



Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

Școala Doctorală

Domeniul Medicină

***Corelații între parametrii tensiunii arteriale
obținuți prin monitorizare ambulatorie
și factorii de risc cardiovascular bioumorali
la pacienții hipertensivi cu boală cronică de rinichi***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Univ. Dr. Mircea Nicolae Penescu

DOCTORAND:

Dr. Mincă Alexandru

București, 2019

Mențiune:

Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/187/1.5/S/156040
“Cercetare doctorală de top cu finanțare europeană TOP-DOC”

CUPRINS

Abrevieri folosite în text:	4
Introducere	5
PARTEA GENERALĂ	8
1. Boala cronică de rinichi (BCR)	8
2. BCR și HTA.....	8
3. MATA pe 24 de ore	9
3.1. HTA	9
3.2. Monitorizarea ambulatorie a TA	10
4. Parametrii obținuți prin MATA și specificitatea lor în BCR	10
4.1. BCR și TA în timpul nopții.....	10
4.2. Presiunea pulsului	11
4.3. Indicele ambulatoriu de rigiditate arterială	12
4.4. Indicele ariei hiperbare (Hyperbaric area index = HBI)	13
4.5. Variabilitatea TA	14
5. Factorii de risc (FR) cardiovascular (CV).....	15
6. FR biomorali și parametrii MATA.....	15
6.1. DZ și parametrii MATA	15
6.2. Colesterolul și fracțiunile sale	16
6.3. Microalbuminuria.....	16
6.4. Acidul uric.....	16
6.5. Inflamația	17
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ (ORIGINALĂ)	18
7. Obiectivele cercetării și ipoteză de lucru	18
7.1. Ipoteză de lucru.....	18
8. Material și metodă.....	18
8.1. Criterii de includere.....	18
8.2. Criterii de excludere	19
8.3. Măsurători efectuate prin MATA:.....	19
9. Rezultate.....	20
9.1. Proteinuria.....	22
9.2. Profilul dipping al TA	22
10. Discuții	23

11. Concluzii	24
Bibliografie selectivă:	26
Anexa 1: Lucrări rezultate din cercetarea doctorală	32

Abrevieri folosite în text:

AASI = indice de rigiditate arterială măsurat ambulatoriu

AV = alura ventriculară

BCR = boală cronică de rinichi

CV = cardiovascular

DP = produsul dublu (dintre AV și TAS)

DV = deviație standard

DZ = diabet zaharat

eGFR = rată de filtrare glomerulară estimată

FR = factor de risc

HBI = indice ariei hiperbare

HDL cholesterol = high-density lipoprotein (colesterol)

HR = alura ventriculară

HTA = hipertensiunea arterială

LDL cholesterol = Low-density lipoproteins (colesterol)

MATA = monitorizare ambulatorie atensiunii arteriale

PP = presiunea pulsului

PTE = percent time elevation

RFG = rată de filtrare glomerulară

TA (PA) = tensiune/presiune arterială

TAS = tensiune arterială sistolică

TAM = tensiune arterială medie

TAD = tensiune arterială diastolică

VLDL cholesterol = very low-density lipoproteins (colesterol)

VSH = viteza de sedimentare a hematiilor

Introducere

Între boala cronică de rinichi și hipertensiunea arterială există o complexă relație.

Hipertensiunea arterială (HTA), alături de diabetul zaharat (DZ), sunt bolile care determină cel mai frecvent boala cronică de rinichi (BCR) [1], însă HTA poate fi ea însăși secundară afectării renale.

Atât HTA cât și scăderea ratei de filtrare glomerulară cresc riscul pentru apariția de evenimente cardiovasculare (CV), iar HTA este considerată cel mai important factor de progresie a BCR. [2] Pentru diagnosticul și monitorizarea HTA atât măsurătorile de la cabinetul medicului cât și cele de la domiciliul pacientului pot fi folosite deopotrivă. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA) necesită folosirea unui aparat digital care a devenit un instrument important pentru evaluarea HTA începând cu anii '80. Așa au fost evidențiate două situații particulare legate de TA: există pacienți cu valori crescute la cabinetul medical și normale la domiciliu așa numita (HTA "de halat alb") și, de asemenea există pacienți care nu au valori crescute ale TA la cabinet, dar au valori crescute ale TA la domiciliu (HTA "mascată"). Mai mult, cu ajutorul acestui aparat s-a reușit măsurarea TA în timpul somnului și a evidențiat faptul că TA nocturnă crescută este un factor de risc (FR) CV independent de valoarea TA în timpul zilei[3].

Aceste categorii de hipertensivi (cu TA crescută în timpul nopții) sunt mai frecvent întâlniți între pacienții renali și, cu cât se agravează BCR, cu atât se agravează această dereglare a ritmului circadian al TA[3]. Cei mai importanți parametri TA obținuți prin MATA sunt: TA sistolică/diastolică/medie - maximă/minimă/ media pe 24 ore; presiunea pulsului (TA diferențială); scăderea nocturnă a TA (indicele diurn); TA pretrezire/posttrezire, rigiditatea arterială (evaluată printr-un parametru numit indicele ambulatoriu de rigiditate arterială - AASI); frecvența cardiacă (HR = frecvența cardiacă, DP = double product – produsul dintre frecvența cardiacă și TAS); indicele ariei hiperbare (impactul hiperbar – HBI); variabilitatea TA pe 24 ore (măsurat prin deviația standard a TA sistolice sau, mai nou, prin indicele de variabilitate), PTE (procentul de timp din 24 ore în care valorile TA au fost crescute față de normal).

Introducerea MATA ca metodă de măsurare a TA a evidențiat faptul că există particularități ale parametrilor TA la pacienții hipertensivi renali față de pacienții hipertensivi nonrenali. Studiul nostru nu are ca unic scop demonstrarea acestor particularități ci dorește realizarea unor corelații ale acestor parametri ai TA (obținuți cu ajutorul MATA) cu câțiva din FR CV bioumorali cum ar fi glicemia a jeun, colesterolemia

(cu fracțiunile ei), trigliceridemia, uricemia, fibrinogenul etc., urmând a se observa ce aduce în plus prezența BCR, cum influențează BCR aceste corelații.

Cunoașterea acestor asocieri este utilă prin înțelegerea pe care o oferă despre relațiile care apar între diferiții FR CV la pacienții renali, adică între parametrii TA și valorile serice ale FR CV bioumorali, cunoscut fiind faptul că evenimentele CV sunt principalele evenimente care determină morbiditatea și mortalitatea în rândul pacienților cu boală de rinichi[4]. Așadar există un triunghi de interconexiuni cu influențe reciproce evidente sau mai puțin evidente între agravarea bolii renale, parametrii TA și FR CV. Toate aceste interconexiuni susțin independent dar și împreună dezvoltarea condițiilor favorizante producerii și evoluției bolilor CV.

Pentru a evidenția aceste interacțiuni s-au efectuat studii populaționale, mai întâi pentru a se putea identifica eventualele asocieri între BCR și parametrii TA, care ar putea sta la baza unor studii mai aprofundate. Din punct de vedere practic, în continuare aceste studii au marcat strategia terapeutică. Spre exemplu, deoarece s-a demonstrat, pe de o parte, că profilurile anormale ale TA nocturne constituie FR pentru apariția de evenimente CV și, pe de altă parte, că BCR se asociază cu aceste profiluri, s-a ajuns la concluzia că este necesară efectuarea MATA la toți pacienții cu BCR, cu scopul practic de a ajusta tratamentul antihipertensiv pe ore. Această metodă nouă de tratament antihipertensiv s-a numit cronoterapie [5].

În România introducerea MATA este încă într-o fază de început, existând o serie de factori care îngreunează procesul de introducere pe scară largă a acestui instrument util: inerția unui sistem medical care nu se bazează suficient de mult pe prevenție, costurile mai ridicate ale acestei investigații (în unele țări MATA este decontată de casa de asigurări) [6] față de simpla măsurare a TA în timpul consultației la cabinetul medical etc. De aceea ne-am orientat spre realizarea unui studiu având în centru această investigație relativ simplă, dar insuficient cunoscută și folosită în țara noastră.

Studiul nostru s-a realizat pe 413 pacienți adulți internați în perioada 2006-2012 în Secțiile de Medicină Internă I și Nefrologie ale Spitalului Universitar de Urgență București (SUUB), pacienți a căror patologie este legată în principal de hipertensiune. Aproximativ 40% din pacienți au fost diagnosticați cu BCR. Au fost aleși pacienții cărora, în cadrul internării sau după externare, li s-a monitorizat TA timp de 24 ore și li s-au prelevat sânge și urină pentru analize uzuale. Este vorba de un studiu de tip transversal corelațional

comparativ. Au fost excluși din studiu pacienții care erau deja în program de substituție renală.

