

e-journal CVM
електронско списание за
кардиоваскуларна медицина





Одговорен уредник Проф. д-р Маријан Бошевски

Уреднички одбор

**Проф. д-р Елизабета Србиновска Костовска, Проф.д-р Љубица
Георгијевска Исмаил, Проф. д-р Сашко Кедев, Проф. д-р Силвана Јованова,
Проф. д-р Анастасија Стојшиќ, Проф. д-р Васил Трајков**

Издавачки одбор

Науч.Сор.д-р Ирена Митевска, Проф. д-р Јорго Костов

Технички уредник

Д-р Ристе Секулоски

**Издава Македонско здружение по кардиологија, Водњанска 17 Скопје
marijan.boshevski@medf.ukim.edu.mk, contact@mscardiology.org.mk**





Содржина

Воведно 3

Ревиијални прикази 4

Оригинални трудови и случаи 8

Art is medicine / Medicine is art 21



Воведно

Почитувани колеги,

На крајот на шестомесечието ви го најавувам шестиот број на Електронското списание за кардиоваскуларна медицина посветен е на најважните новини, студии и известувања за новите препораки кои беа прикажани на последните конгреси. И тоа оној на Европската асоцијација за Срцев Ритам како и за Акутната Кардиоваскуларна грижа, за кои се погрижиа Ас. Др Јане Талески и Др.Ана Челикиќ. Во продолжение е оригинален труд, за чиешто објавување ве охрабруваме и понатаму. Овие три месеци беа одбележани и со Европскиот конгрес за срцева слабост, Европскиот конгрес за Перкутани интервенции (ЕуроПЦР), како и Светскиот конгрес по тромбоза каде наши членови имаа активно учество.

Воедно го најавуваме 7. Македонски кардиолошки конгрес, кој ќе се одржи од 5 до 8.10. оваа година во Охрид и ќе има карактер на меѓународен. На страната на здружението е отворена платформа за пријавување на вашите апстракти.

Проф. д-р Маријан Бошевски, FESC



Ревизијално

Европскиот конгрес посветен на срцевите аритмии, оваа година се одржа од 16-18 април, во Барселона, Шпанија. Конгресот преку “on-site” и “on-line” програмите ја одбележа 20та годишнина од основањето на Европското здружение за срце и ритам “EHRA”.

Фокусот на конгресот беше насочен кон новите клинички истражувања кои пробудија голем интерес кај мене но и кај присутните слушатели, истражувања кои се надевам ќе придонесат кон промени на постоечките Европски препораки. Пред да започнам со овај краток преглед на новите презентирани истражувања, би сакал особено да ја споменам клиничката студијата, која ги претстави позитивните резултатите поврзани со сигурноста на високо-напонските полначи за електрични возила кај пациентите со имплантирани електронски уреди.

Нови техники на аблација на атријална фибрилација (АФ)

Иновативен аблативен пристап составен од три чекори, кои вклучуваат инфузија со етанол во вената на “Marshall”, кој се покажа дека ја зголемува ефикасноста на аблацијата кај пациентите со перзистентна атријална фибрилација, споредено само со изолацијата на пулмоналните вени “PVI”. Почетните резултати од првите 10 месеци од истражувањето беа претставени во “late breaking science” - сесијата, преку позитивни очекувања за слобода од АФ при 12 месечениот период на следење.

Основата на катетер аблацијата на АФ претставува комплетна изолација на пулмоналните вени. Но, само 50-60% од пациентите остануваат во синус ритам во период од 2 години после аблацијата. Погolem број на аблативни стратегии, не овозможија подобрување на овие резултати и супериорност пред основната класична техника на аблација - “PVI”.

“Marshall-Plan” – аблативната стратегија вклучува 1) “PVI”; 2) инфузија на етанол во вената на “Marshall”; и 3) и сет на линеарни аблативни линии со цел да се блокираат трите главни анатомски спојки “isthmus” поврзани со активноста на пулмоналните вени (“dome, mitral, and cavo-tricuspid isthmus”). Оваа нова техника се фокусира на анатомските цели кои се поврзани со активацијата и/или одржувањето на АФ. Инстражувачите на оваа студија претходно покажаа не-рандомизирани позитивни резултати на оваа нова аблативна техника.

Студија е проспективна, рандомизирана со паралелни групи. Истата вклучува 120 пациенти со симптоматска перзистентна АФ, со средна возраст на испитаниците од 67г. од кои 18% се жени. Примарната цел била повторување на АФ или атријална тахикардија која опстојува подолго од 30 секунди во тек на период од 12 месеци (вклучувајќи го и 3 месечниот “blinking” период) после првата аблативна процедура.

Главниот истражувач “Nicolas Derval, MD, of the University Hospital of Bordeaux, France” потенцира дека после 10 месеци период на следење успешноста била сигнификантно подобра “Marshall-Plan group” (87%), споредено со “PVI only group” (70%). Притоа додаде дека резултатите се сеуште само прелиминарни и ја истакна потребата од мултицентрична студија.



• Препораки за физиолошки пејсинг (conduction system pacing – CSP)

На “EHRA Conduction System Pacing Summit”, ден пред конгресот, беа претставени препораките за поставување и употреба на физиолошки пејсинг, истите беа дискутирани на конгресот.

Според “Naran Burri”, професор на универзитетската болница во Женева, Швајцарија, и прв автор на препораките, околу 1.4 милиони пациенти во светот ќе добијат пејсмејкер во тек на 2023г. Околу половина од нив би можеле да имаат бенефит од физиолошкиот пејсинг.

Класичниот пејсинг, со помош на електрична струја активира една точка во комората, наместо симултано целото срце, што доведува до некордирани контракции на различни делови од срцето. Ова води кон околу 1/5 од пациентите да добијат срцева слабост. Професорот "Naran Burri" објаснува дека кај физиолошкиот пејсинг електродата се поставува директно на локации на срцевиот интринзичен спроводен систем, што овозможува симултана контракција на срцевиот мускул.

Физиолошкиот пејсинг (CSP) беше наведено дека може да им помогне на пациентите со срцева слабост и блок на левата гранка на Хис (ЛБББ), каде моментален третман е срцевата ресинхронизациона терапија (CRT). Во продолжение беше нагласено дека иако терапијата е револуционерна не делува кај сите пациенти и бара покомплексен систем и техника за имплантација. Консензус документот кој беше презентираан, опишува техника за имплантација на два типови на пејсинг: Хис пејсинг и ЛББ-пејсинг (лева гранка на Хис), именувани според местото на поставување на физиолошкиот пејсинг систем.

