

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

-REZUMAT-

**DISLIPIDEMIA CA FACTOR DE RISC
CARDIOVASCULAR ȘI RENAL ÎN BOALA CRONICĂ DE
RINICHI**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. Eugen Moța

STUDENT- DOCTORAND:

Mirela-Nicoleta Tudor

CRAIOVA

2013

CUPRINS

CUVINTE CHEIE.....	2
SINTEZE ALE PĂRȚILOR PRINCIPALE ALE TEZEI DE DOCTORAT.....	3
STADIUL CUNOAȘTERII.....	3
CONTRIBUȚII PROPRII.....	5
Studiul 1. Rolul MAPA în managementul pacientului cu boală cronică de rinichi, hipertensiune și dislipidemie	5
Studiul 2. Rolul parametrilor lipidici și apolipoproteinelor A și B în managementul pacienților cu boală cronică de rinichi și dislipidemie.....	10
CONCLUZII FINALE.....	15

Cuvinte cheie: Dislipidemia, boala cronică de rinichi, factor de risc cardiovascular, fenomenul dipping/non dipping , apolipoproteine

SINTEZE ALE PĂRŢILOR PRINCIPALE ALE TEZEI DE DOCTORAT

STADIUL CUNOAŞTERII

Boala cronică de rinichi (BCR) constituie o problemă majoră de sănătate și are o prevalență în creștere atât în România cât și la nivel mondial. S-a estimat că prevalența BCR în rândul populației Statelor Unite ale Americii în perioada 1999-2004 a fost de 15,3%. Mai recent, studiul Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) a relevat o prevalență de 11% (19,5 milioane de pacienți) în SUA, iar studiul AUSDIAB o prevalență a BCR de 18,3% în Australia. În Europa Occidentală prevalența BCR în stadiile 3 – 5 este de aproximativ 10% din populația adultă. În România se constată o creștere explozivă a pacienților dializați de la 5800 în 2003 la 9775 în 2011 (Registrul Renal Român – Raport 2011), astfel încât în prezent se consideră că 1 din 10 români suferă de această boală.

În ceea ce privește dislipidemia (DLP), aceasta este aproape omniprezentă în BCR. Este importantă DLP la pacienții cu BCR? Răspunsul este “DA” pentru că:

1. La pacienții cu sindrom nefrotic (SN) și BCR stadiile 3-5, precum și la cei dializați sau transplantați există o mulțime de defecte în metabolismul lipoproteinelor. Aceste anomalii cantitative și calitative ale lipidelor plasmatică sunt prezente încă din stadiile precoce ale BCR (respectiv de la $eRFG < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$) și se accentuează cu progresia bolii ajungând la valori înalte în stadiul terminal al bolii cronice de rinichi precum și în dializă.

2. DLP este o complicație frecventă a BCR care poate accelera progresia bolii renale.

3. DLP contribuie la creșterea morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară (CV).

Riscul de morbiditate și mortalitate CV este profund crescut la pacienții cu BCR. De exemplu, majoritatea pacienților cu BCR mor de evenimente CV înainte de a ajunge în stadiul final al BCR. Afectarea CV realizează principala cauză de morbiditate: o treime dintre cauzele de spitalizare în rândul pacienților cu BCR sunt CV. Mai mult decât atât, riscul mortalității CV printre pacienții aflați în stadiul final al BCR dependenți de dializă este de 10 -30 de ori mai mare decât în populația generală.

Cercetările ultimelor două decenii au adus în acest domeniu certitudini importante dar și noi întrebări. Ce spun ghidurile de diagnostic și tratament ale DLP? Pot fi atinse valorile țintă propuse de către ghiduri? Pentru a cuantifica riscul CV trebuie luați în calcul toți factorii de risc (tradiționali și nontradiționali)? Odată atinse valorile țintă mai există risc CV? Este suficientă doar medicația hipolipemiantă sau este nevoie și de modificarea stilului de viață? Medicația hipolipemiantă poate încetini progresia BCR? Făcând o reactualizare a tuturor datelor lucrarea de față își propune să răspundă la toate aceste întrebări precum și la multe altele și să evalueze prin intermediul a două studii clinice ce rol joacă DLP în progresia bolii renale și în creșterea riscului CV la pacienții cu BCR.