S-au realizat analize statistice de corelare a unor FR CV (vârsta, sexul, colesterol total, HDL-colesterol, LDL- colesterol, trigliceridemie, diagnosticul de diabet zaharat, acid uric, glicemie a jeun, fibrinogen etc.) cu parametrii TA evaluată prin MATA. Mai departe, aceiași parametri ai TA au fost corelați pe rând cu prezența BCR, cu stadiul BCR, cu valoarea eGFR de risc, în mod direct și după ajustarea în funcție de FR CV mai sus menționați.

Rezultatele studiului nostru susțin observațiile precedente reliefate de studii anterioare din străinătate și din țară efectuate pe un număr mai mare de pacienți. Astfel, între FR bioumorali studiați și parametrii obținuți prin MATA nu s-au observat corelații semnificative din punct de vedere statistic, însă majoritatea parametrilor obținuți prin monitorizare pe 24 ore s-au corelat cu prezența BCR, cu VSH și cu gradul proteinuriei.

Față de aceste studii, studiul nostru aduce nou faptul că analizează deodată mai multe date oferite de MATA împreună cu FR CV, comparând lotul de pacienți hipertensivi fără BCR cu lotul de pacienți hipertensivi la care este prezentă BCR. Intenția noastră a fost de a evidenția rolul BCR în modificarea acestor asocieri complexe.

PARTEA GENERALĂ

1. Boala cronică de rinichi (BCR)

Boala cronică de rinichi (BCR) este considerată a fi în SUA a noua cauză de deces.[7] În lume se estimează că BCR a devenit una din cele mai importante probleme de sănătate publică. În România, se consideră că 6.74 % din populație ar avea BCR [8].

KDIGO a definit BCR ca modificări pentru o perioadă mai mare de 3 luni fie ale structurii, fie ale funcției renale. Aceste anomalii trebuie să fie semnalate de modificarea a cel puțin un marker de afectare renală (cum ar fi: albuminuria > 30 mg/dl, valori anormale ale electroliților/sedimentului urinar sau alte modificări cauzate de nefropatii tubulare, alterarea aspectului histopatologic, istoric de transplant renal, anomalii structurale descoperite imagistic) sau de scăderea RFG sub 60 ml/min/1,73 m².[9]

BCR evoluează treptat spre stadiul terminal al bolii renale în care singura terapie cu ajutorul căreia pacientul poate supraviețui este dializa. Riscul de deces înainte de a ajunge la TSFR (terapia de substituție a funcțiilor renale) este de 4 pacienți din 5, cel mai frecvent prin evenimente CV[3]. Ghidul pentru evaluarea și managementul BCR (Kidney Disease Improving Global Outcomes – KDIGO 2012), folosește nivelul de albuminurie (categoriile de albuminurie: A1, A2, A3) în noul model propus pentru stratificarea pe stadii a BCR. Astfel, stadiul 3 este subîmpărțit în două stadii (3a și 3b), evidențiind relevanța clinică a stadializării. Raportul albumină/creatinină urinară este folosit drept criteriu de diagnostic și de stratificare a riscului[9].

2. BCR și HTA

Peste 80 % din pacienții diagnosticați cu BCR prezintă HTA [10]. Acest procent crește odată cu agravarea bolii, cu scăderea RFG.[11] Pe de o parte HTA este asociată cu BCR, fie că este o consecință a BCR, fie că HTA a cauzat BCR, sau este asociată cu BCR fără o relație de cauzalitate evidentă.

Pe de altă parte, este o evidență faptul că HTA accelerează rata de progresie a afectării rinichiului în BCR preexistentă HTA, cel mai probabil prin transmiterea TA crescute către glomerul, ceea ce duce la hipertensiune glomerulară și pierdere de nefroni. Inițierea tratamentului antihipertensiv la pacienții cu BCR (de cauză diabetică sau nu) reduce

semnificativ viteza declinului RFG, dovedind faptul că HTA, o consecință aproape universală a degradării rinichiului, contribuie de asemenea și la progresia BCR [12].

Rinichiul este un organ în mod deosebit implicat în reglarea TA; am spune chiar că este centrul de comandă al ei. Chiar și o ușoară afectare a rinichiilor poate duce la creșterea tensiunii prin retenția de sare și apă și prin activarea neurohormonală (SRAA, activarea simpatică și acumularea de substanțe vasopresoare endogene). Însăși HTA determinată de BCR degradează rinichiul suplimentar prin hialinoză arterială și rigidizare vasculară, ducând la intrarea într-un cerc vicios în care boala vasculară și cea renală se potențează reciproc [12].

3. MATA pe 24 de ore

3.1. HTA

În România prevalența HTAE nu este departe de cea estimată global (aproximativ 40%), mai mare în rândul populației vârstnice. Studii epidemiologice au arătat că HTA constituie un risc major pentru evenimente CV și cerebrovasculare: boala coronariană, AVC ischemic și hemoragic, insuficiență cardiacă congestivă.[12]

HTA este o boală cronică în care TA este crescută în mod persistent. Pentru a pune diagnosticul de HTA este nevoie ca valoarea tensiunii arteriale sistolice să fie peste 140 mmHg și a tensiunii arteriale diastolice peste 90 mmHg la cel puțin două vizite medicale diferite.

În mod curent în Europa ghidul ESC 2018 menține încă stadializarea conform ghidului ESC din 2013:

Tabelul 3.1: Clasificarea tensiunii arteriale la cabinet (adaptat după Ghidul ESC/ESH de HTA 2013 [13])

Categoria TA	TAS (mmHg)		TAD (mmHg)
Optimă	<120	și	<80
Normală	120–129	și/sau	80–84
Normal crescută	130–139	și/sau	85–89
HTA std. 1	140–159	și/sau	90–99
HTA std.2	160–179	și/sau	100–109
HTA std.3	≥180	și/sau	≥110
HTA sistolică izolată	≥140	și	<90

TAS/TAD = tensiune arterială sistolică/diastolică; HTA= hipertensiune arterială

Tabelul 3.2: Definiția și clasificarea HTA la cabinet, prin MATA și la domiciliu {(adaptat după Ghidul ESC/ESH de HTA 2013 [13]}.

	Valori ale TAS		Valori ale TAD
TA la cabinetul medical	≥ 140	și/sau	≥ 90
Valori obținute la domiciliu	≥ 135	și/sau	≥ 85
TA diurnă (MATA)	≥ 135	și/sau	≥ 85
TA nocturnă (MATA)	≥ 120	și/sau	≥ 70
TA medie pe 24 ore (MATA)	≥ 130	și/sau	≥ 80

TA = tensiune arterială, MATA = monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale.

3.2. Monitorizarea ambulatorie a TA

Aparatul pentru monitorizarea ambulatorie pe 24 ore a TA trebuie setat să pornească evaluarea la un interval de 15 – 30 minute pe perioada zilei și la interval de cel puțin 30 minute în timpul nopții [14].

MATA timp de 24 ore și automonitorizarea la domiciliu completează măsurarea TA la cabinetul medical, oferind informații importante despre diagnosticul și managementul HTA. Folosirea tensiometrului portabil automat/manual la domiciliu și alte condiții în afara cabinetului medical (și în absența medicului) poate demasca diagnosticul de HTA de ”halat alb” și infirmă pe cel de HTA ”adevărată”. La polul opus există și HTA mascată: valori tensionale normale atunci la evaluarea în cabinet și crescute la domiciliu, diagnostic descoperit, de asemenea, prin MATA. La aceste avantaje se adaugă faptul că un tensiometru portabil automat poate evalua TA și în timpul somnului, deci poate oferi date despre ritmul circadian al tensiunii cu implicații practice deosebite în ce privește tratamentul pe ore, numit cronoterapie [15].

4. Parametrii obținuți prin MATA și specificitatea lor în BCR

4.1. BCR și TA în timpul nopții

Singura tehnică non invazivă care permite ca TA să fie monitorizată în timpul somnului este MATA. Ciclul somn-veghe, sensibilitatea la sodiu și funcționarea normală a sistemului nervos autonom sunt numai unele din cauzele cunoscute ale scăderii pe timpul nopții a TA [16]. Este din ce în ce mai evident faptul că evaluarea tensiunii arteriale pe timpul nopții oferă informații importante, respectiv faptul că diminuarea scăderii nocturne a TA este asociată cu afectarea de organ țintă, în mod special cu BCR și aceasta poate fi o nespecifică însă folositoare sugestie că avem de-a face cu hipertensiune secundară de cauză renală. În plus studiul Ohasama a demonstrat că lipsa de scădere nocturnă a tensiunii

arteriale este un FR pentru decesul de cauză CV [17]. Indicele diurn se calculează după formula: $[(TA \text{ medie ziua} - TA \text{ medie noaptea}) / TA \text{ medie ziua}] \times 100\%$.

