

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA**



TEZA DE ABILITARE

**BOALA CRONICĂ DE RINICHI
DE LA CONCEPT LA PRACTICĂ**

Prof. Dr. ADALBERT SCHILLER

**TIMIȘOARA
2016**

CUPRINS

1. Rezumat (Abstract).....	4
2. Epidemiologia globală și tranziția epidemiologică	10
2.1. Epidemiologia bolilor cronice și schimbările de paradigma.	11
2.2. Conceptul de Boală Cronică de Rinichi	13
2.3. Boala Cronică de Rinichi și riscul cardiovascular	15
2.4. Prevalența Bolii Cronice de Rinichi, dimensiune economică și socială	16
2.5. Bibliografie	17
3. Prevalența Bolii Cronice de Rinichi în România	20
3.1. Bibliografie	21
4. Prevalența Bolii Cronice de Rinichi la bolnavii cu risc cardiovascular crescut	23
4.1. Boala cardiovasculară.....	23
4.2. Boala cerebrovasculară.....	24
4.3. Diabetul zaharat	25
4.4. Bibliografie	27
5. Epidemiologia bolilor renale în România: o analiza pe 10 ani a biopsiilor renale din două centre regionale	28
5.1. Bibliografie	34
6. Relația dintre Boala Cerebrovasculară și alterarea cronică / acută a funcției renale	36
6.1. Impactul leziunii acute de rinichi asupra supraviețuirii pe scurta durată, într-o populație est Europeană cu accident vascular cerebral.....	36
6.2. Rinichiul și creierul – perspectiva renală a „Legăturilor periculoase”.....	44
6.3. Bibliografie	47
7. Markerii de risc de Boala Cardiovasculară la bolnavii cu Boala Cronică de Rinichi	51
7.1. Bibliografie	59
8. Leziunea Acută de Rinichi implicații în supraviețuirea bolnavului critic	62
8.1. Leziunea acută de rinichi în chirurgia vasculară periferică, un studiu cohorta	62
8.2. Leziunea Acută de Rinichi în chirurgia abdominală	67
8.3. Leziunea Acută de Rinichi la pacienții cu patologie hematologică malignă.....	69
8.4. Bibliografie	70
9. Studii privind calitatea terapiei și supraviețuirea bolnavilor cu Boala Cronică de Rinichi în stadiu terminal tratați prin hemodializa	72
9.1. Infecția cu virusurile hepatice B și C în populația hemodializată din trei regiuni din România.....	72
9.2. Bibliografie	79

10. Tulburările metabolismului mineral și osos asociate Bolii Cronice de Rinichi	81
10.1. Semnificația prognostică a 25-hidroxivitaminei D.....	81
10.2. Bibliografie	87
10.3. Deficitul de vitamina D la bolnavii cu BCR și diabet tratați prin hemodializa.....	89
10.4. Bibliografie	100
11. Mecanisme de progresie în Boala Cronică de Rinichi	104
11.1. Bibliografie	113
12. Evaluarea neinvazivă a proceselor de fibroză renală	115
12.1. Bibliografie	122
13. Perspective în dezvoltarea academică și de cercetare	126
13.1. Bibliografie	130

1. ABSTRACT

Senior consultant in Internal medicine (1992), Senior consultant in Nephrology (1998), PhD Dissertation defended in 1998 at The University of Medicine and Pharmacy Timișoara (title Immune Assessment of the Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections) I am Professor of Nephrology at The University of Medicine and Pharmacy Timișoara and The Past President of The Romanian Society of Nephrology and of the Balkan Society of Nephrology (BANTAO), actually Vice President of The Romanian Society of Nephrology and member in the Board of BANTAO.

I am author and coauthor of several published papers among which 118 indexed in international data bases having more than 400 citations and an h index of 10 and an i10 index of 10 (Google Scholar) and h index of 7 (Web of Science). 25 of these papers are published “in extenso” in ISI quoted international journals, 14 in non ISI quoted international journals but cited in international data bases, 26 papers published as abstracts in international ISI quoted journals, 39 papers published “in extenso” in Romanian CNCSIS B and B+ journals. I am also author/coauthor of 75 chapters in CNCSIS quoted textbooks and in 3 international textbooks Turner N, Lameire N, Goldsmith D, Winearls C, Himmelfarb J, Remuzzi G (eds). **Oxford Textbook of Clinical Nephrology, (4th Ed)** .Vol 1. author chap 86 **Chronic Tubulointerstitial Nephritis; overview pp 690-694 p.5** Oxford University Press, 2016 ISBN 978-019-870-858-2; Turner N, Lameire N, Goldsmith D, Winearls C, Himmelfarb J, Remuzzi G (eds). **Oxford Textbook of Clinical Nephrology, (4thEd)** Vol.1 coauthor chap 90 **Balkan Endemic Nephropathy** pp 714-718- p.5 Oxford University Press, 2016- ISBN 978-019-870858-2, Manisha Sahay (ed) **Diseases of Renal Parenchyma** coauthor capitol 14 **Diabetes and Renal Disease** pp 247 – 270 p. 23 Publisher: InTech ISBN 978-953-51-0245-8, I am author/coauthor of 146 papers orally presented in national and international congress and of 83 papers presented as posters. I have participated in 3 international research grants, in one national grant and I am Director of C2-PCFI- 2015/2016 a grant concerning MBD-CKD and inflammatory syndrome in CKD.

Between 1998 and 2002 essential concept changes took place in the field of Nephrology. The concept of Chronic Kidney Disease (CKD), CKD as major cardiovascular risk factor, early intervention measures for CKD prevention and measures for secondary prevention have been launched. These concept changes conditioned my teaching and research career.

Concerning the teaching concepts, the necessity to implement the CKD concept and its consequences in the general medical knowledge needed an important effort both in university teaching as well as in the post university training of the medical professionals in many specialties. Another aspect of the modern medical training, the interdisciplinary approach, was my secondary goal. Therefore I have organized an interdisciplinary national Conference with international participation, named Nephrology-Cardiology-Diabetes (**NefroCarDia**), having as main goal the interdisciplinary approach of CKD patients. This conference is at its 5th edition.