S-au realizat două studii:

- primul studiu își propune să evalueze legătura dintre hipertensiune (HTA) evaluată cu ajutorul monitorizării ambulatorii a presiunii arteriale (MAPA) și DLP la un lot de pacienți cu BCR.

- cel de-al doilea studiu își propune să evalueze cu ajutorul parametrilor lipidici și apolipoproteinelor A și B, dacă există diferențe semnificative în ceea ce privește funcția renală și riscul cardiovascular între diferite grupuri de subiecți cu/fără dislipidemie și cu/fără BCR.

Tabel 1. Anomalii ale lipoproteinelor în Boala Cronică de Rinichi.

	SN	BCR (stadiile 3-4 și 5 predializă)	HD	DP
TC	↑	↔	↔	↔ sau ↑
LDL-C	↑	↔ sau ↓	↔ sau ↓	↑
TG	↔ sau ↑	↑	↑	↑
HDL-C	↓ sau ↔ sau ↑	↓	↓	↓
LDL mic și dens	↑	↑	↑	↑
Lipoproteina (a)	↑	↑	↑	↑
Activitatea lipazică	↓	↓	↓	↓
Apolipoproteina B	↑	↑	↑	↑
Apolipoproteina AI	↑	↔ sau ↓	↔ sau ↓	↔ sau ↓

↑= crește; ↓= scade; ↔ = nu se schimbă

CONTRIBUȚII PROPRII

Studiul 1. Rolul MAPA în managementul pacientului cu boală cronică de rinichi, hipertensiune și dislipidemie

Introducere și obiective

HTA și DLP constituie probleme majore de sănătate publică, deoarece cresc riscul de BCV, în special la pacienții cu BCR. În ultimii 15 ani, monitorizarea ambulatorie a presiunii arteriale (MAPA) a devenit un instrument esențial în diagnosticul HTA precum și în împărțirea acestor subiecți în "dipper" versus "nondipper", pe baza unei reduceri a presiunii arteriale medii nocturne de 10%. Multe studii au arătat că hipertensiunea nondipping nocturnă este frecventă la pacienții cu BCR și se asociază cu severitatea bolii, cu creșterea proteinuriei, a markerilor inflamatori cum ar fi proteina C-reactivă, cu hipertrofia ventriculară stângă, rezistența la insulină și cu nevoia crescută de medicamente antihipertensive dar numai câteva studii au evidențiat relația exactă dintre hipertensiunea nondipping nocturnă și DLP în rândul pacienților cu BCR.

Pornind de la aceste premize studiul de față își propune:

- să evalueze rolul MAPA în managementul pacienților cu BCR, DLP și HTA;
- să evalueze rolul MAPA în documentarea fenomenului dipping/nondipping;
- identificarea existenței unei legături între hipertensiunea nondipping nocturnă și DLP la un lot de pacienți cu BCR.

Material și metode

Este un studiu retrospectiv pe 129 pacienți din Ambulatorul Nefrologie-Hipertensiune al Universității Campus Bio-Medico, Roma, din perioada ianuarie 2011- aprilie 2013.

S-au constituit următoarele loturi:

- lot 1- pacienți cu BCR, HTA și DLP cu tratament hipolipemiant;
- lot 2- pacienți cu BCR, HTA și DLP fără tratament hipolipemiant;
- lot 3- pacienți cu BCR, HTA și fără DLP.

Pentru MAPA s-a utilizat un aparat SpaceLabs SOA UltraLite 90217. MAPA a fost validată dacă procentul de înregistrare a PA pe 24h a fost mai mare de 70%. Diagnosticul de HTA s-a bazat pe criteriile MAPA acceptate de ghiduri. Au fost

definiți ca pacienți "dipping" cei care au prezentat o scădere a PA nocturne de > 10%, în timp ce "non-dipping" cei care au avut o scădere a PA nocturne de <10%.