În funcție de profilul nocturn al a tensiunii arteriale pacienții hipertensivii pot fi împărțiți în patru clase respectiv:

- pacienții "dippers" a căror TA nocturnă scade cu peste 10 % față de cea diurnă dar nu cu mai mult de 20% (raportul între TA nocturnă și cea diurnă este între 0,8 și 0,9)

- Pacienții "extrem dippers" a căror TA pe timp de noapte scade cu mai mult de 20% din cea diurnă (raport de sub 0,8)

- "non dippers" a căror TA scade cu mai puțin de 10 % în timpul nopții

- "revers dippers" a căror TA crește în timpul nopții în loc să scadă.[18], [19]

Profilul dipping este explicat de scăderea activității simpatice a sistemului nervos și creșterea activității sistemului nervos parasimpatic pe perioada nopții. Acest control este exercitat de către nucleii suprachiasmatici din hipotalamusul anterior[20], [21].

Există asociere între TA crescută în timpul nopții, albuminurie, hipertrofia de VS și prezența BCR[3] Un studiu pe un lot de studiu pe aprox 10.000 de pacienți a demonstrat o diferență semnificativă între pacienții cu BCR și cei fără BCR, cu o prevalență a pacienților revers dipper de 18 % între cei cu BCR și 7% între cei fără BCR, ceea ce semnifică de 2.5 ori o prevalență mai mare și a asocierii riscului înalt de boală CV. S-a descoperit în cadrul aceluiasi studiu că există o creștere a prevalenței tipului revers-dipper (al ritmului circadian al TA) odată cu progresia în stadiul BCR: 8 % în stadiul 1 până la aproximativ 35 % în stadiul 5.[22]

În continuare s-a încercat să se cerceteze cum s-ar putea aplica aceste observații în practica terapeutică. Mai multe studii au arătat că ajustarea tratamentului în funcție de oră – cu administrarea antihipertensivelor seara și nu dimineața – duce la scăderea semnificativă a evenimentelor CV[5]. Astfel s-a întărit ideea că evaluarea prin MATA este deosebit de folositoare în practica terapeutică a HTA, și mai ales în ce privește pacienții hipertensivi cu BCR.[23]

4.2. Presiunea pulsului

Presiunea pulsului (PP) semnifică diferența dintre TA sistolică (TAS) și cea diastolică (TAD) și poate fi obținut fie prin evaluare simplă (la o singură măsurătoare a TA), fie prin evaluare ambulatorie folosind măsurători repetate, și atunci se folosește valoare medie pe 24 ore (la fel ca valoarea medie a TAS, TAD și TAM).

Acest parametru pare să aibă o valoare predictivă superioară TAS și TAD luate separat. Explicația poate fi aceea că PP crescută aduce cu sine un stres suplimentar la nivelul arterelor, ceea ce produce în timp uzarea peretelui arterial și o probabilitate mai mare de producere a rupturii componentelor elastice parietale, cu risc crescut de ateroscleroză și tromboză [24]. De exemplu, în studiul Framingham s-a observat că o creștere de numai 10 % a PP se asociază cu o creștere de 23 % a riscului de a dezvolta boală coronariană [25]. PP crește odată cu vârsta pentru că este un parametru care oglindește rigidizarea arterială.

Mai mulți cercetători au studiat relația dintre BCR și PP. S-a observat că PP este un FR independent pentru progresia BCR [24], [26], [27], [28], [49], [30]. Într-o analiză post-hoc a studiului RENAAL s-au studiat 1513 de pacienți cu nefropatie diabetică observându-se efectele valorilor TA asupra progresiei nefropatiei diabetice [28]. Concluzia studiului a fost că o creștere de numai 10 % duce la o creștere cu 17% a riscului relativ de a dezvolta boală renală stadiul final (BRSF). Într-un alt studiu pe 329 pacienți cu BCR s-a observat, după aprox 6 luni de urmărire, o creștere cu 10 % a riscului de declin a funcției renale la pacienții la o creștere a PP de 10 mmHg; concluzia la finalul studiului a fost că PP este un factor de predicție mai bun decât TAD și chiar decât TAS la pacienții cu BCR (chiar la cei cu o afectare ușoară sau moderată a eRFG). [27]

În Studiul CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), efectuat pe o cohortă de 2144 pacienți, Weir și colaboratorii săi au observat că PP, considerat un marker al rigidizării arterelor mari și un important FR CV, este, de asemenea, asociat în mod independent și cu proteinuria [31], [32]. Această asociere oferă o explicație pentru faptul că microalbuminuria este factor de predicție pentru evenimente CV la pacienții fără DZ. De fapt, PP este nu numai un marker al aterosclerozei arteriale, dar asocierea sa cu proteinuria independent de prezența afectării arteriale sugerează faptul că PP determină în mod direct albuminuria. [33]

4.3. Indicele ambulatoriu de rigiditate arterială

Indicele ambulatoriu de rigiditate arterială (AASI), un alt indice derivat din datele obținute prin MATA, este un parametru care recent a fost propus ca un surogat pentru evaluarea rigidității arteriale (*arterial stiffness*) [34].

La măsurători repetate, valorile TAS și TAD urmează un traseu similar, corelându-se într-un mod liniar una cu alta. În cazul scăderii elasticității arteriale însă, fiind dată o anumită creștere a TAD, aceasta se corelează cu o și mai mare creștere a TAS, prin scăderea complianței arteriale. Acest fenomen poate fi evaluat folosind datele obținute prin MATA prin efectuarea unui grafic al dependenței TAS de TAD. Se calculează regresia liniară a

pantei graficului dependenței TAS de TAD, considerată o măsură a capacității, iar apoi se scade această valoare din unitate (1 minus regresia liniară a pantei TAD pe TAS) pentru a da o valoare complementară, adică o măsură a rigidității arteriale. Cu cât un pacient va avea artere mai puțin elastice (mai rigide), cu atât AASI va fi mai aproape de valoarea 1.[35] La fel cum PP crește odată cu vârsta, vârsta fiind un determinant important al rigidității arteriale, cu siguranță și AASI va urma, de asemenea, o creștere împreună cu înaintarea în vârstă.

Un studiu efectuat de Dolan și colaboratorii săi (the Dublin Outcome Study) pe o cohortă de 11291 pacienți, a concluzionat că AASI are valoare prognostică pentru moartea de cauză cardiacă și pentru AVC[36].

De asemenea, un alt studiu, publicat de Hansen în Journal of Hypertension în 2006, a evidențiat faptul că AASI este predictor pentru AVC mai mult decât FR CV tradiționali, inclusiv decât PP și TAM (tensiunea arterială medie).[37] De aceea, în prezent sunt mulți specialiști care solicită ca aparatele MATA să includă de rutină în programul lor (în software) această formulă de calcul ca un marker al evaluării riscului CV.

În ce privește legătura dintre AASI și BCR, există studii care au arătat o corelație între AASI și funcția renală la pacienții hipertensivi.[38] Astfel, s-a observat că pacienții hipertensivi cu BCR au un AASI mai mare decât hipertensivii fără BCR [39], [38]. Ratto și colaboratorii au demonstrat că AASI este corelat pozitiv cu albuminuria și negativ cu eGFR (ambele oglindind degradarea funcției renale)[40].

Se știe că pacienții cu BCR au artere mai puțin elastice decât ceilalți pacienți de aceeași vârstă și cu valori similare ale TA[42], [43] pentru că uremia însăși modifică metabolismul mineral și produce calcificarea arterelor, independent de efectul HTA și al dislipidemiei.[42]

4.4. Indicele ariei hiperbare (Hyperbaric area index = HBI)

Aria hiperbară se definește ca aria cuprinsă între linia trasată prin valorile măsurate ale TAS/TAD și linia trasată de limita superioară a normalului, adică 135/85 mmHg (în timpul zilei) și 120/70 mmHg (în timpul nopții/somnului). Indicele ariei hiperbare este derivat din acest calcul, ajustat pe 24 ore, și este considerat ca un indice al sarcinii hipertensive asupra diferitelor organe țintă. El se calculează de obicei pentru TAS, deoarece în contextul dezvoltării arteriosclerozei, TAD scade.

În studiul CKD-JAC, efectuat pe o cohortă de 2 977 pacienți japonezi, s-a găsit că HBI poate fi folosit ca un marker nou pentru evidențierea disfuncției renale (independent de caracteristicile ritmului circadian)[43].