The main research directions followed by me, emerging from the changing concepts in Nephrology, generated papers published in international journals and this thesis is based on some of them:

Epidemiology of CKD in the general populations and in high cardiovascular risk patients Covic A, Schiller A, Constantinescu O, et al. **Stage 3-5 chronic kidney disease--what is the real prevalence in Romania?** *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași*. 2008 Oct-Dec;112(4):922-31, (the first two authors had equal contribution); Schiller A, Petrica L, Petrica M, et al **High Prevalence of chronic kidney disease in stroke patients is associated with poor prognosis** *Nephrol. Dial. Transplant* 2006 21 (suppl 4) SP 317 iv 119; Schiller A, Ivan V. **Chronic kidney disease in cardiovascular disease. Is there a cardiorenal syndrome?** *Nephrol. Dial. Transplant* 2006 21 (suppl 4) SP 320 iv 120; Schiller A, Munteanu M, Taranu et al. **Chronic kidney disease in diabetes mellitus in a county from western Romania** *Nephrol. Dial. Transplant* 2006 21 (suppl 4) SP 226 iv 90.

Epidemiology of primary renal diseases in the kidney biopsy registries Covic A, Schiller A, Volovat C et al Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, Petrica L, Caruntu ID, Bozdog G, Velciov S, Trandafirescu V, Bob F, Gluhovschi C **Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases”** *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 419–424 (the first two authors had equal contribution);

Effects of Chronic kidney disease and Acute kidney injury on outcome of patients with Cerebrovascular disease: Covic A, Schiller A, Mardare et al **The impact of acute kidney injury on short-term survival in an Eastern European population with stroke** *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 2228–2234) (the first two authors had equal contribution); Due to our contribution to the topic NDT invited us to write a review and it was also published in 2010: Schiller A, Covic **Kidney and brain—a renal perspective of ‘Les Liaisons Dangereuses’** *A Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1370–1373). The paper was selected among the ten most significant papers published in 2010 in NDT and a free access of one month to our paper was offered on World Kidney Day.

Effects of Acute kidney injury on outcome of critically ill patients Schiller A, Mihaescu A, Timar R et al. M **Acute kidney injury in peripheral arterial surgery patients: a cohort study** *Ren Fail*, Early Online: 1–4; Schiller A, Valceanu D, Sararu AM, et al. **Acute kidney injury (AKI) is a marker of poor prognosis in patients undergoing abdominal surgery. Preop AKI and postop AKI are they different?;** World Congress of Nephrology, Milan 2009, Abstracts on CD-ROM, AN-AMG-2009, April 2009; Schiller A., Ionita H, Olariu N., et al **Acute kidney injury in patients with hematologic malignancies** *NDT plus*, vol 1 suppl. 2 June 2008 SP085

Cardiovascular risk in CKD and risk markers Oleniuc M, Schiller A, Secara I, Onofriescu M, Hogas S, Apetrii M, Siriopol D, Covic A **Evaluation of advanced glycation end products accumulation, using skin autofluorescence, in CKD and dialysis patients”** *Int Urol Nephrol* (2012) 44:1441–1449 (the first two authors had equal contribution);

Studies concerning the complications, survival of end stage CKD patients and quality of hemodialysis treatment Schiller A, Timar R, Siriopol D, et al., **Hepatitis B and C Virus Infection in the Hemodialysis Population from Three Romanian Regions** *Nephron* 2015;129:202–208 [25]; Schiller A, Apetrii M, I, Onofriescu M, et al **Prognostic significance of 25-hydroxivitamin D entirely explained by a higher comorbidity burden: Experience**

from a South-Eastern European Dialysis Cohort *Hemodialysis International* 2014; Schiller A, Gadalean F, Schiller O, et al **Vitamin D Deficiency—Prognostic Marker or Mortality Risk Factor in End Stage Renal Disease Patients with Diabetes Mellitus Treated with Hemodialysis—A Prospective Multicenter Study** PLoS ONE 10(5):e0126586. doi:10.1371/journal.pone.0126586

Progression mechanisms in CKD Bob F, Gluhovschi G, Schiller A et al **Immunohistochemical study of tubular epithelial cells and vascular endothelial cells in glomerulonephritis.** *Renal Failure*, DOI: 10.3109/0886022X.2014.929525

Noninvasive assessment of renal fibrosis Bob F, Bota S. et al Schiller A **Kidney Shear Wave Speed Values in Subjects with and without Renal Pathology and Inter-Operator Reproducibility of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) – Preliminary Results** PLoS ONE 9(11): e113761. Doi:10.1371/ journal.pone.0113761 November 26, 2014 [46]

Most of these research directions are followed by our nephrology research group, for instance in 2016 we have published 2 papers concerning Roma population on hemodialysis (*PlosOne* May 19, 2016 [http://dx.doi.org/ 10.1371/ journal.pone.0155271](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155271)) and the predictive value of Galectin 3 and Cardiotrophin 1 in hemodialysis (*Angiology*. 2016 Jan 18. pii: 0003319715623397.).

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

Absolvent al UMF Timișoara, medic primar specialitatea medicină internă (1992), medic primar specialitatea nefrologie (1998), Profesor universitar la Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara (2016), fost Președinte al Societății Române de Nefrologie (actual vicepreședinte), și al Societății Balcanice de Nefrologie (BANTAO), (actual membru în Comitetul Director), am susținut **Teza de Doctorat în științe medicale specializarea nefrologie** cu titlul “**Evaluarea imunitară a diagnosticului și terapiei infecțiilor urinare**” la Universitatea de Medicină și Farmacie Timișoara în 1998.

Sunt autor sau coauthor la numeroase lucrări de specialitate din care 118, indexate în baze de date internaționale având peste 400 de citații și un indice h=10 și i10 index=10 (Google Scholar) indice H=7 (Web of Science). Dintre acestea 25 de articole sunt publicate „in extenso” în reviste internaționale cotate ISI, 14 în reviste internaționale necotate ISI dar citate în baze de date internaționale și 26 de lucrări sunt publicate în rezumat în reviste internaționale cotate ISI. Sunt de asemenea autor sau coautor la 39 de articole publicate in extenso în reviste din România cotate CNCSIS B sau B+; autor sau coautor la 75 de capitole din tratate de specialitate publicate în edituri CNCSIS și 3 în tratate internaționale de prestigiu: Turner N, Lameire N, Goldsmith D, Winearls C, Himmelfarb J, Remuzzi G (eds). **Oxford Textbook of Clinical Nephrology, (4th Ed)**. Vol 1. autor cap 86 **Chronic Tubulointerstitial Nephritis; overview pp 690-694 p.5** Oxford University Press, 2016 ISBN 978-019-870-858-2, Turner N, Lameire N, Goldsmith D, Winearls C, Himmelfarb J, Remuzzi G (eds). **Oxford Textbook of Clinical Nephrology, (4thEd)** Vol 1 coautor cap 90 **Balkan Endemic Nephropathy** pp 714-718- p.5 Oxford University Press, 2016- ISBN 978-019-870858-2, **Manisha Sahay (ed) Diseases of Renal Parenchyma** coautor capitol 14 **Diabetes and Renal Disease** pp 247 – 270 p. 23 Publisher: InTech ISBN 978-953-51-0245-8, Sunt autor sau coauthor la 146 de lucrări susținute oral la congrese interne sau internaționale și la 83 de lucrări prezentate poster. Am participat la 3 granturi internaționale, 1 grant național și sunt director de grant al - PIII-C2-PCFI- 2015/2016 **Modificările metabolismului fosfo-calcic și sindromul inflamator în boala cronică de rinichi**; Universitatea de Medicina și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara.