“CSP” полека навлегува во секојдневната клиничка практика, и гледано од ограничените клинички податоци, оваа терапија има светла иднина, наведе во предавањето, професорот "Naran Burri". Во продолжение, додаде дека е клучно лекарите да прифатат стандардизиран пристап со цел да се овозможи сигурна и ефективна имплантација на истиот.

Наша клиника за Кардиологија беше претставена преку клиничкото истражување на тема “Effects of CRT on atrial and ventricular arrhythmias in patients with HF”, презентираано на 16.04, во сесијата за срцева ресинхронизациона терапија.

“EHRA Europace” – преставува секогаш одлична можност за аритмолозите од Европа и Светот да разменат искуства, резултати и секако да остварат нови комуникации. Да ги споделат успехите но и неуспехите на тимовите/центрите каде работат. На крај би додал дека “Europace EHRA”, е конгрес кој секој амбициозен и посветен аритмолог треба да го посети и активно да учествува преку презентирање на работата на тимот/центарот каде работи и истражува.

Ас д-р Јане Талески



Ревијални прикази

Почетокот на пролетта овој пат го означи повторното враќање на on-site ACVC конгресот кој годинава го посетивме заедно со асс. д-р Груева, асс. д-р Бојовски и асс. д-р Петковски! После 2 годишна пауза 1000 медицински работници од целиот свет се собраа во Марсеј каде се прикажуваа најновите откритија и достигнувања на полето на акутната кардиоваскуларна нега. Настанот собра бројни големи имиња во Кардиологијата кои во текот на трите дена одржаа одлични сесии и интерактивни панелни дискусии со особен фокус на акутна срцева слабост, третман на кардиоген шок и примена механичка циркулаторна поддршка. Од страна пак на фармацевтските компании, фокусот беше ставен на инвазивен третман на белодробна тромбоемболија. И покрај напредокот на терапевтските модалитети, прогнозата на акутна срцева слабост е сеуште лоша и брои од 7% морталитет кај хоспитализираните пациенти според последните податоци од Европскиот регистар за срцева слабост (European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT)). Иницијално, во текот на првиот ден, низ повеќе клинички случаи беа прикажани бројните етиологии кои предизвикуваат акутна срцева слабост. Особено беше потенцирана улогата и важноста на POCUS (point of care ultrasound) во интензивната нега во диференцијалната дијагноза. Освен тоа, беа прикажани и улогата на ехото на белите дробови и реналниот доплер во следење и титрирање на диуретската терапија при деконгестија. Фокусот понатаму беше ставен на кардиоген шок како најлоша форма на акутна срцева слабост. Беше дискутирана неопходноста од инвазивен хемодинамски мониторинг при дијагноза, третман и титрирање на терапија кај овие пациенти, со еден заеднички заклучок – Not indicated complicated, односно со потенцирање на добра проценка при индикација на оваа процедура. Следуваа интерактивни сесии за фармаколошки третман на кардиоген шок, поточно на тема инотропи и нивната улога во подобрување на морбидитетот и морталитетот, базирана на опсервациони мултицентрични студии и регистри, во исчекување на резултатите од CAPITAL DOREMI-2 студијата која е во 4та фаза и чии резултати се очекуваат 2025г - “Inotrope Versus Placebo Therapy for Cardiogenic Shock”. Предавањата беа добро осмислени со цел да се претстави вечната и сеуште нерешената дилема во однос на нивниот бенефит во намалување на морбидитетот и морталитетот, па така за секој од лековите еден од предавачите ги прикажуваше студиите и доказите кои ја поддржуваат примената на инотропите, додека пак другиот искажуваше причини против. Во текот на следните денови фокусот беше ставен на немедикаментозниот третман на акутната срцева слабост и кардиоген шок, поточно употребата на механичката циркулаторна поддршка – кога, како и зошто. Голема поддршка беше дадена за краткотрајната употреба на перкутаните уреди за вентрикуларна поддршка потенцирајќи дека, за разлика од инотропите, со нивна употреба значително се намалува стресот и кислородната побарувачка на миокардот во услови на акутна срцева слабост и кардиоген шок.

Дополнително, прикажана беше и нивната улога во услови на високо ризични перкутани процедури, со особено позитивни резултати кај пациентите со акутен миокарден инфаркт на предниот ѕид. Тука особен осврт се даде на употребата на Импелата како уред за привремена левовентрикуларна поддршка и нејзината предност над интра-аортната балон пумпа.



Ревијални прикази

На полето на уредите, фармацевтските компании овој пат особено се посветија на белодробната тромбоемболија. Дури и со примената на фибринолитичката терапија кај хемодинамски нестабилните пациенти, дел од нив не реагираат соодветно на истата. Уште побројна е групата на пациенти кои имаат контраиндикација за примена на фибринолиза. Низ повеќето штандови беа прикажани разни типови на сетови и катетри за тромбواسпирација комбинирани со радиофреквентна терапија (INARI и INDIGO system)

кои ја наоѓаат својата примена кај оваа популација на пациенти.

И за крај, од особена чест и задоволство ми беше прикажам случај кој го работевме заедно со д-р Груева на тема “Cocaine induced Stanford A acute aortic dissection mimicking acute inferior myocardial infarction” кој беше дел од сесијата на клинички случаи на тема Акутен коронарен синдром.

Др. Ана Челикиќ



7TH MACEDONIAN CONGRESS of CARDIOLOGY

05 - 08 October, 2023
Ohrid, North Macedonia
Hotel Complex Metropol
www.msccardiology.org.mk



National Society of Cardiology of N. Macedonia



ESC
European Society of Cardiology





ЛИПИДЕН МАРКЕР АПОЛИПОПРОТЕИН Б КАКО ПРЕДИКТОР ЗА КОРОНАРНАТА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ КАЈ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ПАЦИЕНТИ СО И БЕЗ ДИЈАБЕТИЧНА НЕФРОПАТИЈА

Др. Вера Пеншовска Николова, ЈЗУ Здравствен Дом Скопје

Коронарната артериска болест (КАБ) е водечка причина за морталитет и морбидитет кај пациенти со Дијабетес мелитус тип2 (ДМт2). Аполипопротеин Б е липиден биомаркер кој корелира со атеросклероза и е фактор за кардиоваскуларни настани. Дијабетичната нефропатија е хронична компликација на ДМ која води до терминален стадиум на хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ) и е силно асоцирана со присуство на КАБ.