4.5. Variabilitatea TA

TA este caracterizată de o fluctuație a valorilor în timp, de la zi la zi, dar și de la minut la minut (chiar la interval de secunde). Variabilitatea TA, parametru obținut pe termen lung prin evaluări multiple la cabinet sau la domiciliu sau pe parcursul unei zile (în condițiile vieții cotidiene) cu ajutorul aparatului de MATA, este considerat din ce în ce mai mult ca FR CV și pentru afectarea organelor țintă (SNC, rinichi etc.).

Într-un studiu realizat pe 2659 pacienți[44] s-a arătat că variabilitatea TA în timpul nopții este factor predictiv independent pentru evenimente cardiace la pacienți hipertensivi care nu au inițiat tratament antihipertensiv. În trecut se considera că HTA influențează evenimentele CV prin valorile sale medii, însă recent mai multe studii au evidențiat faptul că variabilitatea TA poate fi considerată, de asemenea, FR CV și cerebrovascular [45], [46]. În studii anterioare s-a arătat că variabilitatea TA pe termen lung (comparând măsurători luate la cabinet în cadrul mai multor vizite) este factor de predicție pentru evenimente cardiovasculare și pentru evoluția BCR către stadiul final al bolii. Mai mult, un studiu recent (publicat în 2019), efectuat pe 30 851 pacienți a arătat că variabilitatea TA pe termen lung este FR pentru dezvoltarea BCR la pacienți cu DZ tip 2 [47].

MATA s-a dovedit a fi un instrument util în determinarea variabilității TA (BPV) pe 24 ore. Există câteva studii care susțin ideea că creșterea BPV pe 24 ore (ca și cea pe termen lung) poate constitui în mod independent FR CV[48].

Într-un studiu efectuat pe o populație de 16 546 s-a dovedit faptul că o creștere a variabilității TA pe termen scurt (variabilitate în 24 ore) se asociază cu progresia BCR. Este posibil ca variabilitatea TA să contribuie la creșterea riscului CV la pacienții pe măsură ce scade eRFG [49].

Variabilitatea TA pe 24 ore se poate obține prin MATA cu ajutorul a două formule matematice:

- Cea mai simplă folosește deviația standard a TAS.
- Cea de a doua folosește media aritmetică a tuturor diferențelor de TA de la măsurătoare la măsurătoare: indicele de variabilitate (average real variability sau ARV).

În studiul nostru le-am folosit pe amândouă.

5. Factorii de risc (FR) cardiovascular (CV)

Din punct de vedere al posibilității de a influența existența sau magnitudinea lor, FR CV au fost împărțiți în modificabili și nemodificabili.

1. FR **nemodificabili** cuprind: vârsta (considerată în studiul Framingham ca FR absolut), sexul (sexul masculin este considerat FR până la 50 ani), factori genetici (istoricul familial), etnia (populația de culoare având un risc crescut).

2. FR **modificabili** includ: FR tradiționali: fumatul, dislipidemia, diabetul, HTA, obezitatea, sedentarismul; FR netradiționali: homocisteinemia, hiperfibrinogenemie, proteina C reactivă (PCR), lipoproteina a, activatorul de plasminogen tisular (ca și anomalii ale mai multor factori de coagulare), microalbuminuria, BCR (în special BCR stadiu final), folatul, anemia, metabolism fosfo-calcic alterat, hemoglobina glicozilată, VSH, acid uric, peptidul natriuretic cerebral, consum de droguri, contraceptive orale [50];

Boala CV este principala cauză de deces la pacienții cu BCR, aceștia fiind mai predispuși la evenimente CV decât cei fără BCR. Prima descriere a legăturii între rinichi și sistemul CV a fost făcută de Richard Bright, care a descris hipertrofia cardiacă la pacienți descoperiți postmortem cu rinichi mici. După mai multe decenii de studii, s-a descoperit că nu numai ateroscleroza accelerată (considerată ca principala cauză a asocierii între BCR și boala CV), dar și modificări nonaterosclerotice (spre exemplu îngroșarea și calcificarea arterială), sunt, de asemenea, implicate în patogenia CV la pacienții renali [51].

6. FR bioumorali și parametrii MATA

6.1. DZ și parametrii MATA

DZ și HTA sunt boli comune care coexistă în mod frecvent și, de aceea, sunt supranumite ”bad companions” [52]. Prezența HTA la pacienții diabetici duce la creșterea riscului de dezvoltare și de agravare a bolii CV și a BCR (dar și a altor complicații cum ar fi: boala arterială periferică, retinopatia), însă înțelegerea factorilor care cresc frecvența HTA la pacientul diabetic rămân în continuare incomplet cunoscute.

S-a observat că între pacienții diabetici există o frecvență mai mare a profilului non dipping al TA, probabil prin dezvoltarea neuropatiei vegetative și prin disfuncția endotelială [53].

Variabilitatea TA a fost puțin studiată până în prezent, deși unele studii susțin ipoteza că acest parametru este asociat cu hiperglicemia la pacienții hipertensivi [54]. Reducerea

scăderii nocturne a TA și variabilitatea TA sunt determinanți ai AASI. Într-un studiu efectuat în 2009 de către Esben Laugesen și colaboratorii săi s-a căutat găsirea unor asocieri semnificative între PP, AASI, și prezența diabetului la pacienții hipertensivi. S-a demonstrat că AASI și PP sunt mai mari la pacienții diabetici care prezintă microalbuminurie [55].

6.2. Colesterolul și fracțiunile sale

În ce privește profilul non dipper al TA nocturne, mai multe studii efectuate nu au reușit să demonstreze o asociere semnificativă a acestui profil circadian al TA cu prezența diabetului sau cu dislipidemia, dar majoritatea au demonstrat o evidentă asociere a profilului non dipper cu prezența BCR și cu agravarea acesteia [56]. Un studiu efectuat în 2011 pe pacienți cu transplant renal a găsit o asociere între prezența TA nocturne de tip nondipping și dislipidemia [57].

6.3. Microalbuminuria

Asocierea între prezența albuminuriei și riscul CV pare a fi independentă de RFG [58]. Albuminuria apare, conform unor studii, prin deteriorarea endotelială [59] și, astfel, asocierea ar putea fi explicată prin faptul că aceeași cauză (afectarea silențioasă a peretelui arterial) produce ambele efecte: albuminuria și evenimentele CV [12].

Pentru a stabili care parametri ai TA se asociază cu microalbuminuria, Pedrineli și colaboratorii au încercat evidențierea statistică a unor asocieri independente cu FR CV (vârsta, fumatul, indicele de masă ventriculară, HDL și LDL colesterol) și au constatat că numai PP, indicele de masă ventriculară, statusul de fumător au rămas ca predictori independenți pentru apariția microalbuminuriei. Interesantă a fost concluzia că TAM nu se asociază cu microalbuminuria, ci numai TAS și PP. Mai mult, aceste observații duc la sugestia că PP influențează în mod direct albuminuria [33].

În ce privește profilul TA nocturne, studiile au arătat că există asociere între profilul non-dipping al TA nocturne și microalbuminuria, după ajustarea în funcție de vârstă și sex la pacienții nondiabetici fără patologie renală [61]. În unul din studiile care au evaluat posibilitatea asocierii între AASI și microalbuminuria nu s-a dovedit vreo asociere [62]. Într-un alt studiu s-a confirmat această observație la pacienții hipertensivi renali în sensul că AASI se asociază mai degrabă cu eGFR de risc, iar PP mai frecvent cu microalbuminuria [63]. La fel, la o analiză transversală efectuată pe 677 bărbați și 890 femei nondiabetici s-a ajuns la aceeași concluzie: PP și TAS se asociază în mod direct cu microalbuminuria, independent de TAD și alte variabile (vârstă, sex, colesterol, glicemie, creatinină) [64].

6.4. Acidul uric

O asociere evidentă între hiperuricemie și HTA a fost observată înainte de 1900 [65], dar nu s-a considerat a fi de tip cauză – efect (deși în unele studii 40-60% din pacienții hipertensivi aveau hiperuricemie, în timp ce în populație existau 5 % pacienți cu acid uric crescut) [66]

În ce privește parametrii obținuți prin MATA, există un studiu care sugerează faptul că hiperuricemia se corelează cu profilul nondipper al pacienților hipertensivi [67].

6.5. Inflamația

Pe de o parte, BCR influențează statusul inflamator al organismului asociind stres oxidativ [68]. Pe de altă parte, inflamația este din ce în ce mai mult considerată ca un factor cauzal în boala coronariană [12].