Au fost colectate date anamnestice și clinice de la fiecare pacient. eGFR a fost calculată conform formulei CKD-EPI.

Analiza statistică a fost realizată de către Departamentul de Biostatistica de la Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, România, folosind Microsoft Excel împreună cu XLSTAT pentru MS Excel și IBM SPSS Statistics 20.0 pentru prelucrarea datelor.

Pentru toate testele utilizate a fost considerată semnificativă statistic valoarea lui $p < 0,05$. Valorile au fost exprimate prin media aritmetică \pm deviația standard.

Rezultate

Tabel 1. Caracteristici generale ale lotului studiat

Număr total de pacienți	129
Vârsta (ani)	62,75 \pm 12,3
Bărbați	68,99% (n=89)
Femei	31,01% (n=40)
Stadiul BCR	
-stadiul 1	19,38% (n=25)
-stadiul 2	37,21% (n=48)
-stadiul 3	37,98% (n=49)
-stadiul 4	5,43% (n=7)
RFG/CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	65, 14 \pm 24,38
Dipping/nondipping	
-dipping	43,41% (n=56)
-nondipping	56,59% (n=73)
Diabet	
-cu DZ tip 2	38,76% (n=50)
-fără diabet	61,24% (n=79)
Dislipidemie	
-cu dislipidemie	82,95% (n=107)
• Cu tratament hipolipemiant	59,81% (n=64)
• Fără tratament hipolipemiant	40,19% (n=43)
- fără dislipidemie	17,05% (n=22)

DLP cu/fără tratament versus fără DLP

Am realizat analiza statistică comparativă pe cele 3 loturi (DLP cu tratament, DLP fără tratament și fără DLP) a eRFG și a tuturor parametrilor MAPA. Pentru a compara numeric cele 3 grupe de pacienți care nu au avut o distribuție normală (Gaussiană) a datelor s-a folosit testul Kruskal-Wallis. Rezultatele obținute au fost următoarele:

-au existat diferențe semnificative între cele 3 loturi în ceea ce privește eRFG ($p=0,003$).

-în ceea ce privește parametrii MAPA au existat diferențe semnificative între cele 3 loturi pentru: AV ($p=0,017$), media PAs/24h ($p=0,008$), media diurnă a PAs ($p=0,011$), media nocturnă a PAs ($p=0,009$), % PAs diurnă >135 mmHg ($p=0,008$), % PAs nocturnă >120 mmHg ($p=0,005$), maxima diurnă ($p=0,0004$) și maxima nocturnă ($p=0,027$).

BCR stadiile 1 și 2 versus BCR stadiile 3 și 4

Efectuând testul exact al lui Fischer, pentru a determina dacă există vreo diferență de distribuție între cazurile cu BCR stadiile 1, 2 versus BCR stadiile 3, 4 în funcție de absența sau prezența DLP, tratată sau nu, am obținut o valoare nesemnificativă statistic ($p=0,088$). Tot o valoare nesemnificativă statistic am obținut când am analizat diferențele dintre BCR stadiile 1,2 și BCR stadiile 3,4 în ceea ce privește prezența sau absența DZ ($p=0,083$).

La pacienții cu DLP și fără tratament hipolipemiant, am constatat diferențe semnificative statistic între BCR 1, 2 și BCR 3, 4 în ceea ce privește vârsta, valorile LDL, TG și AIP ($p=0,023$, $p=0,014$ și respectiv $p=0,010$).

Când am analizat diferențele dintre BCR stadiile 1, 2 și BCR stadiile 3, 4 la pacienții cu DLP și tratament hipolipemiant, nu am găsit diferențe semnificative statistic.

De asemenea, am comparat pacienții cu BCR stadiile 1, 2 cu BCR stadiile 3, 4 în grupul fără DLP iar rezultatele sunt nesemnificative pentru toți parametrii analizați.

