, organelor bazinului mic, glandei tiroidei, glandei mamare, doppler vascular, testelor de diagnostic funcțional (EKG, Test de efort (cicloergometrie), Holter EKG și TA) și altor metode de diagnostic (spirometrie)

Competență digitală

AUTOEVALUARE				
Procesare a informației	Comunicare	Creare de conținut	Securitate	Rezolvare a de probleme
Utilizator experimentat	Utilizator experimentat	Utilizator experimentat	Utilizator experimentat	Utilizator experimentat

Competențele digitale - Grilă de auto-evaluare

Windows, MS Office applications: Word, Power Point, Excel.

Alte competențe

Participare la numeroase conferințe în Republica Moldova și în România și implicare în cadrul desfășurării proiectelor internaționale (CHRONEX-RD și "Suport Departamentului Sănătatea Mamei și Copilului a CUSIM").