Mai multe studii au reușit să demonstreze faptul că VSH este un bun predictor al mortalității de cauză CV, fiind un marker al severității bolii coronariene, oferind informații utile împreună cu fibribogenul [69], [70], [71], [72], dar nu s-au efectuat studii care să evidențieze corelații semnificative între VSH și parametrii MATA.

În ce privește profilul nondipping al TA, s-a dovedit faptul acesta se asociază cu hiperfibrinogenemia [73].

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ (ORIGINALĂ)

7. Obiectivele cercetării și ipoteză de lucru

Pornind de la ideea că există o strânsă relație între prezența BCR și FR CV hemodinamici, respectiv parametrii TA, am încercat evidențierea unor particularități ale acestor parametri ai TA la pacienții care, pe lângă prezența HTA, au BCR. În continuare, având în vedere faptul că cei mai mulți FR CV nu acționează independent unul de altul, am încercat să evidențiez în ce măsură anumiți FR se corelează cu parametrii TA.

Obiectivul prezentului studiu este de a evalua prezența/absența corelației dintre parametrii TA [determinați prin MATA] și o parte din FR CV tradiționali și netradiționali [vârstă, sex, glicemie a jeun, proteinurie/microalbuminurie, acid uric, VSH, fibrinogen, colesterol (total, HDL – colesterol), trigliceridemie] la pacienții hipertensivi renali față de cei non-renali.

7.1. Ipoteză de lucru

Ipoteza de lucru a studiului este că există corelații între prezența BCR și parametrii obținuți prin MATA și, de asemenea, corelații ale FR CV bioumorali (enumerați mai sus) la pacienții studiați – asocieri care sunt influențate de prezența BCR. Cu alte cuvinte, presupunem faptul că prognosticul nefavorabil indus de FR CV la pacienții renali este mediat parțial de efectul negativ al FR asupra parametrilor TA.

Studiul pleacă de la premiza că odată cu prezența/agravarea unuia sau mai multor FR (în care prezența BCR este considerată în mod special, criteriu care determină și împărțirea pacienților în loturi), pe de o parte următorii parametri ai TA

- cresc: TA sistolică/ diastolică/medie (mean) maximă/minimă/medie (average); sarcina hipertensivă; rigiditatea arterială (AASI); presiunea pulsului (TA diferențială); indicele de variabilitate
- pe de altă parte, scade indice diurn (scăderea nocturnă a TA);

8. Material și metodă

Prezentul studiu este un studiu de tip transversal corelațional comparativ. Au fost culese datele obținute din analizele de sânge și de urină, pe de o parte, și cele obținute prin MATA, pe de altă parte, efectuată la 413 pacienți hipertensivi internați în perioada 2006-2012 pe secțiile Nefrologie și Medicină internă 1 ale Spitalului Universitar de Urgență București.

8.1. Criterii de includere

În cadrul acestui studiu au fost incluși:

- pacienți cu vârsta peste 18 ani și
- pacienți care au prezentat diagnosticul de HTA.

Pacienții au fost împărțiți în funcție de prezența/absența disfuncției renale cronice în două loturi (denumite A și B), încercându-se evidențierea diferențelor în ce privește profilul TA care apare preponderent la fiecare în parte.

8.2. Criterii de excludere

Din cadrul acestui studiu au fost excluși:

- pacienții cu BCR stadiul 5d,
- pacienții la care la care aparatul nu a reușit să efectueze cel puțin 5 determinări ale TA în 24 ore.
- pacienții la care valorile TA nu au întrunit criteriile de diagnostic ale HTA;
- cei care nu aveau determinări ale creatininei în cursul internării (în luna în care s-a montat aparatul de MATA – la pacienții staționari).

După culegerea analizelor s-a realizat o bază de date care a fost analizată statistic. Pentru analiza statistică s-a folosit programul R, versiunea 3.5.3 (2019-03-11) Copyright (C) 2019 The R Foundation for Statistical Computing, R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, și programul Microsoft Excel (în special pentru structurarea optimă a bazei de date și pentru unele grafice).

S-a realizat analiza statistică de corelare a unor FR CV (vârsta, sexul, colesterol total, HDL-colesterol, LDL- colesterol, trigliceridemie, diagnosticul de diabet zaharat, acid uric – un factor de risc cardiovascular mai recent studiat, glicemie a jeun, fibrinogen etc.) cu parametrii TA evaluată prin MATA. Ulterior, aceiași parametri ai TA au fost corelați pe rând cu prezența BCR, cu stadiul BCR, cu valoarea eGFR (rata de filtrare glomerulară estimată), în mod direct și după ajustarea în funcție de FR CV mai sus menționați (mai ales în ce privește FR la care s-a obținut sau se cunoaște din literatura de specialitate că prezintă asociere semnificativă cu parametrii obținuți prin MATA).

8.3. Măsurători efectuate prin MATA:

Pentru înregistrarea valorilor TA prin MATA s-au folosit două aparate: un aparat tip Holter Meditech ABPM-04 și unul tip Holter Meditech ABPM-05. Ambele aparate sunt validate BHS (British Hypertension Society) și AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation). Pentru diagnosticul de HTA prin evaluare MATA am folosit

ghidul ESC pt HTA din 2013 [25] Profilul "Dipper" al TA nocturne a fost definit ca o scădere de cel puțin 10% a TA în timpul nopții, iar profilul "non-dipping" ca o scădere a TA nocturne de <10%. Pentru fiecare pacient s-au extras date demografice (vârstă, sex), ca și date de laborator din baza de date a spitalului (glicemie, colesterol total, HDL- colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, VSH, fibrinogen, acid uric, proteinurie). Stadiile BCR au folosit eGFR calculat prin metoda MDRD 4.

Cu ajutorul aparatului pentru MATA s-au obținut următorii parametri:

- TA sistolică/ diastolică/ medie – maximă/minimă - cu deviațiile lor standard;
- presiunea pulsului (TA diferențială);
- scăderea nocturnă a TA (indice diurn);
- rigiditatea arterială (AASI);
- frecvența cardiacă (HR = fv cardiacă, DP = double product);
- PTE (indicele de timp al hipertensiunii)
- indicele ariei hiperbare (HBI = impactul hiperbar)
- variabilitatea TA

9. Rezultate

Din totalul inițial de 498 de subiecți, în urma aplicării criteriilor de includere și a celor de excludere, au fost selectați 413 pacienți.

În cadrul studiului pacienții au fost împărțiți în două loturi în funcție de prezența/absența disfuncției renale:

- lotul A a inclus pacienți hipertensivi cu afectare renală;
- lotul B a inclus pacienți hipertensivi fără afectare renală.

Din 413 pacienți investigați prin MATA pe secțiile Nefrologie și Medicină internă 1 SUUB între 2006 - 2012, 152 pacienți au fost diagnosticați cu HTA și BCR, în timp ce 261 pacienți au fost diagnosticați cu HTA fără afectare renală.

Distribuția pacienților în funcție de stadiul bolii renale: cei mai mulți pacienți au fost cei diagnosticați în stadiul 3 al BCR, respectiv 43 % din total (65 pacienți din 152). Explicația constă în faptul că cei cu stadiul 1 sau 2 de cele mai multe ori pacienții ajung târziu la medic, respectiv nu sunt atât de grav bolnavi pentru a fi internați/evaluați într-un spital de urgență (deci statistic sunt mai puțini cei în stadiile 1-2). Cei care sunt în stadii mai avansate (4-5) sunt mai puțini pentru că nu toți cei din stadiul 3 progresează către stadiile 4-5 din 2 motive: fie boala nu avansează atât de rapid, fie decedează din cauza comorbidităților.

Tabelul 9.1: Analiza descriptivă și inferențială a variabilelor demografice.