Целта на оваа студија е да се утврди асоцираност на липидниот маркер Аполипопротеин Б со присуството на КАБ кај пациенти со и без дијабетична нефропатија, асоцираност на овој маркер со времетраењето на КАБ и со други параметри како гломеруларната филтрациска стапка (ГФР), ХБА1Ц, протеинуријата, времетраењето на дијабетесот, возраста, полот, пушењето, хипертензијата итн.

Материјали и методи: Оваа проспективна, кохортна, опсервациска студија обработува 150 пациенти со Дијабетес мелитус од 30 до 86 годишна возраст во период од 12 месеци. Пациентите се поделени во 2 групи од кои првата е група со дијабетична нефропатија, а втората е група на пациенти со дијабет, а без нефропатија. Испитаниците беа повикувани за лабораториски иследувања секои 3 месеци во првата година. Се следеше промената на Аполипопротеин Б. Статистичката анализа на податоците се вршеше со помош на Student-t тестот за споредба на нумеричките параметри кај двете групи; со χ^2 тестот за споредба на номиналните параметри кај двете групи; one –way ANOVA тестот за споредба на повеќе од две групи; Roc (Receiver Operating Characteristic) криви; линеарна регресиона анализа; Пеарсон -ов коефициент на корелација; и Cox регресивна анализа.

Резултатите го покажаа следното: Кај пациентите со дијабетична нефропатија беше утврден зголемен број на коронарни збиднувања во групата со покачени вредности на испитуваниот биомаркер. Покачениот иследуван биомаркер беше асоциран со времетраењето на КАБ во двете групи на испитаници. Постоеше значајна корелација и асоцираност на покачениот липиден биомаркер со некои од параметрите - glomerular filtration rate(GFR), HBA1C, proteinuria, времетраење на дијабетот, возраста, полот, пушењето, хипертензија итн., поодделно во двете групи.

Заклучок: липидниот биомаркер Аполипопротеин Б е значајно сензитивен и специфичен за да послужи како предиктор на КАБ во популација со тип 2 дијабетес.

Клучни зборови: Коронарна артериска болест; Дијабет мелитус; аполипопротеини; нефропатија; предиктори; квалитет на животот;



Вовед

Коронарната артериска болест (КАБ) е водечка причина за смртост е и кај болните од Дијабетес мелитус (1). Дијабет мелитус е еден од главните ризик фактори за КАБ (ААС). Според најновите податоци на Меѓународната Федерација за дијабетес (IDF) бројот на болни од Дијабетес изнесува 463 милиони т. е. 9,3 % од светската популација на возраст од 20 до 79 години. (2) Според податоците од регистерот на Министерство за Здравство на Р. Македонија, бројот на лица со Дијабет мелитус изнесува 185 600, со преваленца од 10,3 % која е нешто поголема од светската (9,3%).(3,4) Дијабетичната нефропатија е хронична микроваскуларна компликација на ДМ која води до терминален стадиум на хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ) и е силно асоцирана со присуство на КАБ.

Една од дијагностичките методи за проценка на КАБ е лабораториска анализа на крвта во која спаѓаат: липиден статус, срцеви маркери, микроалбуминурија и коагулационен статус. Во липидниот статус спрема препораките на ESC (Европското здружение по кардиологија) и EAS (Европското здружение за атеросклероза) од 2019 год. според препораките од 2019 (класа 1, ниво на доказ C) Аполипопротеин Б е ставен во препораките и е препорачан за проценка на ризик кај пациенти во главно со: високи нивоа на триглицериди, дијабетес мелитус, обезност, метаболен синдром или многу ниски ЛДЛ нивоа.(5)

АпоБ -100 е главна протеинска компонента на VLDL, LDL. Кодирани е од генот ApoB. Присуството на протеинот е неопходно за врзување на партикулата за ЛДЛ рецепторот. АпоБ -100 се синтетизира во хепарот и е единствен кој не се пренесува од еден на друг липопротеин.(6)

Неговите референтни вредности се од 0,7 до 1,3g/l. Нивото на АпоБ е повисоко кај мажи и има тенденција да се зголемува со возраста. (7) Аполипопротеин Б заедно со Аполипопротеин А1, се користи за проценка на ризик од развој на КВБ посебно кај лица со лична или семејна историја на срцеви заболувања и / или абнормални нивоа на липиди, особено триглицериди. Аполипопротеин Б се користи за следење на лица кои се на третман за висок холестерол. Исто така тој е и предиктор за цереброваскуларни и кардијални компликации.(8) Резултатите од одредени студии покажаа дека аполипропротеинот Б (АпоБ), аполипротеинот А1 (АпоА1) и односот АпоВ / АпоА1 се подобри во предвидувањето на КВБ и смртноста во споредба со вкупниот холестерол, HDL и LDL. (9,10)

Целта на оваа студија е да се утврди асоцираност на липидниот маркер Аполипопротеин Б со присуството на КАБ кај пациенти со и без дијабетична нефропатија, асоцираност на овој маркер со времетраењето на КАБ и со други параметри како гломеруларната филтрациска стапка (ГФР), ХБА1Ц, протеинуријата, времетраењето на дијабетесот, возраста, полот, пушењето, хипертензијата итн. Исто така целта на студијата е да се одредат евентуално Cut-off вредности на липидниот биомаркер аполипопротеин Б кои би биле значајно сензитивни и специфични за да послужат како предиктори на КАБ.



Материјал и методи:

Оваа проспективна, кохортна, опсервациска, пресечна студија се изведуваше во Центар за Дијабет-Поликлиника Јане Сандански при ЈЗУ Здравствен Дом Скопје во соработка со Институт за Кардиоваскуларни заболувања и Институт за Клиничка Биохемија при Клинички Центар Скопје во текот на една година. Обработени се вкупно 150 пациенти со ДМт2 на возраст од 30 до 86 години од двата пола, од кои подгрупа на 75 пациенти со дијабетична нефропатија и подгрупа на 75 пациенти без дијабетична нефропатија. Испитаниците беа повикани за лабораториски и останати иследувања секои 3 месеци во првата година.

- Селекцијата на пациентите беше направена според примена на инклузиони и ексклузиони критериуми за вклучување и исклучување од студијата.
- Се следеше промената на нивото и корелацијата помеѓу зголемените вредности на липидниот биомаркер Аполипопротеин Б со предиктибилноста за КАБ.
- Сите пациенти со новооткриени покачени вредности на липидниот маркер Аполипопротеин Б беа испратени на додатни иследувања за коронарна артериска болест.
- КАБ беше дефинирана како симптоматска со докажан позитивен КСТ, МПС или коронарна ангиографија.
- Двете главни групи пациенти со и без дијабетична нефропатија понатаму беа поделени на две подгрупи во зависност од присутна или отсутна КАБ.