Dipping versus nondipping

Utilizând testul exact al lui Fischer pentru a determina dacă există vreo diferență de distribuție între cazurile care prezintă sau nu fenomenul dipping în funcție de stadiul BCR (BCR stadiul 1-2 sau BCR stadiul 3-4) am obținut o valoare semnificativă statistic ($p=0,018$). Când am analizat dependența dintre fenomenul non

dipping și DLP sau DZ rezultatele au fost ne semnificative statistic ($p=0,230$ respectiv $p=0,211$).

La pacienții cu DLP și fără tratament hipolipemiant, am constatat diferențe semnificative statistic între dipping și non dipping în ceea ce privește valorile TG ($p=0,019$) și volumul trombocitar mediu (MPV) ($p = 0,048$).

Când am analizat diferențele dintre dipping și non dipping la pacienții cu DLP și tratament hipolipemiant, am găsit diferențe semnificative statistic doar pentru HbA1c ($p=0,046$).

La pacienții fără DLP am constatat diferențe semnificative statistic între valorile LDL-C ($p = 0,044$) și indicele de aterogenitate al plasmei (AIP) calculat cu ajutorul unei formule logaritmice ce cuprinde TG și HDL-C, $\log (TG / HDL-C)$ ($p=0,049$).

Discuții

Rezultatele studiului nostru au dovedit că există diferențe semnificative statistic între cele 3 grupuri de pacienți (DLP cu tratament, DLP fără tratament și fără DLP) în ceea ce privește eRFG ($p=0,003$) concluzie întărită de numeroase studii care au demonstrat că DLP se asociază cu progresia bolii renale și scăderea eGFR. De asemenea analiza parametrilor MAPA în cadrul celor 3 grupuri de pacienți au arătat că există diferențe semnificative statistic între pacienții cu DLP cu /fără tratament hipolipemiant și cei fără DLP întărind încă o dată constatarea mai multor studii cum că există o legătură solidă între HTA și DLP. În ceea ce privește fenomenul dipping/non dipping la subiecții cu BCR stadiile 1-2 versus BCR 3-4 au existat diferențe semnificative statistic între cele 3 grupuri studiate ($p = 0,018$). Este bine cunoscut faptul că hipertensiunea nondipping nocturn este frecventă la pacienții cu BRC și se asociază cu severitatea bolii, cu valori crescute ale proteinuriei și markerilor inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă, dar puține studii au examinat relația exactă dintre hipertensiunea non dipping nocturnă și DLP la pacienții cu BCR. Atunci când se interpretează datele prezentate mai sus, trebuie să se ia în considerare, de asemenea, că studiul a fost efectuat pe subiecții cu HTA și medicație antihipertensivă și numeroase studii au arătat faptul că este posibilă revenirea la statutul de dipper precum și îmbunătățirea profilului metabolic prin administrarea de antihipertensive seara. De asemenea, mai multe studii au arătat că medicamentele antihipertensive (AINS, AIIA) se asociază cu o reducere semnificativă a microalbuminuriei și cu revenirea la statutul de dipper. Acest lucru ar

putea explica de ce nu am găsit diferențe semnificative statistic atunci când s-au analizat valorile proteinuriei/24h în oricare dintre grupurile studiate. De asemenea medicația hipolipemiantă, în special statinele, au efecte pleiotrope. În plus față de scăderea lipidelor statinele mai au și efect antiproteiuric și de asemenea acționează asupra disfuncției endoteliale cu efect indirect de scădere a PA .

Unele studii au observat o incidență mai mare a DLP, DZ tip 2, sau bolilor cardiovasculare la subiecții non-dipping dar cu toate acestea, în studiul nostru nu am găsit diferențe semnificative statistic între pacienții dipping și non dipping la cei cu DZ tip 2 sau la cei cu DLP, dar presupunem că acest lucru se datorează dimensiunii reduse a eșantionului de studiu, care ne împiedică de a trage concluzii puternice. Similar cu rezultatele noastre un alt studiu realizat de Zeynep Tartan și colaboratorii săi au investigat asocierea între sindromul metabolic și fenomenul non dipping dar nu au găsit rezultate semnificative statistic la analiza parametrilor lipidici. Deși aceștia au arătat că sindromul metabolic este un predictor al hipertensiunii arteriale non dipping nocturne, atunci când autorii au raportat rezultatele lor, au subliniat faptul că nu a existat nici o diferență semnificativă în ceea ce privește anumiți parametri lipidici (colesterol total, LDL-C și HDL-C).