Variabila	Lotul A (N=152)	Lotul B (N=261)	Valoarea p	Semnificație statistică
Vârsta – Medie $\pm$ D.S	64.73 $\pm$ 13.94	58.28 $\pm$ 15.31	< 0.0001	SS
Sex M - Nr (%)	78 (51.32)	89 (34.10)	0.0006	SS
F – Nr (%)	74 (48.68)	172 (65.90)	-	
Prezența DZ Da – Nr (%)	52 (34.21)	38 (14.56)	< 0.0001	SS
Nu – Nr (%)	100 (65.79)	223 (85.44)	-	
VSH – Medie $\pm$ D.S	34.33 $\pm$ 26.82	22.07 $\pm$ 15.79	< 0.0001	SS
Fibrinogen – Medie $\pm$ D.S	419.36 $\pm$ 118.78	390.92 $\pm$ 108.79	0.0285	SS
TGL – Medie $\pm$ D.S.	165.43 $\pm$ 196.73	153.28 $\pm$ 115.84	0.4634	NS
Colesterol – Medie $\pm$ D.S	201.39 $\pm$ 54.85	217.11 $\pm$ 54.43	0.0079	SS
LDL – Medie $\pm$ D.S	123.05 $\pm$ 46.43	138.46 $\pm$ 44.66	0.0080	SS
VLDL – Medie $\pm$ D.S	32.20 $\pm$ 24.83	30.10 $\pm$ 22.35	0.4301	NS
Acid Uric – Medie $\pm$ D.S	6.81 $\pm$ 2.19	5.57 $\pm$ 1.88	< 0.0001	SS

SS = semnificativ statistic, NS = nesemnificativ statistic, DZ = diabet zaharat, DS = deviație standard

Din Tabelul 1 observăm că au existat diferențe semnificative statistic pentru unele variabile urmărite în studiul nostru. Cele mai importante au fost cele legate de: vârstă; distribuția pe sexe; prezența DZ; valoarea VSH.

Acestea au fost luate în considerare pentru analiza eventualelor diferențe ale variabilelor dependente între cele 2 loturi; TGL și VLDL- colesterol nu au valori medii diferite semnificativ statistic între cele 2 loturi, în vreme ce pentru restul variabilelor independente diferențele, deși cu semnificație statistică, nu sunt cu semnificație clinică / biologică.

Nu s-au evidențiat corelații semnificative între parametrii MATA și următoarele rezultate ale analizelor de sânge: glicemie, colesterol (total și pe fracțiuni), trigliceridemie, fibrinogen, hemoglobină, acid uric.

În continuare algoritmul de analiză este următorul: într-o primă etapă se face o comparație a parametrilor CV urmăriți în studiu între cele 2 loturi, comparație făcută cu ajutorul unei regresii lineare simple cu variabila dependentă parametrul CV urmărit ca unică variabilă independentă lotul din care face parte pacientul (analiza univariată) și a unui model de regresie lineară multiplă cu variabila dependentă parametrii CV urmăriți, variabilele independente fiind lotul de care aparține pacientul și: varstă, sexul, prezența DZ, valoarea VSH (covariate care au fost cu importanță clinico-biologică și statistică la analiza anterioară).

Modelele au fost comparate cu ajutorul parametrului R-square (R^2), parametru care cuantifică procentul de varianță a variabilei dependente explicată de model (de menționat că

pentru modelul multivariat este vorba de parametrul R-square ajustat pentru multiple variabile independente, și, de asemenea, ambele modele au conținut și o constantă care este redată în analiză).

9.1. Proteinuria

Proteinuria reprezintă unul dintre cele mai importante semne ale afectării renale, frecvent prezent și la pacienții cu BCR, fiind introdus în stadializarea BCR pentru implicațiile în progresia BCR și deoarece este din ce în ce mai evident faptul că reprezintă un nou FR CV.[74]

În continuare s-au investigat posibile corelații între gradul proteinuriei și diverși parametri înregistrați prin aparatul pentru MATA; apoi sunt prezentate cele cu semnificație statistică ($p < 0.05$), și cele border-line (cu valoare p între 0.05 și 0.10).

Precizăm faptul că în datele cuprinse în fișele de internare ale pacienților incluși în studiul nostru nu s-au găsit analize referitoare la proteinurie decât la 99 pacienți din 413. Datele TA și gradul proteinuriei au fost folosite în analiza statistică din cadrul acestui subcapitol. Iată frecvențele absolute și relative ale stadiilor proteinuriei: din 99 pacienți, un nr. de 71 (71.72%) pacienți au fost fără BCR, 13 (13.13%) în stadiul 1, 11 (11.11%) în stadiul 2, 4 (4.04%) în stadiul 3.

Cu cât valorile următorilor parametri sunt mai mari: TAS (maximă, medie), PP, TAM medie, indicele hiperbar (sarcina hipertensivă a TAS), PTE a TAS, cu atât proteinuria este mai severă.

9.2. Profilul dipping al TA

Deoarece se știe că în stadiile incipiente ale BCR modificările vasculare nu sunt suficient de evidente, iar, cu cât BCR avansează către stadiile 3-5 apar modificări în ce privește profilul TA nocturne, am recurs la o analiză suplimentară împărțind, de această dată, loturile comparative în funcție de severitatea BCR astfel:

- lotul 1: pacienții cu BCR în stadiile 3-5 (108 pacienți);
- lotul 2: pacienții fără BCR + cei cu BCR în stadiile incipiente, 1-2 (305 pacienți).

S-a observat că în lotul cu BCR stadiul 3-5 un procent semnificativ mai mare de pacienți au avut profil al TA nocturne non-dipping de 53% față de 45 %, iar procent de pacienți cu profil reverse-dipping de 18 % față de 13 %

Făcând analiza comparând pacienții din cele 2 loturi în funcție de profil dipping normal/modificat, la analiza statistică am obținut: parametrul chi-square = 5.1156, valoarea $p = 0,023712$, ceea ce înseamnă că rezultatul este semnificativ statistic.

10. Discuții

Între factorii de risc bioumorali studiați și parametrii obținuți prin MATA nu s-au observat corelații semnificative din punct de vedere statistic, însă majoritatea parametrilor obținuți prin monitorizare pe 24 ore s-au corelat cu prezența BCR, cu vârsta și cu gradul proteinuriei.

Limitele studiului nostru sunt următoarele:

1. lotul relativ mic de subiecți (în contextul studierii unor asocieri care, de obicei, sunt studiate pe populații mai mari) pentru a emite concluzii statistice valabile la nivel populațional;
2. faptul că nu controlează suficient variabilele multiple implicate în riscul cardiovascular (nu au putut fi colectate date privind fumatul, greutatea corporală, sedentarismul, diagnostice asociate);
3. faptul că nu s-a putut urmări evoluția clinică a pacienților incluși în grupul țintă;
4. semnificația statistică corelațională a fost scăzută deoarece odată cu înaintarea în vârstă (pacienții cu BCR din lotul A au avut o medie de vârstă de 65 ani) pacienții asociază multiple comorbidități, implicând multiple variabile în relația de asociere studiată.

Pentru a putea extrage concluzii valide din punct de vedere statistic este nevoie de studii care să includă mai mulți pacienți pe care să îi poată urmări din punct de vedere al evoluției clinice pe o perioadă mai lungă de timp.

Toți acești parametri ai MATA care s-au dovedit relativ utili în asocierea lor cu BCR și cu proteinuria trebuie mai departe studiați pentru utilitatea lor practică, pentru că, așa cum am subliniat mai sus, reflectă mai mult sau mai puțin afectarea arterelor, respectiv rigidizarea lor prin procesul aterosclerotic, proces esențial cu implicații majore în creșterea morbidității și mortalității prin evenimente cardiovasculare.

Studiul de față se dorește a fi un studiu pilot. Între anii 2012 – 2019 s-au adăugat peste 1500 pacienți în baza de date a secțiilor Nefrologie și Medicină Internă 1 ale SUUB, care ar fi eligibili pentru extinderea studiului nostru la un nivel superior. Este nevoie însă de implicarea mai multor cercetători în culegerea și analiza datelor pentru a ajunge la concluzii mult mai semnificative statistic.

11. Concluzii

Concluzia principală a studiului este că BCR se asociază cu mai mulți parametri ai TA (obținuți prin MATA), față de factorii de risc CV bioumorali.

Studiul confirmă concluziile de până acum ale studiilor de specialitate referitoare la particularitățile parametrilor TA obținuți prin MATA la nivelul unui lot de pacienți internați într-un spital de urgență (pe secțiile Medicină internă 1 și Nefrologie SUUB) în intervalul 2006-2012. Astfel, în urma analizelor comparative, s-au evidențiat următoarele corelații cu semnificație statistică:

- TAS medie, TAS maximă, TAS minimă și prezența BCR – corelație pozitivă. Pacienții renali au valori mai mari ale TAS față de restul pacienților care, deși hipertensivi, nu prezintă BCR;

- indicele de variabilitate și prezența BCR – corelație pozitivă explicată în parte prin faptul că în general pacienții cu valori mai mari ale TA au o variație mai mare a TA;

- dintre PP (valoarea medie pe 24 ore), AASI și prezența BCR – corelație pozitivă explicată prin faptul că pacienții renali au artere cu elasticitate mai redusă;

- PTE sistolic, indicele hiperbar TAS și prezența BCR - corelație pozitivă care arată că există o sarcină presională semnificativ mai mare asupra sistemului arterial al pacienților renali cu consecințe cardiovasculare negative pe termen lung;

- indicele diurn al TAS (corelație semnificativ mai slabă în cadrul studiului nostru), al TAM și al TAD, pe de o parte, și prezența BCR, pe de altă parte - corelație negativă care confirmă dovezile anterioare că pacienți renali au o scădere mai redusă a TA în timpul nopții.