Резултати

Двете групи пациенти имаа сигнификантно различни вредности на липидниот маркер АроВ ($p=0.00025$), и истите беа значајно повисоки во групата со ДН. Медијалните вредности на АроВ изнесуваа 1.5 g/l во групата со ДН, 1.3 g/l во групата без ДН. Просечните вредности изнесуваа 2.80 ± 10.7 g/l во групата со ДН, 1.31 ± 0.4 g/l во групата без ДН. (Табела 5.10) Во групата со ДН сигнификантно почесто од групата без ДН беа измерени и покачени вредности на АроВ, односно вредности повисоки од 1.3 g/l (60% vs 36%, $p=0.0033$). (табела 1)



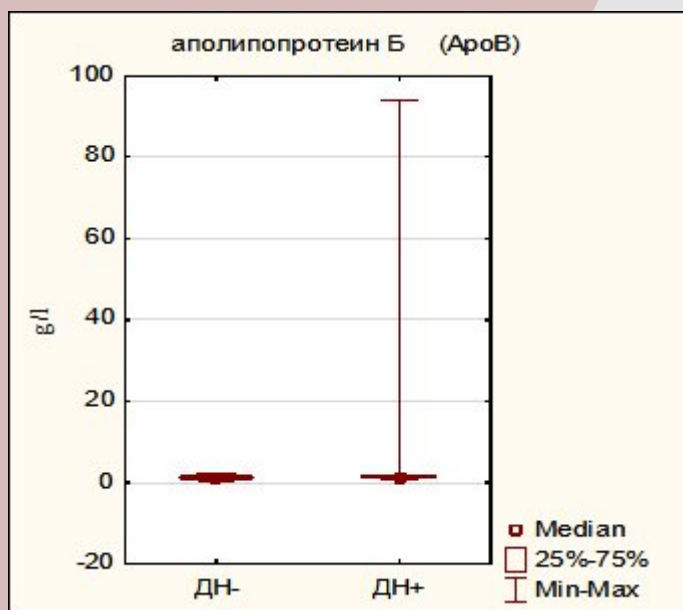
Оригинални трудови и случаи

Табела 1. Статистички разлики помеѓу двете групи во однос на липопротеинскиот маркер

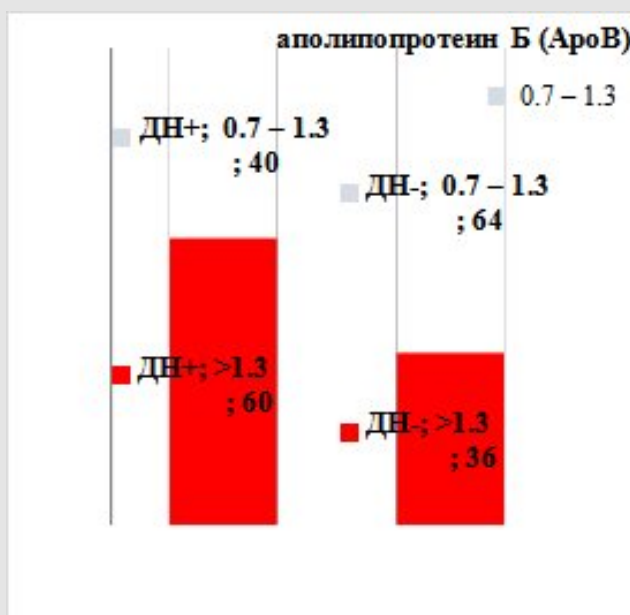
варијабла	ДМ тип 2		p-level	
	n	ДН+		ДН-
аполипопротеин Б (АроВ) (g/l)				
mean \pm SD		2.80 \pm 10.7	1.31 \pm 0.4	Z=3.7
median (IQR)		1.5 (1.2 – 1.9)	1.3 (1.08 – 1.5)	***p=0.00025
0.7 – 1.3 n (%)	78	30 (40)	48 (64)	X ² =8.65
>1.3 n (%)	72	45 (60)	27 (36)	**p=0.0033

Z(Mann-Whitney U Test); X²(Chi-square test)
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001

Графикон 2. Медијана на вредности на АпоБ во групите со и без ДН



Графикон 3. Дистрибуција на вредности на АпоБ во групите со и без ДН



Во дијабетичната група со нефропатија, липидниот маркер аполипопротеин В сигнификантно негативно корелираше со мокрачна киселина ($R = -0.246$, $p = 0.033$), сигнификантно позитивно корелираше со ароА1 ($R = 0.568$, $p < 0.0001$), сигнификантно позитивно корелираше со ProBNPNT ($R = 0.448$, $p = 0.0000561$), и сигнификантно негативно корелираше со протеинуријата ($R = -0.239$, $p = 0.038$).

Параметрите кои во униваријантната анализа се покажаа како сигнификантно асоцирани со АроВ (со сигнификантност од $p < 0.05$) беа вклучени во Мултиваријантен регресионен модел. Мултиваријантната регресиона анализа како сигнификантни предиктори за АроВ кај пациентите со ДМ тип2 и нефропатија ги потврди: серумскиот креатинин ($p = 0.048$), протеинуријата ($p = 0.034$) и односот ароВ/аро-А1 ($p < 0.0001$)



Оригинални трудови и случаи

Табела 2. Линеарна регресиона анализа за предиктори за ароВ /група ДН+
Adjusted R square = 0.671

	Униваријантна				Мултиваријантна			
	B	p	95% CI for Exp (B)		B	p	95% CI for Exp (B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
возраст	-0.006	0.117	-0.013	0.002				
пол(реф.мажи) жени	-0.008	0.892	-0.120	0.104				
врем.тра.дијабет	0.003	0.570	-0.008	0.015				
време КАВ	-0.013	0.197	-0.032	0.007				
гликемија	0.009	0.407	-0.013	0.031				
hba1c	0.017	0.365	-0.020	0.053				
инсулин								
уреа -0.002	0.551	-0.007	0.004					
креатинин	0.001	*0.018	0.000	0.001	-0.019	*0.048	-0.03	-0.001
ацидум	-2.51E6	0.993	-0.001	0.001				
коф.								
атеросклероза	-0.004	0.890	-0.066	0.057				
холестерол	-0.015	0.574	-0.067	0.037				
триглицериди	-0.052	0.097	-0.114	0.010				
ast	-0.001	0.770	-0.007	0.008				
alt	0.001	0.717	-0.005	0.007				
hdl	0.005	0.862	-0.056	0.066				
ldl	-0.033	0.326	-0.098	0.033				
lp	0.001	0.558	-0.003	0.005				
амилаза	0.000	0.924	-0.003	0.003				
липаза	-0.002	0.261	-0.005	0.001				
протеинурија	-0.046	*0.046	-0.091	-0.001	-0.025	*0.034	-0.049	-0.002
цк	0.000	0.647	-0.001	0.002				
лдх	-0.001	0.381	-0.002	0.001				
BMI	0.002	0.782	-0.012	0.016				
GFR	-0.001	0.498	-0.003	0.002				
црп	-0.003	0.560	-0.014	0.007				
притисок	-0.095	0.114	-0.214	0.024				
КАВ 0.053	0.423	-0.079	0.186					
ТраpоВ								
trBNPT	0.184	0.322	-0.184	0.552				
пушач	0.112	0.063	-0.006	0.229				
ароВ/аро-А1	0.784	***0.000	0.659	0.910	0.023	***0.000	0.020	0.026