Perioada 1998-2002, în Nefrologie, a fost o perioada esențială, de transformări care au dus: la introducerea conceptului de “Boală Cronică de Rinichi” (BCR), la recunoașterea BCR ca factor major de risc cardiovascular, la elaborarea măsurilor de prevenție primară și secundară (scăderea ratei de progresie) în BCR. Această revoluție în gândirea medicală nefrologică mi-a condiționat atât cariera didactica cât și cea de cercetare

În plan didactic implementarea noilor concepte, implementarea strategiilor profilactice în BCR au necesitat și necesită încă un efort susținut atât în învățământul universitar, în învățământul postuniversitar. Un alt sop al activității mele didactice a fost pornind, de la medicina bazată pe dovezi, interdisciplinaritatea și țintele de terapie individualizată. Din acest motiv am organizat **Conferința națională (cu participare internațională) Nefrologie-Cardiologie-Diabet (NEFROCARDIA)** cu larga susținere din partea Societăților naționale

de Diabet, Cardiologie, Hipertensiune, Nefrologie, Medicină internă, Medicina familiei și UMF „V. Babeș” Timișoara care în prezent se află la a 5-a ediție.

În planul cercetării direcțiile pe care le-am abordat au fost cele prezentate pe scurt în această teză și care au finalizat prin lucrările din care cele mai importante stau la baza acestei teze.

Epidemiologia BCR în populația generală și la bolnavii cu risc cardiovascular crescut: Covic A, Schiller A, Constantinescu O, et al. **Stage 3-5 chronic kidney disease--what is the real prevalence in Romania?** *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași*, 2008 Oct-Dec;112(4):922-31, (primii doi autori cu contribuție egală); Schiller A, Petrica L, Petrica M, et al. **High Prevalence of chronic kidney disease in stroke patients is associated with poor prognosis** *Nephrol. Dial. Transplant* 2006 21 (suppl 4) SP 317 iv 119; Schiller A, Ivan V. **Chronic kidney disease in cardiovascular disease. Is there a cardiorenal syndrome?** *Nephrol. Dial. Transplant* 2006 21 (suppl 4) SP 320 iv 120; Schiller A, Munteanu M, Taranu et al. **Chronic kidney disease in diabetes melitus in a county from western Romania** *Nephrol. Dial. Transplant* 2006 21 (suppl 4) SP 226 iv 90.

Epidemiologia bolilor primar renale în registrele de biopsii renale: Covic A, Schiller A, Volovat C et al Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, Petrica L, Caruntu ID, Bozdog G, Velciov S, Trandafirescu V, Bob F, Gluhovschi C **Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases**” *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 419–424 (primii doi autori cu contribuție egală)

Efectele Bolii cronice de rinichi și Leziunii acute de rinichi asupra prognosticului bolnavilor cu Boala Cerebrovasculară: Covic A, Schiller A, Mardare et al **The impact of acute kidney injury on short-term survival in an Eastern European population with stroke** *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 2228–2234) (primii doi autori contribuție egală) (premiera). Recunoscând contribuțiile noastre la această linie de cercetare NDT a solicitat grupului nostru un review, publicat ulterior: Schiller A, Covic **Kidney and brain—a renal perspective of ‘Les Liaisons Dangereuses’** *A Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1370–1373) care a fost selectat ca unul din cele mai importante 10 articole publicate de NDT în 2010

Efectele Leziunii acute de rinichi asupra bolnavilor cu stări critice: Schiller A, Mihaescu A, Timar R et al. M **Acute kidney injury in peripheral arterial surgery patients: a cohort study** *Ren Fail*, Early Online: 1–4; Schiller A, Valceanu D, Sararu AM, et al. **Acute kidney injury (AKI) is a marker of poor prognosis in patients undergoing abdominal surgery. Preop AKI and postop AKI are they different?**; World Congress of Nephrology, Milan 2009, Abstracts on CD-ROM, AN-AMG-2009, April 2009; Schiller A., Ionita H, Olariu N., et al **Acute kidney injury in patients with hematologic malignancies** *NDT plus*, vol 1 suppl. 2 June 2008 SP085

Riscul cardiovascular în BCR și markeri de risc Oleniuc M, Schiller A, Secara I, Onofriescu M, Hogas S, Apetrii M, Siriopol D, Covic A **Evaluation of advanced glycation end products accumulation, using skin autofluorescence, in CKD and dialysis patients**” *Int Urol Nephrol* (2012) 44:1441–1449

Studii privind complicațiile și supraviețuirea bolnavilor cu BCR terminal și calitatea terapiei prin hemodializă: Schiller A, Timar R, Siriopol D, et al., **Hepatitis B and C Virus Infection in the Hemodialysis Population from Three Romanian Regions** *Nephron*

2015;129:202–208 [25]; Schiller A, Apetrii M, I, Onofriescu M, et al **Prognostic significance of 25-hydroxivitamin D entirely explained by a higher comorbidity burden: Experience from a South-Eastern European Dialysis Cohort** *Hemodialysis International* 2014; Schiller A, Gadalean F, Schiller O, et al **Vitamin D Deficiency—Prognostic Marker or Mortality Risk Factor in End Stage Renal Disease Patients with Diabetes Mellitus Treated with Hemodialysis—A Prospective Multicenter Study** *PLoS ONE* 10(5):e0126586. doi:10.1371/journal.pone.0126586

Mecanisme de progresie în BCR Bob F, Gluhovschi G, Schiller A et al **Immunohistochemical study of tubular epithelial cells and vascular endothelial cells in glomerulonephritis.** *Renal Failure*, DOI: 10.3109/0886022X.2014.929525

Evaluarea neinvazivă a proceselor de fibroză renală Bob F, Bota S. et al Schiller A **Kidney Shear Wave Speed Values in Subjects with and without Renal Pathology and Inter-Operator Reproducibility of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) – Preliminary Results** *PloS ONE* 9(11): e113761. Doi:10.1371/ journal.pone.0113761 November 26, 2014 [46]

Majoritatea acestor direcții de cercetare sunt deschise și reprezintă perspective pentru viitor spre exemplu în 2016 am publicat 2 articole privind particularitățile populației Romă cu BCR tratați prin hemodializă (*PlosOne* May 19, 2016 [http://dx.doi.org/ 10.1371/journal.pone.0155271](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155271)) și valoarea predictivă a galectinei 3 și cardiotropinei 1 la bolnavii dializați (*Angiology*. 2016 Jan 18. pii: 0003319715623397.).