Rezultate ne semnificative statistic am obținut și atunci când am încercat o asociere a DZ cu fenomenul non dipping. Deși sunt studii care raportează o asociere între DZ și non dipping, rezultatele ne semnificative ale studiului nostru le putem pune pe seama faptului că pacienții au fost preponderent cu patologie renală și hipertensivă iar interpretarea MAPA s-a făcut de către medicul nefrolog în timp ce managementul pacientului diabetic și hipertensiv s-a făcut de către medicul endocrinolog.

Concluzii

1. Există diferențe semnificative statistic între pacienții cu DLP cu /fără tratament hipolipemiant în ceea ce privește eRFG și parametrii MAPA.
2. Există diferențe semnificative statistic între cele 3 grupuri de pacienți în ceea ce privește eRFG demonstrând că DLP se asociază cu progresia bolii renale și scăderea eRFG.
3. Doar BCR a influențat semnificativ fenomenul dipping/non dipping în grupul de studiu.

Studiul 2. Rolul parametrilor lipidici și apolipoproteinelor A și B în managementul pacienților cu boală cronică de rinichi și dislipidemie

Introducere și obiective

DLP este o complicație frecventă a BCR care poate accelera progresia bolii renale contribuind la creșterea morbidității și mortalității de cauză CV. Asocierea dintre modificările lipidelor și riscul crescut de mortalitate CV este un fapt bine cunoscut în populația generală iar pacienții cu BCR sunt la un risc mult mai mare de a dezvolta BCR decât populația generală .

Apolipoproteinele A (Apo A) și B (Apo B) sunt proteine structurale ale HDL-C și respectiv LDL-C iar nivelurile apo B reflectă mult mai bine decât nivelurile LDL-C spectrul de particule lipidice pro-aterogene (VLDL, IDL și LDL). De asemenea, rolul anti-aterogenic jucat de apo A pare a fi mai importantă decât cel al HDL-C deoarece această apolipoproteină este implicată în procesul de maturare al HDL-C precum și în diverse procese antioxidante. Lipoproteinele circulante și componenții lor proteici, apolipoproteinele, sunt factori de risc pentru BCR și BCR. Studii recente aduc dovezi în favoarea apolipoproteinelor ca markeri mult mai buni de evaluare a riscului CV decât lipidele convenționale. Mai mult chiar Mortality Risk (AMORIS) și INTERHEART au arătat că raportul apoA-I/apoB s-a dovedit a fi puternic legat de riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral și alte manifestări CV. În aceste condiții este posibilă simplificarea evaluării riscului CV prin folosirea apolipoproteinelor, ca markeri de risc și ca ținte ale terapiei hipolipemiante?

Pornind de la aceste premize studiul de față își propune:

- evaluarea tulburărilor metabolismului lipidic la pacienții cu boală cronică de rinichi prin parametrii clinici, biologici și echocardiografici;
- să evalueze dacă există corelație între parametrii lipidici, apolipoproteinele A și B și eRFG estimată utilizând formula CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI);
- să evalueze dacă există diferențe semnificative ale parametrilor antropometrici și biologici între cele 4 loturi;
- să estimeze riscul cardiovascular cu ajutorul cardio-biomarkerilor.

Material și metode

Au fost incluși în studiu 26 pacienții cu boală cronică de rinichi internați în Clinica Nefrologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova în perioada 2011-2013 și 25 voluntari.