зависна варијабла АроВ

*p<0.05;***p<0.0001



Во дијабетичната група без нефропатија, липидниот маркер аполипопротеин В сигнификантно негативно корелираше со АСТ и ЛДХ ($R = -0.276, p = 0.016$; $R = -0.261, p = 0.024$, соодветно), односно, АроВ се зголемуваше со намалување на вредностите на ензимите АСТ и ЛДХ, и обратното. Во оваа група беше регистрирана сигнификантна позитивна корелација меѓу АроВ и ГФР ($R = 0.236, p = 0.041$), односно, со зголемување на гломеруларната филтрациона рата се зголемуваше и АроВ, и обратното

Параметрите кои во униваријантната анализа се покажаа како сигнификантно асоцирани со АроВ (со сигнификантност од $p < 0.05$) беа вклучени во Мултиваријантен регресионен модел.

Мултиваријантната регресиона анализа како сигнификантни предиктори за АроВ кај пациентите со ДМ тип2 без нефропатија ги потврди сите варијабли кои во униваријантната анализа беа сигнификантно асоцирани со овој маркер : АЛТ ($p = 0.042$), ГФР ($p = 0.042$), ГФР ($p = 0.049$), присуство на КАБ ($p = 0.007$) и односот ароВ/аро-А1 ($p < 0.0001$)



Оригинални трудови и случаи

Табела 3. Линеарна регресиона анализа за предиктори за ароВ /група ДН-
Adjusted R square = 0.369

	Униваријантна				Мултиваријантна			
	B	p	95% CI for Exp (B)		B	p	95% CI for Exp (B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
возраст	-0.002	0.231	-0.004	0.001				
пол(реф.мажи) жени	-0.018	0.524	-0.074	0.038				
врем.тра.дијабет	0.001	0.681	-0.003	0.005				
време КАВ	-0.004	0.645	-0.021	0.013				
гликиемија	3.85E5	0.994	-0.011	0.011				
hba1c	0.014	0.255	-0.010	0.038				
инсулин	-0.001	0.458	-0.003	0.001				
уреа 0.006	0.271	-0.005	0.018					
креатинин	-0.001	0.146	-0.003	0.000				
ацидум	-3.71E5	0.759	0.000	0.000				
коф.								
атеросклероза	0.020	0.095	-0.004	0.044				
холестерол	0.001	0.915	-0.026	0.029				
триглицериди	0.002	0.913	-0.037	0.042				
ast	-0.001	0.099	-0.002	0.000				
alt	-0.002	*0.045	-0.005	0.000	-0.002	*0.042	-0.004	0.000
hdl	0.030	0.307	-0.028	0.087				
ldl	-0.008	0.592	-0.039	0.022				
lp	0.000	0.322	0.000	0.001				
амилаза	-0.001	0.069	-0.002	0.000				
липаза	0.000	0.341	0.000	0.001				
протеинурија	-0.014	0.571	-0.063	0.035				
цк	9.08E5	0.528	0.000	0.000				
лдх	0.000	0.156	-0.001	0.000				
BMI	0.001	0.870	-0.008	0.010				
GFR	0.001	**0.007	0.000	0.002	0.001	*0.049	0.000	0.002
црп	0.006	0.203	-0.003	0.015				
притисок	0.039	0.202	-0.021	0.100				
КАБ	0.070	*0.014	0.014	0.126	0.069	**0.007	0.020	0.119
trароА	-0.001	0.984	-0.140	0.137				
trBNPT	0.070	0.241	-0.048	0.187				
пушач	0.036	0.206	-0.020	0.092				
trароВароА	0.261	***0.000	0.159	0.363	0.254	***0.000	0.155	0.352000

зависна варијабла АроВ

*p<0.05;**p<0.01;***p<0.0001



Табела 4. Поделба на групите со и без ДН според присуство на КАБ

КАБ	дијабетична нефропатија			p value
	N	без n (%)	со n (%)	
да	46	29 (38.67)	17 (22.67) X ² =4.51	*p=0.034
не	104	46 (61.33)	58 (77.33)	

X² (Pearson Chi-square)

*p<0.05

За остварување на целите на истражувањето, двете глави групи, пациенти со и без дијабетична нефропатија понатаму беа поделени на две подгрупи во зависност од присутна или отсутна коронарна артериска болест. (табела бр. 4). Во оваа кохорта на пациенти кај 30.7%(45) пациенти беше дијагностицирана коронарна артериска болест (КАБ).

За p<0.0001 се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во липидниот маркер АроВ меѓу 4-те подгрупи. Пациентите со ДН без КАБ имаа сигнификантно повисоки вредности од пациентите без ДН и без КАБ. Покачени вредности на АроВ, повисоки од 1.3 g/l, сигнификантно почесто беа регистрирани кај пациентите без ДН со КАБ наспроти пациентите без ДН и без КАБ (51.72% vs 26.09%, p=0.024 (слика 5.33 и 5.34)

Табела 5. Анализа на липидниот маркер (АроВ) меѓу четирите подгрупи

варијабла	групи ДМ				
	n	ДН- КАБ-	ДН- КАБ+	ДН+ КАБ-	ДН+ КАБ+
аполипопротеин Б (АроВ) (g/l)					
mean ±SD		1.23 ± 0.4	1.43 ± 0.3	3.10 ± 12.15	1.78 ± 0.2
median (IQR)		1.22 (1.03 – 1.4)	1.4 (1.2 – 1.6)	1.39 (1.2 – 1.8)	1.88 (1.8 – 1.9)
p-level		H=25.43 ***p=0.0000 бp=0.008, вp=0.0000, дp=0.032, гp=0.044			
0.7 – 1.3 n (%)	78	34 (73.91)	14 (48.28)	28 (48.28)	2 (11.76)
>1.3 n (%)	72	12 (26.09)	15 (51.72)	30 (51.72)	15 (88.24)
p-level	ap=0.024, бp=0.0008, вp=0.0000097, дp=0.012, гp=0.0069				