2. EPIDEMIOLOGIA GLOBALĂ ȘI TRANZIȚIA EPIDEMIOLOGICĂ

Sfârșitul secolului 19 și începutul secolului 20 au adus modificări semnificative în structura populației globului. În această perioadă se face o trecere de la amenințarea majoră reprezentată de bolile infecțioase, respectiv marile epidemii, la epidemiologia bolilor cronice. Fenomenul a fost însoțit de transformări în multe domenii. În 1900 populația globului era de aproximativ 1,56 de miliarde de oameni. Acest număr era rezultatul unei creșteri lente din 1500 până în 1900, creștere atribuită ameliorării nivelului de trai, reducerii foametei și mortalității legate de foamete (1).

Sfârșitul secolului 19 este marcat de evenimente importante. Au fost identificați germenii patogeni implicați în geneza marilor epidemii (ciumă, holeră, variolă) care dealungul timpului au amenințat dezvoltarea civilizației pe Tera. Au fost identificate căile de transmitere ale acestor boli și au fost elaborate metode de prevenție (carantina, combaterea vectorilor, elemente esențiale de igienă etc). Imunizarea persoanelor sănătoase împotriva germeilor patogeni a revolutionat lupta împotriva epidemiilor. De numele lui Edward Jenner este legată imunizarea activă împotriva variolei (1796), (boală virală epidemică care afecta 60% din populația Angliei, însoțită de o mortalitate de 20%). În 1881 în onoarea lui Jenner, Louis Pasteur a propus termenul vaccinare pentru aceasta metodă de imunizare activă. De altfel Pasteur a fost cel care a elaborat vaccinurile împotriva turbării și antraxului.

Începutul secolului 20 marchează și apariția tratamentelor anti-infecțioase. În 1910 Paul Ehrlich repectiv Sahachiro Hata au demonstrat efectul antibacterian al arsfenaminei și au inaugurat cu aceiași ocazie așa-zisa eră a chimioterapiei. Denumirea comercială a arsfenaminei a fost după cum ne aducem aminte, Salvarsan. În 1932 Gerhard Domagk demonstrează pentru prima dată că prontosilul este activ împotriva infecțiilor streptococice la animalele de experiență și la oameni. La scurt timp, cercetătorii francezi au demonstrat faptul că efectele antibacteriene ale prontosilului reprezintă de fapt efectele antibacteriene ale unui grup de substanțe care poartă denumirea de sulfanilamide. În 1928 Alexander Flemming a remarcat faptul că anumite culturi de ciuperci, repectiv de peniciline inhibă creșterea unor bacterii de tipul stafilococului. După aproximativ 10 ani Howard Florey și Ernst Chain, la Universitatea Oxford, au evidențiat pentru prima oară efectele penicilinei, astfel încât în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, în anul 1944, penicilina a putut fi utilizată ca antibiotic în tratamentul plăgilor de război infectate și astfel era antibioterapiei a fost deschisă. Toate aceste noi descoperiri au permis învingerea marilor epidemii care au amenințat omenirea de la începuturile ei și au închis o era epidemiologică critică: era marilor pandemii.

În contextul unei mortalități foarte mari menținerea populației la nivelul la care el exista la începutul secolului 20 (1,56 miliarde) a fost posibil doar datorită existenței unei natalități extrem de ridicate. Odată cu înfrângerea marilor pandemii, în contextul natalității foarte ridicate, populația globului a crescut. Fenomenul a fost însoțit și de o creștere a duratei medii de viață a oamenilor, de la 40-45 de ani la 75 de ani. Deși ulterior natalitatea globală scade, sporul natural de populație (pe seama reducerii mortalității și creșterii duratei de viață)

a dus la o explozie demografică astfel ca numai în 100 de ani (secolul 20) populația globului crește la 7,29 miliarde de oameni (2015)

Fenomenele prezentate mai sus au fost însoțite de o revoluție tehnologică și economică care au dus la creșterea nivelului de viață. În plan nutrițional revoluția tehnologică este însoțită de dispariția foametei și malnutriției pe cea mai mare parte a globului. Fenomenul este însoțit de modificări fenotipice: creșterea prevalenței obezității, a diabetului zaharat și hipertensiunii arteriale în populația generală. Astfel treptat, bolile acute infecțioase sunt înlocuite de boli degenerative și din punct de vedere epidemiologic se trece în era bolilor cronice. Aceste boli cronice și epidemiologia lor pozitivă este cea care domină sfârșitul secolului 20 și începutul secolului 21.

Concomitent cu modificările descrise mai sus are loc o transformare a structurii populației. În țările dezvoltate expectanta de viață crește mult, și populația dobândește o structură îmbătrânită. Ca rezultat natalitatea este în scădere. Scăderea mortalității generale duce astfel la un nou echilibru. Se modifică concomitent și principalele cauze de mortalitate, dominante devenind mortalitatea prin boli cardiovasculare, bolile degenerative și neoplazii. În prezent, în țările evaluate cele mai importante cauze de mortalitate sunt cele legate de hipertensiunea arterială și diabetul zaharat.