Corelația a fost modificată semnificativ în sens statistic în momentul redefinirii loturilor în pacienți fără BCR + pacienți cu BCR stadii incipiente (stadiile 0-2), pe de o parte, și pacienți cu boală cronică de rinichi aflați în stadii avansate (3-5). La analiza comparativă a celor două loturi redefinite s-a observat un procent semnificativ mai mare al pacienților cu indice diurn modificat față de normal (**70%** în lotul cu BCR avansată față de **58%** în lotul 2);

- TAS medie și maximă, PTE sistolic, TAM medie, indice hiperbar TAM, pe de o parte, și gradul proteinuriei, pe de altă parte – corelație pozitivă;

Noutatea studiului constă în faptul că compară, alături de prezența afectării renale, asocierile slabe ale altor factori de risc CV cu parametrii obținuți prin MATA, dovedind că prezența BCR (alături de vârsta pacienților – un factor de risc, de altfel, nemodificabil) este

factorul de risc CV (chiar dacă nu este numit de multe ori explicit în acest fel [75]) asociat în modul cel mai strâns cu HTA și, de aceea, împreună cu HTA, potențează efectul negativ al acesteia asupra vaselor.

Se subliniază încă o dată importanța controlului HTA:

1. prin evaluarea și monitorizarea valorilor tensionale, în care un rol din ce în ce mai important îl are monitorizarea ambulatorie a TA,;
2. prin controlul efectiv al TA prin tratament și dietă adecvată;
3. controlul TA are impact asupra progresiei BCR; un control optim al BCR scade progresia bolii;
4. controlul HTA duce în mod independent, dar și prin efectul pe care îl are în agravarea BCR, scăderea riscului CV.

Pentru o mai bună înțelegere a acestor corelații este nevoie de studii ulterioare, pe un număr mai mare de pacienți. În măsura în care monitorizarea pe 24 ore a TA se va extinde și în România, se vor putea obține mai multe date de la un număr mai mare de pacienți, cu posibilitatea de a implica în studii cu această temă specialiști din mai multe domenii (cardiologi, interniști, nefrologi, diabetologi, medici de familie, etc.).

Chiar dacă nu este un studiu care să implice în mod explicit tratamentul pacienților, sublinierea importanței controlului TA semnifică de fapt importanța instituirii unui tratament corect, pentru că HTA este un factor de risc CV modificabil, poate cel mai ușor de controlat.

Faptul că BCR se asociază cu profilul non-dipping al TA nocturne duce la ideea din ce în ce mai acceptată de comunitatea medicilor nefrologi că pacientul renal hipertensiv are nevoie de un tratament particularizat pe ore ale zilei (cronoterapia), cu folosirea obligatoriu a unui medicament antihipertensiv cu acțiune pe perioada de repaus nocturn.

Bibliografie selectivă:

1. The National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, site: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/chronic-kidney-disease-ckd/causes> , accesat pe 08.07.2019;
2. Hanratty R, Chonchol M, Havranek EP, et al. Relationship between blood pressure and incident chronic kidney disease in hypertensive patients. *Clin J Am Soc Nephrol.*; 6:2605–2611, 2011;
3. Wang C., Deng W.J., Gong W.Y., Zhang J., Zhang Q.Z., Ye Z.C., Lou T. Nocturnal hypertension correlates better with target organ damage in patients with chronic kidney disease than a nondipping pattern. *J Clin Hypertens (Greenwich).*, 17:792–801, 2015;
4. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*; 108:2154, 2003;
5. Crespo J.J., Piñeiro L., Otero A., Castiñeira C., Rios M.T., Regueiro A., Mojón A., Lorenzo S., Ayala D.E., Hermida R.C., et al. Administration-Time-Dependent Effects of Hypertension Treatment on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Chronic Kidney Disease. *Chronobiol Int.* Mar; 30(1-2): 159–175, 2013;
6. Pessanha P, Viana M, Ferreira P, Bertoquini S, Polónia J. Diagnostic value and cost-benefit analysis of 24 hours ambulatory blood pressure monitoring in primary care in Portugal. *BMC Cardiovasc Disord.* 13:57–57, 2013;;
7. Albright A., Burrows N.R., Jordan R., Williams D.E. The kidney disease initiative and the division of diabetes translation at the centers for disease control and prevention. *Am J Kidney Dis.*, 53:S121–S125 2009;
8. Moța E, Popa SG, Moța M, Mitrea A, Penescu M, Tuță L, Serafinceanu C, Hâncu N, Gârneață L, Verzan C, Lichiardopol R, Zetu C, Căpușă C, Vlăduțiu D, Guja C, Catrinoiu D, Bala C, Roman G, Radulian G, Timar R, Mihai B. Prevalence of chronic kidney disease and its association with cardio-metabolic risk factors in the adult Romanian population: the PREDATORR study. *Int Urol Nephrol.*, 47(11):1831–1838, 2015;
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3:1–150, 2013;

10. KASPER D., et al. *Harrison's principles of internal medicine.*, 19'th ed., New York, McGraw Hill Education Medical, 2015;
11. Whaley-Connell A.T., Sowers J.R., Stevens L.A., McFarlane S.I., Shlipak M.G., Norris K.C., Chen S.C., Qiu Y., Wang C., Li S., Vassalotti J.A., Collins A.J. Kidney Early Evaluation Program Investigators - CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *SO Am J Kidney Dis.*, 51(4 Suppl 2):S13, 2008;
12. Skorecki k, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, *Brenner and Rector's The Kidney 10th Ed.*, Philadelphia, W. B. Saunders & Company, 2016;
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al, 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 31:1281–1357, 2013;
14. Rienzo MDI, Grassi G, Pedotti A, and Mancia G, "Continuous vs Intermittent Blood Pressure Measurements in Estimating 24-Hour Average Blood Pressure," *Hypertension*, vol. 5, pp. 264–269, 1983;
15. Panait C.A., Popescu L., Moldovan A. O abordare din perspectivă cronobiologică a pacientului hipertensiv, *Rom J Intern Med.* Nr.4, 2015;
16. Sinha AD, Agarwal R. The complex relationship between CKD and ambulatory blood pressure patterns. *Adv Chronic Kidney Dis.* 22(2):102-7, 2015;
17. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J., Kikuya M., Ohmori K., Michimata M., et al. Prognostic significance of the nocturnal decline în blood pressure în individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*, 20(11):2183–9, 2002;
18. . Dubielski, M. Zamojski, B. Wiechecki, O. Mozenska, M. Petelczyc, and D. A. Kosior, The current state of knowledge about the dipping and non-dipping hypertension, *Nadcisnienie Tetnicze* , vol. 20, no. 2, pp. 33–43, 2016;
19. Fagard RH, Dipping pattern of nocturnal blood pressure în patients with hypertension., *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, vol. 7, pp. 599–605, 2009;
20. Biaggioni I, Circadian clocks, autonomic rhythms, and blood pressure dipping. *Hypertension*, 52(5):797-8, 2008;
21. Dobroiu MV, Tensiunea arterială în timpul testului de efort la pacienții hipertensivi controlați terapeutic. Teză de doctorat UMFCD, București, 2018;

22. Mojón A., Ayala D.E., Piñeiro L., Otero A., Crespo J.J., Moyá A., Bóveda J., Pérez de Lis J., Fernández J.R., Hermida R.C., et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int.* Mar; 30(1-2): 145–158, 2013;
23. Agarwal R., Peixoto A.J., Santos S.F., Zoccali C. Out-of-office blood pressure monitoring in chronic kidney disease. *Blood Press Monit.*, 14 (1): 2-11, 2009;
24. Townsend R.R., Bakris G.L., Sullivan D.J., Forman J.P. Increased pulse pressure. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>, accessed 02.02.2016;
25. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D., et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*, 100:354, 1999;
26. Muntner P., Anderson A., Charleston J., et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*, 55:441, 2010;
27. Arulkumaran N., Diwakar R., Tahir Z., et al. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol*, 23:189, 2010;
28. Bakris G.L., Weir M.R., Shanifar S., et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med*; 163:1555, 2003;
29. Tanaka M., Babazono T., Takeda M., Iwamoto Y. Pulse pressure and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res*; 29:345, 2006;
30. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, Litalien J, Lemetayer P. Long-term decline in renal function is linked to initial pulse pressure in the essential hypertensive. *J Hypertens.*; 27: 1303–1308, 2009;
31. Weir M.R., Townsend R.R., Fink J.C., et al. Hemodynamic correlates of proteinuria in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*; 6:2403, 2011;
32. Kim J.K., Ju Y.S., Moon S.J., et al. High pulse pressure and metabolic syndrome are associated with proteinuria in young adult women. *BMC Nephrol*, 14:45, 2013;
33. Pedrinelli R., Dell'Omo G., Penno G., Bandinelli S., Bertini A., Di Bello V., Mariani M. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension*. Jan;35(1 Pt 1):48-54, 2000;