S-au constituit următoarele loturi:

Lot 1- pacienți cu DLP și BCR stadiile 2-5 predialitic;

Lot 2- pacienți cu BCR stadiile 2-5 fără DLP;

Lot 3- subiecți cu DLP fără BCR;

Lot 4-martor, constituit din voluntari sănătoși fără DLP și fără BCR.

Au fost colectate date anamnestice, clinice și paraclinice de la fiecare pacient.

Toți pacienții au semnat un acord informat.

Analizele de laborator de rutină cu excepția ureei și a creatininei serice (efectuate la laboratorul Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova) au fost efectuate la Laboratorul Synevo Craiova.

Analiza statistică a fost prezentată în capitolul Material și metode al studiului I.

Rezultate

Tabelul 2. Caracteristic generale ale lotului studiat

Total	51
Vârstă	53,39±13,75
Bărbați	47,05% (n=24)
Femei	52,94% (n=27)
Cu DLP	50,98% (n=26)
- cu tratament hipolipemiant	50% (n=13)
- fără tratament hipolipemiant	50% (n=13)
Fără DLP	49,01 (n=25)
Stadiul BCR	
- stadiul 1	49,02% (n=25)
- stadiul 2	11,76% (n=6)
- stadiul 3	17,64% (n=9)
- stadiul 4	11,76% (n=6)
- stadiul 5 predializă	9,8% (n=5)
Cu DZ	23,52% (n=12)
Fără DZ	76,47% (n=39)
Cu HTA	54,90% (n=28)
Fără HTA	45,09% (n=23)

Analiza statistică a întregului lot

În ceea ce privește eRFG s-a corelat semnificativ cu:

- VAI, corelație inversă (Spearman $r = -0,311$, $p = 0,027$) și Apo A, corelație directă (Spearman $r = 0,284$, $p = 0,044$);
- nu a existat o corelație semnificativă între eRFG și Apo B precum și între eRFG și raportul Apo A/Apo B.

În ceea ce privește CRP s-a corelat direct cu:

- vârsta, (Spearman $r = 0,439$, $p = 0,001$); parametrii antropometrici: circumferința abdominală (Spearman $r = 0,337$, $p = 0,016$) și IMC (Spearman $r = 0,374$, $p = 0,007$); cu PAs, (Spearman $r = 0,281$, $p = 0,046$); glicemia, (Spearman $r = 0,388$, $p = 0,005$); eRFG, (Spearman $r = -0,443$, $p = 0,001$); cu proteinuria/24h (Spearman $r = 0,382$, $p = 0,006$); colesterol (Spearman $r = 0,310$, $p = 0,027$); TG (Spearman $r = 0,416$, $p = 0,003$); Non HDL-C (Spearman $r = 0,383$, $p = 0,006$); TC/HDL-C (Spearman $r = 0,390$, $p = 0,005$); TG/HDL-C (Spearman $r = 0,383$, $p = 0,006$); VAI (Spearman $r = 0,361$, $p = 0,010$); AIP (Spearman $r = 0,382$, $p = 0,006$); Apo B, (Spearman $r = 0,453$, $p = 0,001$) și s-a corelat invers cu raportul Apo A/Apo B (Spearman $r = -0,410$, $p = 0,003$).

În ceea ce privește raportul Apo A/Apo B s-a corelat invers cu:

- vârsta, (Spearman $r = -0,423$, $p = 0,002$); circumferința abdominală, (Spearman $r = -0,343$, $p = 0,014$); IMC, (Spearman $r = -0,311$, $p = 0,027$); glicemia, (Spearman $r = 0,311$, $p = 0,027$).

Analiza statistică comparativă a celor 4 loturi

Pentru a compara numeric cele 4 loturi de pacienți (BCR, BCR și DLP, doar DLP și lot martor) care nu au avut o distribuție normală (Gaussiană) a datelor s-a folosit testul Kruskal-Wallis..

Deoarece am identificat diferențe semnificative între valorile celor 4 loturi prin testul Kruskal-Wallis, am efectuat și toate comparațiile posibile între perechile de loturi analizate, luându-le 2 câte 2, folosind în acest scop testul Dunn "post-hoc". Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 3.