Fenomenele descrise mai sus au fost recunoscute de Abdel Omran care elaborează teoria tranziției epidemiologice globale, publicată în 1971 în „Milbank Quarterly”. Conform acestei teorii populația planetei trece prin mai multe stadii (ere): un stadiu precoce – era marilor pandemii și a foametei, un stadiu timpuriu – era dispariției pandemilor, stadiul tardiv – era bolilor degenerative și a bolilor induse de oameni (2) în 1986 Olshansky SJ adaugă un al patrulea stadiu tranziției epidemiologice, stadiul postranzitional sau era bolilor degenerative întârziate și a noilor boli infecțioase (3)

2.1. EPIDEMIOLOGIA BOLILOR CRONICE SI SCHIMBARILE DE PARADIGMA

Creșterea prevalenței bolilor cronice și mai ales a bolii cardio-vasculare, creșterea mortalității prin boala cardio-vasculară a caracterizat această perioadă de început al tranziției epidemiologice moderne. Fenomenul a impus o variantă nouă de abordare a bolilor cronice, generatoare de deces în secolul 20, abordarea preventivă. Aceasta abordare s-a impus datorită faptului că pe fondul îmbătrânirii populației și a unei epidemiologii pozitive a bolii cardiovasculare numărul persoanelor care necesitau asistență medicală terțiară, extrem de costisitoare a crescut foarte mult. A devenit astfel evident faptul că prevenția bolii cronice în stadii precoce ar putea reduce semnificativ mortalitatea la o rată cost / eficacitate net favorabilă prevenției.

În 1948 la Framingham, Massachusetts în Statele Unite este pornit un studiu epidemiologic (Framingham Heart Study) care va reprezenta o piatră de hotar în cercetarea epidemiologică modernă din domeniul bolilor cardiovasculare. Sub conducerea lui Thomas Dawber, în localitatea Framingham, au fost incluși în studiu aproximativ 5209 persoane care apoi au fost urmărite longitudinal privind factorii de risc de boală cardio-vasculară. Prin

rezultatele publicate dealungul timpului (2827 studii între 1950 – 2014) FHS rămâne unul dintre primele 10 studii ca importanță din punct de vedere al epidemiologiei și al prevenției în bolile cronice cardiovasculare. Framingham Heart Study și cercetătorii din acest grup au reușit să demonstreze că riscul cardio-vascular este crescut la persoanele cu hipertensiune arterială, la cei cu valori crescute ale colesterolului, la fumatori, la obezi, la diabetici, sau la sedentari (4). FHS a reușit să demonstreze de asemenea, că reducerea riscului cardio-vascular prin combaterea activă a tensiunii arteriale, a nivelelor crescute de colesterol, prin controlul diabetului, prin combaterea inactivității fizice poate duce la o reducere a mortalității cardio-vasculare. Deși studiul a fost inițiat în anul 1948, primele rezultate au fost înregistrate aproape 45-50 de ani mai târziu, în 1990 este pentru prima dată când în Statele Unite se raportează o scădere a mortalității prin boli cardio-vasculare datorată combaterii factorilor de risc.

În abordarea bolilor cronice, respectiv a bolii cardio-vasculare s-au desprins astfel două linii. Pe de-o parte este vorba despre tratamentul din ce în ce mai tehnologizat și din ce în ce mai scump al complicațiilor bolii cardio-vasculare, cu rezultate spectaculoase pe timp scurt, dar fără beneficii pe timp lung și abordarea profilactică sau preventivă. Această abordare preventivă presupune depistarea factorilor de risc, combaterea activă a acestor factori de risc cu scopul scăderii prevalenței bolii cardiovasculare, cu scopul scăderii prevalenței complicațiilor și a mortalității legate de aceste complicații și nu în ultimul rând cu scopul scăderii costurilor asistenței medicale

Secolul 20 a fost în același timp și secolul marilor evaluări epidemiologice. Aceste evaluări epidemiologice făcute în diverse țări se datorează în speță necesității definirii dimensiunii problemelor care trebuiau rezolvate de către finanțatorii asistenței medicale în vederea asigurării unei asistențe medicale decente și echitabile. S-a putut observa astfel că prevalența factorilor majori de risc ai bolii cardiovasculare sunt în continuă creștere. Se estimează ca în anul 2000 în lume, hipertensiunea arterială este prezentă la 972 de milioane de oameni. Păstrând ratele actuale de creștere a prevalenței hipertensiunii, ne putem aștepta ca în 2025, 1,56 de miliarde de oameni să fie în evidență pentru HTA. Creșterea se pare că se va realiza diferențiat: cu 333 de milioane în țările dezvoltate și cu 639 de miliarde în țările în curs de dezvoltare. În România hipertensiunea arterială este decelabilă la peste 42% din populația generală, o prevalență mult mai mică decât cea din Germania, aproximativ 55% dintre persoane. O estimare similară a fost efectuată și pentru diabetul zaharat. Această proiecție care a fost făcută pentru 2003 și respectiv 2025 a arătat că prevalența diabetului zaharat crește cu 57% în țările Americii de Nord, 21% în Europa de vest, cu aproximativ 105% în Europa de est și în orientul apropiat, cu aproximativ 111% în țările Africii, cu aproximativ 108% în China și orientul îndepărtat. Creșterea prevalenței se va face pe seama Diabetului zaharat tip 2 (5, 6)

Datele recente ale studiului PREDATORR (Studiul Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, Dislipidemie, Hiperuricemiei și Bolii Cronice de Rinichi) susțin o prevalență a DZ în România de 11,6% cu mari diferențe între diferitele zone ale țării (Banat și Ardeal – 8,2 – 9,9%, Muntenia 13,39%, Ilfov 12,79%) (7)

Un alt fenomen caracteristic sfârșitului secolului 20 este reprezentat de creșterea prevalenței bolnavilor cu insuficiență renală cronică. O dată cu inventarea rinichiului artificial, în prima jumătate a secolului și până la utilizarea rinichiului artificial ca terapie pentru insuficiență renală cronică terminală a trecut o perioadă relativ lungă de timp. După aceea, din anul 1990 până în 2010 prevalența bolnavilor care beneficiază de tratament prin

hemodializa s-a dublat practic la fiecare decadă (8) În România, aceste date arată și mai dramatic. Dacă în 1991 se tratau 424 de bolnavi prin hemodializă cronică, în anul 1996 1164 de bolnavi, în 2003 4200 de bolnavi, în 2010 8800 de bolnavi, iar în prezent numărul peste 10.000 de bolnavi. În ultimii ani prevalența bolnavilor dializați crește cu peste 7%/an. (RRR) O alternativă la hemodializa cronică o reprezintă dializa peritoneală continuă ambulatorie. Această metodă deși oferă mult mai multă independență pacienților, nu a reușit să se impună ca metodă de terapie în România. Dacă tratăm prin dializă peritoneală 20 de bolnavi în 1996, 952 de bolnavi în 2003 și aproximativ 1200 de bolnavi în 2010, în prezent sub 1000 de bolnavi cu IRC beneficiază de această terapie (9) Transplantul renal, ca metodă de terapie a insuficienței renale cronice terminale, nu reprezintă în prezent o opțiune aplicabilă la cea mai mare parte a bolnavilor. Se pare că numărul bolnavilor transplantați, în viață, în România variază undeva între 1000 și 1500 de bolnavi.