34. Muxfeldt E.S., Fiszman R., Castelpoggi C.H. and Salles G.F. Ambulatory Arterial Stiffness Index or Pulse Pressure: Which Correlates Better with Arterial Stiffness in Resistant Hypertension? *Hypertension Research* 31, 607–613, 2008;
35. Acampa M., Guideri F., Di Donato I., et al. Arterial Stiffness in Patients with Deep and Lobar Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke.*, 16(3):184-188, 2014;
36. Dolan E., L. Thijs, Y. Li et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin outcome study,” *Hypertension*, vol. 47, no. 3, pp. 365–370, 2006;
37. Hansen T. W., Staessen J. A. Torp-Pedersen C. B, Rasmussen S., Li Y, Dolan E, Thijs L, Wang Ji-G, O'Brien E, Ibsen H, Jeppesen J, Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population. *J. Hypertension*: Nov., Vol. 24 - Issue 11, 2247–2253, 2008;
38. Gismondi RA, Neves MF, Oigman W, Bregman R. Ambulatory arterial stiffness index is higher in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Int J Hypertens*; 2012:178078, 2012;
39. Mule G., Cottone S., Cusimano P. et al. Inverse relationship between ambulatory arterial stiffness index and glomerular filtration rate in arterial hypertension. *Am J Hypertens*, 1, 21: 35–40, 2008;
40. Ratto E., Leoncini G., Viazzi F. et al. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *Journal of Hypertension*, vol. 24, no. 10, pp. 2033–2038, 2006;
41. Verbeke F. H., Agharazii M., Boutouyrie P., Pannier B., Guerin A. P., and London G. M. Local shear stress and brachial artery functions in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 18, no. 2, 621–628, 2007;
42. Guerin A. P., Pannier B., Metivier F., Marchaisand S. J., and London G. M. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, vol. 17, no. 6, pp. 635–641, 2008;
43. Iimuro S, Imai E, Watanabe T, Nitta K, Akizawa T, Matsuo S, Makino H, Ohashi Y, Hishida A. Hyperbaric area index calculated from ABPM elucidates the condition of CKD patients: the CKD-JAC study. *Clin Exp Nephrol.* 19(1):114-24, 2015;
44. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapisetta C, Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens.*; 20: 154–161, 2007;

45. Dolan E, O'Brien E, Blood pressure variability: clarity for clinical practice. *Hypertension*, 56: 179–181, 2010;
46. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama Study. *Hypertension*, 52: 1045–1050, 2008;
47. Viazzi F, Bonino B, Mirijello A, Fioretto P, Giorda C, Ceriello A, Guida P, Russo GT, De Cosmo S, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Long-term blood pressure variability and development of chronic kidney disease in type 2 diabetes, *J Hypertens*. Apr; 37(4):805-813, 2019;
48. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, et al. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Care*, 36: S312–S324, 2013;
49. Sarafidis P.A., Ruilope L.M., Loutradis C., Gorostidi M., de la Sierra A., de la Cruz J.J., Vinyoles E., Divisón-Garrote J.A., Segura J., Banegas J.R., Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage: a cross-sectional analysis of 16546 hypertensive patients. *J Hypertens*. May; 36(5):1076-1085, 2018;
50. Wilson PWF, Cannon CP, Givens J, Downey BC, Overview of established risk factors for cardiovascular disease, Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>, accessed on 07.07.2019;
51. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 15:218–223, 2000;
52. Ferrannini E., Cushman W.C. Diabetes and hypertension: The bad companions. *Lancet*, 380:601–610, 2012;
53. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Solda P, Calciati A, Ferrari MR, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation*, 86: 1443–52, 1992;
54. Mokhtar RH, Ayob A, Mohd Noor N. Blood pressure variability in patients with diabetes mellitus. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.*; 18:344–8, 2010;
55. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension.*; 47(1):45–50, 2006;

56. Tudor MN, Martinez M, Mitrea A, Moța E, Is Non Dipping Hypertension Associated with Dyslipidemia, Type 2 Diabetes or Chronic Kidney Disease? *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 20(3): 331-337, 2013;
57. Sezer S, Karakan S, Çolak T, Haberal M. Nocturnal nondipping hypertension is related to dyslipidemia and increased renal resistivity index în renal transplant patients. *Transplant Proc* 43: 530-532, 2011;
58. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al: Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 303:423–429, 2010;
59. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al: Microalbuminuria is common, also în a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 249:519–526, 2001;
60. Konno S, Hozawa A, Miura Y, Ito S, Munakata M: High-normal diastolic blood pressure is a risk for development of microalbuminuria în the general population: The Watari study. *J Hypertens* 31: 798–804, 2013;
61. Karadag B, Ozyigit T, Serindag Z, Ilhan A, Ozben B. Blood pressure profile is associated with microalbuminuria and retinopathy în hypertensive nondiabetic patients. *Wien Klin Wochenschr.* Mar;130(5-6):204-210, 2018,
62. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Agudo-Conde C, Gómez-Sánchez M, Rodríguez-Sánchez E, García-Ortiz L; Vascorisk group. Ambulatory arterial stiffness indices and target organ damage in hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* Jan 27;12:1, 2012;
63. Wang Y, Hu Y, Li Y, Li H, Chu S, Zhu D, Gao P. Association of renal function with the ambulatory arterial stiffness index and pulse pressure în hypertensive patients. *Hypertens Res.* Feb;35(2):201-6, 2012;
64. Cirillo M, Stellato D, Laurenzi M, Panarelli W, Zanchetti A, De Santo NG, The GUBBIO Study Collaborative Research Group, Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with microalbuminuria. *Kidney Int.*, 58(3):1211-8, 2000;
65. Williams JL. The total nonprotein nitrogen constituents of the blood în arterial hypertension. *Arch Intern Med.*, 27: 748–754, 1921;
66. Wallace SL. Gout and hypertension. *Arthritis Rheum.*, 18: S721–723, 1975;
67. Ahbap E, Sakaci T, Kara E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, Sevinc M, Akgol C, Hasbal B, Isleem M, et al. Serum uric acid levels and inflammatory markers with respect to dipping

- status: A retrospective analysis of hypertensive patients with or without chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens*. 38:555–563, 2016;
68. Kao MP, Ang DS, Pall A, et al: Oxidative stress în renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. *J Hum Hypertens* 24:1–8, 2010;
69. Erikssen G., Liestøl K., Bjørnholt J. V., Stormorken H., Thaulow E., and Erikssen J. 2000. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur. Heart J.* 21: 1614–1620, 2000;
70. Natali A, L'Abbate A, Ferrannini E. Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *Eur Heart J.*, 24(7):639–648, 2003;
71. Gillum RF, Mussolino ME, Makuc DM. Erythrocyte sedimentation rate and coronary heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(3):353–361
72. Andresdottir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H, Gudnason V. Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease în men and women the Reykjavik Study. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):844–851;
73. Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U, Pai ND, Pai AU. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vasc Health Risk Manag.*;9:125-33, 2013;
74. Guh JY. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. *Nephrology* (Carlton); 15(Suppl 2):53–6, 210;
75. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 42(5), 1050–1065, 2003;

Anexa 1: Lucrări rezultate din cercetarea doctorală

Articole publicate in extenso ca prim autor în reviste CNCSIS B+:

1. **Mincă A.**, Comşa M., Manea M.M., Tanasescu M.D., Dragoş D., Penescu M. N., Ionescu D. The particularities of ABPM parameters in hypertensive patients with non-dialysis CKD, *RMJ*, Vol. LXIV, Nr. 4, 2017; <https://rmj.com.ro/rmj-vol-lxiv-nr-4-an-2017/>
2. **Mincă A.**, Tanasescu M.D., Balcangiu-Stroescu A.E., Diaconescu A., Timofte D., Ciprian B., Raducu L., Dragoş D., Ionescu D., Penescu M. N., Corelaţia dintre presiunea pulsului (valoarea medie pe 24 ore) şi BCR la pacienţii hipertensivi. *RMJ*, Vol. LXVI, Nr. 2, 2019, <https://rmj.com.ro/>.