Riscul cardiovascular comparativ la cele 4 loturi

Utilizând testul exact al lui Fischer pentru a determina dacă există diferențe între cele 4 loturi în ceea ce privește riscul CV estimat cu ajutorul CRP conform AHA/CDC (CRP < 1 mg/l risc CV scăzut, CRP 1-3 mg/l mediu și CRP > 3 mg/l înalt) am obținut o valoare înalt semnificativă statistic $p < 0,0001$.

Tabelul 3. Testul Dunn "post-hoc" și diferențele între perechile de loturi analizate

Parametru	BCR și DLP vs. BCR	BCR și DLP vs. DLP	BCR vs. DLP	BCR și DLP vs. MARTOR	BCR vs. MARTOR	DLP vs. MARTOR
Vârsta (ani)	NS	NS	NS	<0,0001	0,000	NS
IMC (kg/m ²)	NS	NS	NS	0,012	NS	0,046
Circ.abd.(cm)	NS	NS	NS	0,012	NS	0,033
PAs	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PAd	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Glicemia (mg/dl)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
eRFG/CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	NS	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	NS
Acid uric (mg/dl)	NS	NS	NS	0,001	0,0001	NS
Proteinurie/24h	NS	NS	<0,0001	<0,0001	<0,0001	NS
CRP (mg/l)	NS	0,000	0,011	0,000	0,000	0,000
TC (mg/dl)	NS	NS	<0,0001	0,004	NS	<0,0001
TG (mg/dl)	NS	NS	NS	0,001	NS	NS
LDL-C(mg/dl)	NS	NS	<0,0001	NS	NS	<0,0001
HDL-C(mg/dl)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Non HDL	NS	NS	<0,001	0,000	NS	<0,0001
TC/HDL-C	NS	NS	NS	0,000	NS	0,001
TG/HDL-C	NS	NS	NS	0,002	NS	NS
LDL-C/HDL-C	NS	NS	0,000	0,002	NS	<0,0001
AIP	NS	NS	NS	0,000	NS	NS
VAI	NS	NS	NS	0,002	NS	NS
Apo A (g/l)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Apo B (g/l)	NS	NS	NS	NS	NS	0,001
Apo A/Apo B	NS	NS	NS	NS	NS	0,045

NS –ne semnificativ statistic

Discuții

Rezultatele studiului nostru au dovedit că există corelație directă între eRFG și Apo A dar nu s-au găsit asociații semnificative statistic în ceea ce privește relația eRFG cu Apo B. Rezultate studiului nostru sunt întărite și de rezultatele cele două studii mari ARIC (n=10 292, 1996-1998) și NHANES III (n=7023, 1988-1991) care au demonstrat că valori crescute ale Apo A se asociază cu o rată scăzută a BCR, însă nu același lucru se poate spune despre relația eRFG și Apo B pentru care nici autorii celor două studii, nici noi nu am găsit o corelație semnificativă statistic. Este adevărat că în ceea ce privește raportul Apo A/Apo B cele două studii ARIC și NHANES III au demonstrat că există o corelație semnificativă cu eRFG, însă studiul nostru nu a obținut un rezultat semnificativ statistic.

De asemenea, în studiul nostru am dovedit că există diferențe semnificative statistic între cele 4 grupuri de pacienți (BCR și DLP, doar BCR, doar DLP și martor). Deoarece am identificat diferențe semnificative între valorile celor 4 loturi prin testul Kruskal-Wallis, am efectuat și toate comparațiile posibile între perechile de loturi analizate, luându-le 2 câte 2, folosind în acest scop testul Dunn "post-hoc", conform tabelului 4.