Costurile epurării extra-renale (a dializei peritoneale, a hemodializei respectiv a transplantului renal) sunt extrem de mari. În Statele Unite, spre exemplu (10) în 2010, dintr-o populație de 311 milioane de oameni, 0,22% erau tratați printr-un mijloc de epurare extrarenală. Costurile anuale ale terapiei au fost evaluate la 28,29 de miliarde de dolari. (10). În 2001 Fresenius Medical Care face o evaluare în toate centrele din lume și descoperă că cinci țări (Japonia, SUA, Germania, Brazilia și Italia), acoperind sub 12% din populația globului, dializează peste 58% din totalul persoanelor tratate prin hemodializă în lume. Următoarele 10 țări reprezentând aproximativ 29% din populația lumii, acoperă 21% din totalul bolnavilor dializați din lume. Practic, dacă este să însumăm cele două date, 15 țări reprezentând 41% din populația lumii dializează 79% din totalul persoanelor dializate (11). Fenomenul a făcut ca experții în nefrologie să susțină ideea că epurarea extra-renală este atât de scumpă încât există o probabilitate minimă ca populația lumii să beneficieze de avantajul utilizării ei pe scară largă.

Înafara faptului că este extrem de costisitor, tratamentul prin hemodializă nu oferă decât avantaje pasagere. Acest avantaj este reprezentat de menținerea în viață a bolnavului pe perioadă relativ scurtă de timp (care desigur că variază de la țară la țară). Spre exemplu, în România expectanța medie de viață a bolnavului hemodializat este de 7,5 ani. Se consideră practic că riscul de mortalitate al unei persoane între 25 și 34 de ani care face tratament prin hemodializă cronică este similar cu riscul de mortalitate a unei persoane fără insuficiență renală cronică terminală, dar având o vârstă între 84 și 85 de ani (12). Iată de ce hemodializa nu poate fi privită ca o soluție finală de terapie. Din acest motiv, exact ca în boala cardiovasculară, s-a impus o schimbare a paradigmei. Este vorba despre prevenția insuficienței renale cronice terminale. Ideea a dus la dezvoltarea unui nou concept în medicină, concept care se maturizează la sfârșitul secolului 20 dar care a fost lansat la începutul secolului 21, (2002), conceptul de boală cronică de rinichi.

2.2. CONCEPTUL DE BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI

Ideea de la care s-a plecat pentru elaborarea acestui concept este că asupra rinichilor acționează în timp o serie de factori agresori, considerați factori de risc. Acești factori de risc sunt reprezentați (conform KDOQI) de diabet zaharat, hipertensiune arterială, neoplazii,

infecții sistemice, vârsta, boli autoimune, istoric familial de afecțiuni renale, obstrucții ale căilor urinare, insuficiența renală acută, reducerea masei renale, medicamente, greutate mică la naștere, venit / educație deficitare, factori rasiali (13). Factorii de risc, în timp, pot genera leziuni. Leziunile renale, indiferent de etiologie, respectiv indiferent de localizare (glomerulară sau tubulară), vor duce la pierderi de proteine respectiv albumină în urină. Din acest motiv proteinuria și albuminuria pot fi utilizate ca și markeri de leziune renală, iar dacă persistența acestei leziuni renale depășește 3 luni, atunci putem vorbi despre leziuni renale cronice. Depistare a leziunilor renale cronice în populația generală devine posibilă prin determinarea inițial calitativă și ulterior, la nevoie, cantitativă a albuminuriei respectiv a proteinuriei, teste ieftine și ușor de efectuat.

Datele existente în literatură sugerează ideea ca depistarea precoce a factorilor de risc modificabili și combaterea lor activă reduce probabilitatea dezvoltării leziunilor renale cronice, fenomenul reprezentând o abordare profilactică esențială în reducerea prevalenței BCR și a costurilor legate de ea (13)

Leziunile renale cronice sunt progresive și în timp ele scad numărul nefronilor funcționali fapt care duce în timp la scăderea funcției renale. Măsura în care funcția renală este redusă, rata de reducere a funcției renale, evaluată în dinamică dă informații pe de o parte despre prognosticul bolnavului în mod individual, iar pe plan populațional definește și stadiul evolutiv în care se găsește bolnavul în continuumul BCR. Evaluarea funcției renale este de asemenea aplicabilă unor grupuri populaționale mari, deci este simplu de efectuat și accesibil financiar atât sistemului de finanțare cât și pacientului. Estimarea ratei filtrării glomerulare pornind de la creatinina ser utilizând formule de estimare reprezintă o metodă corespunzătoare în prezent. Formulele de estimare au evoluat în ultimul deceniu și au fost validate în cursul unor studii populaționale largi. (14, 15). În prezent pentru adulți sunt utilizate formulele MDRD 4 și CKD-Epi.

Aceste evaluări ale funcției permit și efectuarea unei clasificări stadiale a continuumului BCR atât pe plan individual cât și în planul grupurilor mari de populații. Pe plan individual, nivelul de funcție renală la care se găsește persoana investigată precum și rata de degradare în timp a RFG oferă informații importante privind prognosticul de supraviețuire a bolnavului iar informațiile obținute din grupuri mari de populație permit finanțatorilor sistemului medical proiecții despre costurile generale ale asistenței medicale și investițiile necesare în domeniul asistenței medicale nefrologice pentru un viitor mediu și îndepărtat.

În baza celor prezentate mai sus BCR se definește ca modificări de structură sau funcție renală care persistă > 3 luni, cu implicații asupra stării de sănătate a pacienților (KDIGO). Definiția operațională o regăsim în ghidurile KDOQI 2002: Leziune renală persistentă > 3 luni evidențiată prin morfologie, sau markeri de leziune (albuminurie, proteinurie, sediment patologic sau imagistică) sau scăderea persistentă (>3luni) a RFG sub 60ml/min/1,73m^2 . Severitatea BCR se clasifică în funcție de RFG iar riscul de progresie a bolii în funcție de RFG și albuminurie (cu cât RFG este mai mic și cu cât albuminuria este mai mare cu atât riscul de progresie a BCR este mai mare).