H (Kruskal-Wallis test) , X²(Chi-square test)

ap(ДН- КАБ- vs ДН- КАБ+); бp(ДН- КАБ- vs ДН+ КАБ-); вp(ДН- КАБ- vs ДН+ КАБ+);
 дp(ДН- КАБ+ vs ДН+ КАБ-); др(ДН- КАБ+ vs ДН+ КАБ+); гp(ДН+ КАБ- vs ДН+ КАБ+);

Липидниот маркер АроВ имаше сигнификантно повисоки вредности кај пациентите со КАБ, споредено со пациентите без КАБ ($p=0.0065$). Пациентите со КАБ сигнификантно почесто од пациентите без КАБ имаа покачени вредности на АроВ (65.22% vs 40.38%; $p= 0.0049$). (слика 5.45б и 5.45в)

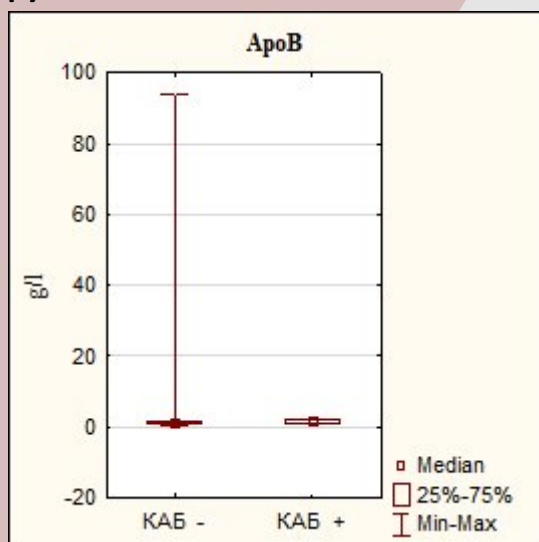
Табела 6. Анализа на вредности на липидниот маркер АроВ меѓу иследуваните четири подгрупи

варијабла	n	КАБ+	КАБ-	p-level
АроВ (g/l)				
mean \pm SD		2.28 \pm 9.1	1.56 \pm 0.3	Z=2.72 **p=0.0065
median (IQR)		1.6 (1.3 – 1.89)	1.3 (1.1 – 1.6)	
0.7 – 1.3 n(%)	78	16 (34.78)	62 (59.62)	X ² =7.88 **p=0.0049
>1.3 n(%)	72	30 (65.22)	42 (40.38)	
>125 n(%)	84	42 (91.3)	42 (40.38)	

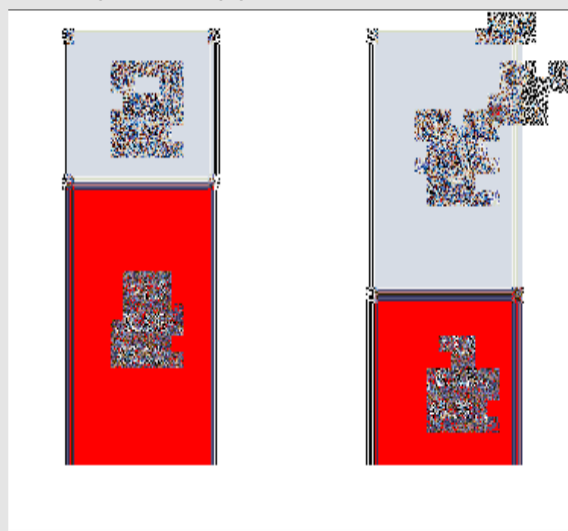
X² (Pearson Chi-square), Z(Mann-Whitney U Test)

p<0.01, *p<0.0001

Графикон 3. Медијана на АроВ во Групите со и без КАБ



Графикон 4. Дистрибуција на вредности на АроВ во групите со и без КАБ



Во истражувањето беше користена ROC анализата за да се одреди дискриминаторската способност на АроВ, како маркер односно тест за детекција на КАБ.

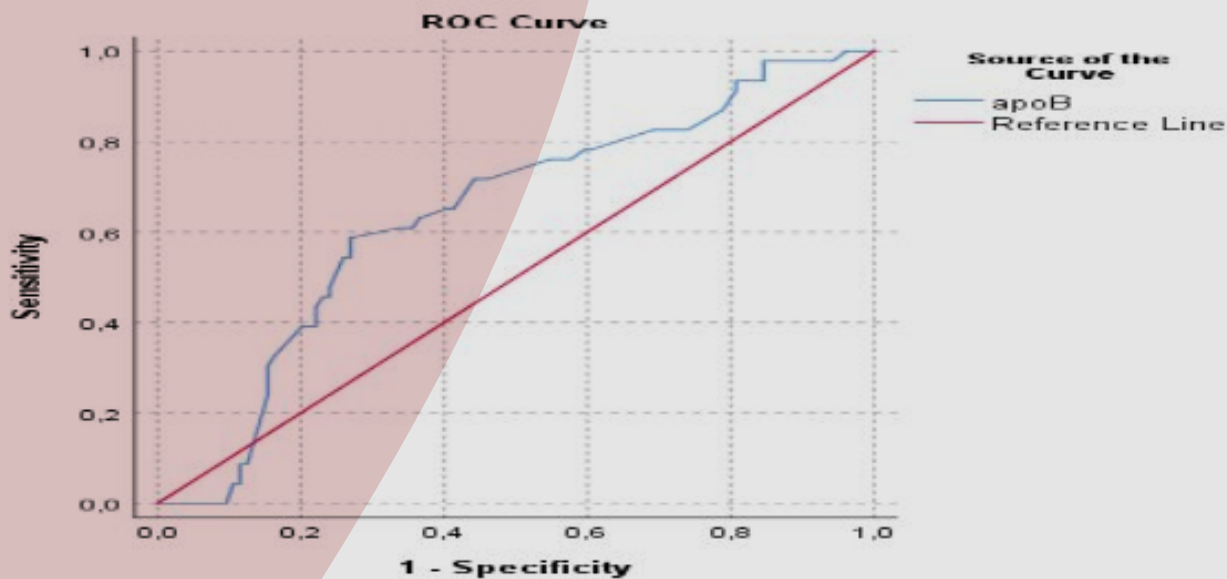
Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за липидниот маркер АроВ има вредност од 0.6405 (AUC=0.640, CI 95% 0.545-0.734), што укажува дека овој маркер е доволно дискриминаторен во разграничување на пациенти со и без КАБ. (табела бр.7)