DLP și inflamația cronică joacă un rol important în patogeneza și progresia aterosclerozei iar CRP deși este un indicator nespecific al inflamației sistemice reprezintă totodată un important marker al aterosclerozei și afectării CV. Valori crescute ale CRP au fost întâlnite în studiul nostru la pacienții cu BCR și DLP comparativ cu cele 3 grupuri. De asemenea, corelații semnificative statistic între CRP și Apo B precum și între CRP și raportul Apo A/Apo B s-au regăsit în studiul nostru întărind încă o dată datele din literatura de specialitate. Conform clasificării AHA/CDC am vrut să vedem dacă există diferențe între cele 4 loturi în ceea ce privește riscul CV estimat cu ajutorul CRP (CRP<1mg/l risc CV scăzut, CRP 1-3 mg/l mediu și CRP>3 mg/l înalt) iar rezultatele au fost înalt semnificative statistic ($p<0,0001$). În momentul în care interpretăm rezultatele referitoare la CRP și estimarea riscului CV trebuie avut în vedere faptul că am folosit pentru evaluarea riscului cardiovascular CRP și nu HsCRP (high-sensitive CRP) de aceea rezultatele obținute în cadrul studiului nostru nu trebuie interpretate singular ci se vor adăuga la cele obținute pentru markerii cardiovasculari standard (colesterol total, LDL colesterol, non HDL-C etc.) contribuind astfel la creșterea valorii predictive a acestora. În plus anumiți autori susțin că terapia cu statine poate fi utilă în scăderea

nivelurilor CRP însă în cadrul lotului nostru singurul grup cu terapie hipolipemiantă a fost reprezentat de sublotul BCR și DLP și cu toate acestea a prezentat cele mai mari niveluri ale CRP.

Concluzii

1. În lotul nostru de studiu au existat diferențe semnificative statistic între cele 4 subloturi de pacienți (BCR și DLP, doar BCR, doar DLP și martor) în ceea ce privește parametrii antropometrici și parametrii lipidici dar mai ales diferențe în ceea ce privește apolipoproteinele A, B și raportul Apo A/Apo B
2. În lotul nostru de studiu am găsit corelație directă între eRFG și Apo A dar nu am găsit corelație semnificativă statistic între eRFG și Apo B sau raportul Apo A/Apo B.
3. CRP s-a corelat direct cu Apo B, cu raportul Apo A/Apo B precum și cu ceilalți parametrii lipidici, întărind rezultatele studiilor precedente cu privire la relația dintre DLP și inflamație.
4. Raportul Apo A/Apo B s-a corelat invers cu vârsta, parametrii antropometrici și glicemia.
5. Există diferențe semnificative statistic între lotul pacienților cu BCR și DLP comparativ cu cei fără DLP în ceea ce privește valorile proteinuriei/24h și ale eRFG concluzie întărită de numeroase studii care au demonstrat că DLP se asociază cu progresia bolii renale și scăderea eRFG.
6. Am obținut diferențe semnificative statistic între cele 4 loturi în ceea ce privește riscul CV estimat cu ajutorul CRP, cele mai mari niveluri ale CRP întâlnindu-se în grupul cu BCR și DLP.

CONCLUZII FINALE

1. MAPA este utilă pentru un mai bun management al HTA la pacienții cu BCR și pentru atingerea obiectivelor recomandate de ghiduri.
2. MAPA este de departe singura metodă disponibilă până acum pentru documentarea fenomenului dipping/non dipping.
3. Pacienții cu BCR și DLP au prezentat valori mai mari ale proteinuriei/24h și valori mai mici ale eRFG comparativ cu cei fără DLP demonstrând faptul că DLP reprezintă un important factor de progresie a BCR.
4. Parametrii lipidici și apolipoproteinele sunt utili ca markeri în simplificarea evaluării riscului CV și ca ținte ale terapiei hipolipemiante la pacienții cu BCR.

5. Pacienții cu BCR și DLP s-au aflat la risc cardiovascular înalt comparativ cu pacienții celor 3 subloturi, prezentând cele mai mari niveluri ale CRP.
6. Un management corect al HTA precum și al tulburărilor metabolismului lipidic reprezintă un deziderat de mare interes pentru creșterea calității vieții și a ratei supraviețuirii pacienților cu BCR.