Ar fi de menționat faptul că, dacă RFG estimată este mai mică de 60ml/min/1,73m^2 atunci mecanismele renale compensatorii de funcție vor genera un cost biologic reprezentat de degradarea în continuare a funcțiilor renale chiar în contextul în care leziunile renale inițiale, indiferent de etiologia lor, au fost complet inactivate. În plan practic, cele prezentate mai sus

susțin ideea că din momentul în care pragul amintit mai sus a fost atins, evoluția bolnavului spre pierderea completă a funcției renale este inevitabilă. (13). Rata de degradare a funcției renale este dependentă de o serie de factori favorizanți ai progresiei: nivelul și severitatea proteinuriei (albuminuriei), hipoalbuminemia, hipertensiunea arterială, gradul controlului glicemic, fumatul, dislipidemia, anemia, rasa, sexul, vârsta, și nivelul funcției renale la luarea în evidență a bolnavilor. Devine astfel evident că prognosticul individual al unei persoane cu BCR este dependent de precocitatea depistării BCR și de controlul factorilor de progresie reversibili iar în plan populațional tratamentul factorilor de progresie condiționează necesarul de cheltuieli efectuate de sistem pentru scăderea ratei progresiei BCR dar și necesarul de mijloace și cheltuieli pentru epurare extrarenală într-un viitor previzibil. (16).

Grupurile de lucru KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) al NKF (National Kidney Foundation) și KDIGO (Kidney Disease, Improving Global Outcome) au recomandat utilizarea termenului Chronic Kidney Disease, preluat apoi de Societatea Română de Nefrologie sub numele Boală Cronică de Rinichi. Utilizarea acestui termen a fost preferat întrucât vorbim despre o problemă care vizează atât publicul larg, indiferent de cultură, cât și finanțatorii de asistență medicală (de alte specialități decât medicina) iar problema necesită o înțelegere egală a tuturor participanților. Termenul universal acceptat de toate aceste categorii este mai degrabă – rinichi – decât – renal –, motiv pentru care a și fost acceptat și implementat atât în SUA cât și în România.

2.3. BOALA CRONICĂ DE RINICHI ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR

Boala cardio-vasculară și boala cronică de rinichi prezintă numeroși factori de risc comuni: hipertensiune arterială, vârsta, diabet zaharat, obezitate, fumat, sedentarism (17). HTA și DZ sunt cele mai prevalente. De remarcat că la bolnavii cu BCR prevalența factorilor de risc clasici de BCR este semnificativ mai mare decât în populația generală și crește pe măsura reducerii funcției renale). În stadiile avansate ale BCR prevalența HTA depășește 80%, prevalența DZ 38% și aproape toți bolnavii cu BCR dezvoltă dislipidemie și cu profil aterogen similar DZ2. (18) În afara factorilor de risc clasici bolnavii cu BCR dezvoltă noi factori de risc cardiovascular: scăderea RFG, albuminurie, exces de activare a sistemului renina angiotensina aldosteron, tulburări ale metabolismului mineral și osos, anemie, hiperhomocisteinemie, etc (13). Se consideră din acest motiv că BCR este factor de risc major cardiovascular. De altfel JNC 7 încă din 2003 include elementele de definiție ale BCR (albuminuria și scăderea RFG sub 60ml/min/1,73m²) în factorii majori de risc cardiovascular. Studiul NHANES II demonstrează că mortalitatea de toate cauzele, mortalitatea de cauze cardiovasculare și prin insuficiență cardiacă congestivă crește semnificativ pe măsura creșterii albuminuriei (19). În studiile investigând populația generală (ARIC, CHS, FHS și Offspring) RFG sub 60ml/min/1,73m² este însoțită de creșterea prevalenței evenimentelor cardiovasculare și cerebrovasculare de aproape 3 ori (20), iar în populația cu risc cardiovascular crescut rata evenimentelor cardiovasculare și cerebrovasculare majore crește de 2-3 ori (21).

În cursul evoluției bolii cronice de rinichi complicațiile cardio-vasculare apar din ce în ce mai frecvent, astfel încât principala cauză de mortalitate a bolnavilor renali sunt complicațiile cardio-vasculare. În 2004 Keith publica un studiu semnificativ în contextul celor prezentate mai sus. 27000 de bolnavi cu BCR stadiile 2, 3 și 4 au fost urmăriți 5 ani atât din punctul de vedere al progresiei BCR cât și din punctul de vedere al evenimentelor cardiovasculare. Mortalitatea cardiovasculară a fost de 19,5% pentru bolnavii în stadiul 2, 24,3% pentru bolnavii din stadiul 3 și 45,7% pentru bolnavii din stadiul 4 al BCR pe când progresia la BCR terminal care necesita epurare extrarenală a fost 1,1%, 1,3% și respectiv 19,9%. (22). În prezent recunoaștem faptul că bolnavii dializați sunt fericiți supraviețuitori a unor complicații cardiovasculare din cursul evoluției BCR.

În momentul în care boala cronică de rinichi este depistată în fazele inițiale se pot face o serie de intervenții specifice care urmăresc inactivarea procesului etiologic inițiator al BCR. Aceste intervenții specifice sunt posibile în multe nefropatii glomerulare sau nefropatii tubulo-interstițiale. Pe de altă parte în celelalte cazuri în care etiologia nu este cunoscută, în care intervențiile specifice și patogenetice nu sunt posibile, reducerea progresiei bolii cronice de rinichi este singura opțiune, astfel încât bolnavii să dezvolte cât mai tardiv boală cronică de rinichi terminală, să nu dezvolte complicații care cresc mortalitatea și să aibe cât mai tardiv nevoie de epurare extrarenală. În același timp depistarea precoce favorizează o evoluție precoce a bolii cardio-vasculare și o urmărire în paralel atât a bolii cardio-vasculare cât și a bolii cronice de rinichi, astfel încât să scadă mortalitatea cardio-vasculară. Programul expus pe scurt anterior reprezintă în realitate o opțiune viabilă și abordabilă a bolilor cronice în general și a BCR în special.

2.4. PREVALENȚA BOLII CRONICE DE RINICHI, DIMENSIUNE ECONOMICA ȘI SOCIALA

Datorita creșterii prevalenței factorilor de risc prevalența BCR în populația generală este crescută. Epidemiologia pozitivă a DZ și HTA am amintit-o anterior și deși acești factori de risc par să domine etiologia BCR în stadiu terminal (37,8% respectiv 24,8% din totalul bolnavilor tratați prin epurare extrarenală) ceilalți factori de risc nu sunt deloc neglijabili.