Најдобрата гранична вредност (cut off) за АроВ, од која почнува детекција на пациенти со КАБ за оваа кохорта на пациенти е 1.405g/l, со сензитивност од 63%, специфичност од 63.5%.(графикон 5)



Табела 7. Анализа за одредување дискриминаторска способност на Apo-B за детекција на КАБ

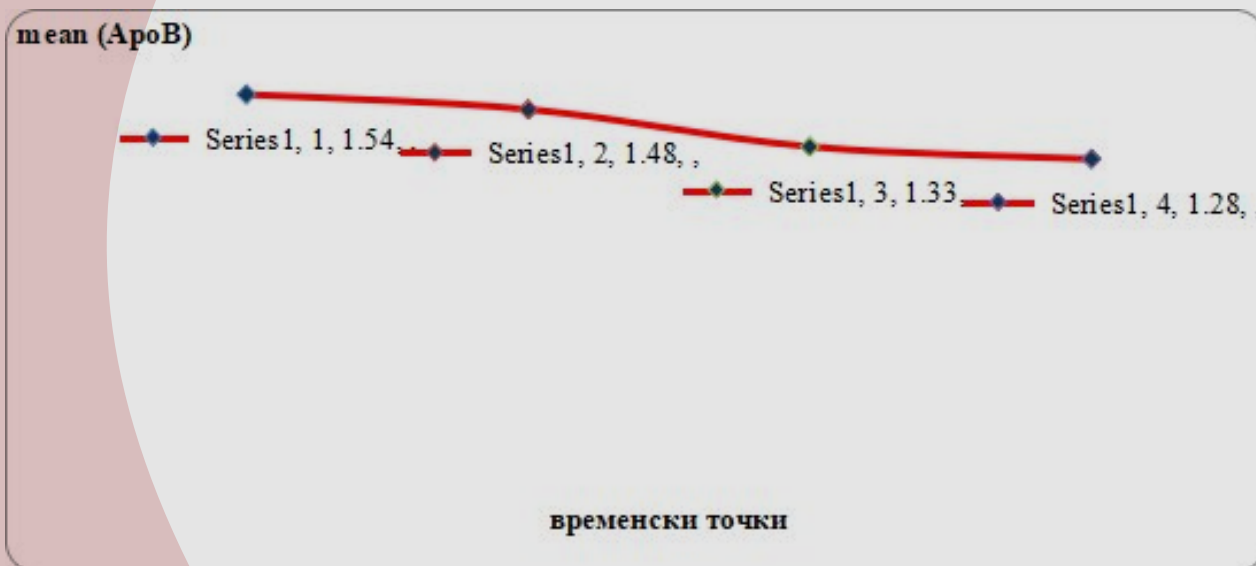
варијабла	AUC	Std. Errora	Asymptotic Sig.b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ApoB	0.640	0.048	0.006	0.545	0.734



Графикон 5. ROC крива за ApoB во детекција на КАБ

Вредностите на ApoB беа покачени кај 63.83% пациенти, 59.57% пациенти, 34.04% пациенти и 27.66% пациенти, соодветно во анализираните временски точки. По 3 месеци од терапијата со статини и антикоагуланти беше регистрирано сигнификантно намалување на пациенти со покачен ApoB, споредено со пред почеток на терапија (MnNemar=9.5 p=0.002).

Графикон 6. Линиски дијаграм за вредностите на ApoB во групата со КАБ третирана со статини и антикоагуланти





* Како секундарна цел се докажа дека при изборот на тераписките употреби на антилипемии (статици) и антикоагуланти (ацетилсалицилна киселина), се подобрува, намалува и нормализира нивото на покачените вредности на срцевите и липидните биомаркери што беше докажано при следењето низ кварталите (4) во текот на едногодишната студија.

* Во анализираниот временски период беше регистрирана значајна разлика во вредностите на маркерите Apo-A1, ApoB и NT-proBNP ($p=0.00014$, $p=0.017$, $p<0,0001$ соодветно за разликата на вредностите на Apo-A1, ApoB и NT-proBNP. Пациентите со КАБ по веќе 3 месеци од терапијата со статици и антикоагуланти имаа сигнификантно пониски вредности за Apo-A1, ApoB и NT-proBNP, споредено со базичните вредности, измерени пред почеток на терапијата со статици и антикоагуланти ($p=0.01$, $p=0.00073$, $p<0,0001$ соодветно за разликата во вредностите на Apo-A1, ApoB и NT-proBNP).

Дискусија

Сигнификантноста на аполипопротеин Б (АпоБ) кај повозрасни пациенти како предиктивен фактор за срцеви и цереброваскуларни компликации. (8)

И во нашата студија докажавме дека липидниот маркер ApoB имаше сигнификантно повисоки вредности кај пациентите со КАБ, споредено со пациентите без КАБ ($p=0.0065$).

Постои корелација меѓу нивото на Apo B и дијабетичните микроваскуларни компликации и тоа нефропатија и ретинопатија. Студијата опфати 56 дијабетични пациенти и тоа 36 мажи и 20 жени со дијабет тип 1 и 2, кои беа избрани рандом. Беа иследувани нивоата на серумскиот creatinine, estimated glomerular filtration rate, urine albumin/ creatinine ratio (A/C ratio), и нивоата на Apo B. Резултатите покажаа сигнификантно повисока корелација помеѓу Apo B нивоата и микроваскуларните компликации. Висока сигнификантна корелација беше детектирана помеѓу степенот на ретинопатија и Apo B нивото. Конечно сигнификантна позитивна корелација беше детектирана кај присуството и на двете нефропатија и ретинопатија отколку кај тие пациенти кои имаа отсуство и на двете компликации. Ова укажува на можната употреба на Apo B како сензитивен маркер за присуство на дијабетични компликации. (11)

И во нашата студија АпоБ корелираше со дијабетичните микроваскуларни и макроваскуларни компликации и тоа што се однесува до микроваскуларните компликации во групата со дијабетична нефропатија беа поголеми вредностите на АпоБ, а што се однесува до макроваскуларните компликации докажавме дека липидниот маркер ApoB имаше сигнификантно повисоки вредности кај пациентите со КАБ, споредено со пациентите без КАБ ($p=0.0065$). Пациентите со КАБ сигнификантно почесто од пациентите без КАБ имаа покачени вредности на ApoB (65.22% vs 40.38%; $p= 0.0049$).

Во шведската AMORIS (Apolipoprotein-related MOrtality RiSk) кохортна студија, 137,100 мажи и жени на 25–84 годишна возраст беа следени 17.8 години. ApoB, apoA-1, и apoB/apoA-1 ratio беа следени. Беше анализирана асоцијацијата меѓу ApoB и apoA-1 со развојот на MACEs (non-fatal MI, stroke, и cardiovascular [CV] mortality). Мажи и жени од сите возрасти се следени со декади и 22,473 индивидуи имаа MACE. Покачени нивоа на apoB и apoB/apoA-1 ratio беа асоцирани со ризик од MACE кај мажи и жени во сите возрасти. Индивидуите со највисоки нивоа на apoB/apoA-1 ratio имаа CV настани отприлика неколку години порано од тие со понизок ratio. Повисоки apoB/apoA-1 ratio во случаите на MACE versus контролите беа видени 20 години пред настаните. Едноставни cut вредности треба да се земат во предвид во идните кардиоваскуларни водичи. (13)



И во нашата студија покачени вредности на АроВ, повисоки од 1.3 g/l, сигнификантно почесто беа регистрирани кај пациентите без ДН со КАБ наспроти пациентите без ДН и без КАБ (51.72% vs 26.09%, $p=0.024$). Најдобрата гранична вредност (cut off) за АроВ, од која почнува детекција на пациенти со КАБ за оваа кохорта на пациенти е 1.405g/l, со сензитивност од 63%, специфичност од 63.5%.

Една попречна (cross-sectional) студија ја следеше асоцијацијата помеѓу нивото на Ароliporoprotein В (Аро-В) и нефропатијата. резултатите од студијава докажаа позитивна корелација помеѓу Аро-В и ХБИ стадиумите. (14). Исто и нашата студија ја проследи асоцијацијата помеѓу нивото на Апо Б и групите со и без дијабетичната нефропатија. Двете групи пациенти имаа сигнификантно различни вредности на липидниот маркер АроВ ($p=0.00025$), и истите беа значајно повисоки во групата со ДН каде ГФР е помало од 60мл/мин. присуство на КАБ ($p=0.007$) Во групата со ДН сигнификантно почесто од групата без ДН беа измерени и покачени вредности на АроВ, односно вредности повисоки од 1.3 g/l (60% vs 36%, $p=0.0033$).

Заклучоци

Пациентите со Дијабетична нефропатија имаа повисоки вредности на гликоза, HbA1c %, деградациони продукти, коефициент на атеросклероза, холестерол, триглицери, ХДЛ, ЛДЛ, АСТ, липиден маркер Аро-А1, липиден маркер Аро В. Мултиваријантната регресиона анализа како сигнификантни предиктори за АроВ кај пациентите со ДМ тип2 и нефропатија ги потврди: серумскиот креатинин, протеинуријата и односот ароВ/аро-А1.

Мултиваријантната регресиона анализа како сигнификантни предиктори за АроВ кај пациентите со ДМ тип2 без нефропатија ги потврди сите варијабли кои во униваријантната анализа беа сигнификантно асоцирани со овој маркер : АЛТ, ГФР, присуство на КАБ и односот ароВ/аро-А1. Пациентите со ДН и КАБ имаа сигнификантно повисоки вредности на АроВ од пациентите без ДН и без КАБ, од пациентите без ДН со КАБ, и од пациентите со ДН без КАБ. Липидниот маркер АроВ имаше сигнификантно повисоки вредности кај пациентите со КАБ, споредено со пациентите без КАБ.

Резултатите укажаа дека предиктивноста на биомаркерот АпоБ за КАБ е голема и значајна со тоа што одредувањето на Cut off вредностите на срцевите и липидните маркери (или некој од нив) се значајно сензитивни и специфични и можат да послужат како предиктори за КАБ.



Литература

1. Kasper D.L, Hauser S.L, Fauci A.S. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill 2015.str 2286
2. Guideline of ADA (American Diabetes Association). Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care 2019;42(1):S1-S193. DOI:10.2337/dc19-S007
3. Богоев М. Diabetes Mellitus: етиопатогеназа, микроваскуларни компликации и Терапија. ЗД-Проект Студио. Скопје. 2003
4. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology, Elsevier Saunders: 12 th ed, 2011.
5. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
6. Lenindxer, Dejvid L.Nelson, Majkl M. Koks Principi na biohemija, 5-to izdanie, 2011.
7. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma Lipoproteins: apolipoprotein structure and function. J Lipid Res. 1984;25:1277-1294
8. Massimo Motta , Ettore Bennati, Elisabeth Cardillo, Laura Ferlito, Michela Passamonte, Mariano . The significance of apolipoprotein-B (Apo-B) in the elderly as a predictive factor of Cardio-cerebrovascular complications, 2009; 49 (1):162-4.
9. Min Lu, Qun Lu, Yong Zhang, and Gang Tian . ApoB/apoA1 is an effective predictor of Coronary heart disease risk in overweight and obesity. J Biomed Res. 2011 Jul; 25(4): 266–273.
10. Liting Pan , Guoping Lu, Zhenyue Chen et al. Combined use of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and non-high-density lipoprotein cholesterol before routine Clinical lipid measurement in predicting coronary heart disease. 2014 Aug; 25(5):433-8
11. Jin Ook Chung, MD, PhDa , Seon-Young Park, MD, PhDb , Dong Hyeok Cho, MD, PhDa , Dong Jin Chung, MD, PhDa , Min Young Chung, MD, PhDa, Associations between serum apolipoproteins, urinary albumin excretion rate, estimated glomerular filtration rate, and diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes , Medicine (2019) 98:20
12. Wen-bo Zhaoa , Lin Zhub, Tohty Rahmanc. Increased serum concentration of apolipoprotein B is associated with an increased risk of reaching renal replacement therapy in patients with diabetic kidney disease.Renal failure 2020(42):1,323-8
13. Göran Walldius ,Ulf de Faire,Lars Alfredsson,Karin Leander,Peter Westerholm, Håkan Malmström, Torbjörn Ivert, Niklas Hammar Long-term risk of a major cardiovascular event by apoB, apoA-1, and the apoB/apoA-1 ratio—Experience from the Swedish AMORIS cohort: A cohort study, Published: December 1, 2021
14. Wenbo Zhao, Junqing Li, Xiaohao Zhang, Xiaomei Zhou , Junyi Xu, Xun Liu and Zifeng Liu, Apolipoprotein B and renal function: across-sectional study from the China health and nutrition survey, Zhao et al. Lipids in Health and Disease.2020 19:110



Васил Кандински. Сенки