Prevalența LES în SUA a fost estimată la 20-150 de cazuri la 100000 populație (23). În 2015 se estimează ca în SUA se vor înregistra peste 1600000 de noi cazuri de cancer (24) iar populația îmbătrânită > 60 de ani reprezintă în țările din vest până la 16,5% din populația generală (13). Consumul de medicamente cu potențial nefrototoxic este în creștere în întreaga lume. Se pare că 5,2% din populația SUA consumă zilnic AINS și până la 30% au consum ocazional în fiecare an (13).

Un subiect important și aparte îl reprezintă leziunea acută de rinichi (LAR) atât pentru riscul de a dezvolta BCR cât și pentru riscul vital pe termen scurt, mediu și lung. Un capitol aparte în aceasta dizertație am dedicat-o LAR. În evoluția naturală a LAR o parte din bolnavi se vindecă integral, o parte evoluează spre BCR terminal direct (prin necroza corticală difuză), o parte evoluează spre BCR relativ lent și în sfârșit o parte din bolnavi la care LAR se suprapune unui BCR existent, episodul accelerează degradarea funcției renale din BCR.

Prevalența LAR conform definițiilor Acute Kidney Injury Network (AKIN) nu este cunoscută în cea mai mare parte a ei în foarte multe zone din lume. Există diferențe mari în prevalența LAR între țările dezvoltate și în curs de dezvoltare, între, copii și bătrâni, între sexe, etc. În orice caz această prevalență relativ puțin explorată crește semnificativ prevalența generală în BCR și nu numai în formele terminale ale ei (25)

Din aceste motive datele de prevalență ale BCR sunt ridicate. Prima evaluare a prevalenței BCR a fost făcută în SUA între 1988-1994. National Health and Nutrition Examination Surveys – NHANES III a evidențiat o prevalență a BCR de 10% în SUA (Stadiul 1 – 1,7%, Stadiul 2 – 2,7%, Stadiul 3 – 5,4%, Stadiul 4 – 0,21%) (26, 27). În 2003 studiul AUSDIAB evidențiază o prevalență de 18,3% a BCR (stadiul 1- 3,1%, stadiul 2 – 4%, stadiul 3 – 10,9%, stadiul 4 – 0,3%). (28). În Anglia 14% din bărbați și 13% din femei prezintă BCR (29). Studiile citate mai sus evaluează prevalența BCR în toate stadiile. Prevalența BCR în stadiile 3-5 a fost 6-8% în studii din Europa de vest – Italia, Spania, Elveția (30, 31, 32). Ținând cont de creșterea prevalenței principalilor factori de risc implicați în geneza BCR (prezența mai sus), este logic să ne imaginăm că prevalența BCR are tendința de creștere în timp. Într-adevăr evaluarea națională din SUA repetată după 10 ani (NHANES 1998 2004) a evidențiat o creștere a prevalenței BCR cu 130% (13,1% față de 10%) (stadiul 1-1,8%, stadiul 2 – 3,2%, stadiul 3 – 7,7% stadiul 4 – 0,35%) (26). Mortalitatea cardiovasculară mare, trendul epidemiologic pozitiv al BCR și al progresiei BCR a făcut ca în 2006 Senatul SUA să declare BCR o problemă majoră de sănătate publică în America ce necesită o abordare și fonduri aparte.

2.5. BIBLIOGRAFIE

1. GEOHIVE Current world population (ranked); http://www.geohive.com/earth/population_now.aspx
2. Omran, A.R, The epidemiological transition: A theory of the epidemiology of population change. The Milbank Quarterly 83 (4): 731–57,
3. Olshansky, S. J, Ault AB. 1986. The Fourth Stage of the Epidemiologic Transition: The Age of Delayed Degenerative Diseases. Milbank Quarterly 64: 355–391
4. The Framingham Heart Study A Project of the National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University <https://www.framinghamheartstudy.org>
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H, Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030 Diabetes Care 27:1047–1053, 2004
6. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data Lancet. 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23
7. Mota M, Studiul Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, Dislipidiei, Hiperuricemiei și Bolii Cronice de Rinichi (PREDATORR). Al 40-lea Congres al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Sibiu, 21-24 mai 2014.
8. Lysaght MJ Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. J Am Soc Nephrol. 2002 Jan;13 Suppl 1:S37-4
9. Raportul Anual al Registrului Renal Român 2012. Ministerul Sănătății - Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr Carol Davila” București, România, 2013

10. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012.
11. Moeller S, Gioberge S, Brown G, ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and development trends *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 2071–2076
12. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: S112–S119
13. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S000, 2002 (suppl 1)
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461-470, 1999
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
17. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560–71.
18. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 *American Journal of Kidney Diseases* Vol 51, Issue 4, Suppl 2, 2008, Pages S13–S20
19. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States *J Am Soc Nephrol*. 2002 Mar; 13(3):745-53
20. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG et al Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies *J Am Soc Nephrol* 15: 1307–1315, 2004 *J Am Soc Nephrol* 15: 1307–1315, 2004
21. Tonelli M, Keech A, Shepherd J et al. Effect of Pravastatin in People with Diabetes and Chronic Kidney Disease *JASN* December 1, 2005 vol. 16 no. 12 3748-3754
22. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization *Arch Intern Med*. 2004;164:659-663
23. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257
24. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
25. Cerda J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 881-886, 2008
26. NHANES III (1988-1994) - Data Files http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes3/data_files.htm

27. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States JAMA, November 7, 2007—Vol 298, No. 17
28. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al Prevalence of Kidney Damage in Australian Adults: The AusDiab Kidney Study J Am Soc Nephrol 14: S131–S138, 2003
29. Roderick P, Roth M, Mindell J Prevalence of chronic kidney disease in England: Findings from the 2009 Health Survey for England J Epidemiol Community Health 2011;65:A12
30. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, et al Low glomerular filtration in the population: Prevalence, associated disorders, and awareness Kidney Int (2006) 70, 800–806
31. Otero A, Gayoso P, Garcia F, De Francisco AL, Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study Kidney Int Vol. 68, Supplement 99 (2005), pp. S16–S19
32. Nitsch, D; Felber Dietrich, D; von Eckardstein, A et al Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. Nephrol, Dial, Transplant, 21(4):935-944.

3. PREVALENȚA BOLII CRONICE DE RINICHI ÎN ROMÂNIA

După cum am arătat anterior interesul pentru evaluarea prevalenței BCR în lume a fost deosebit de mare în perioada de după publicarea rezultatelor NHANES III (National Health and Nutrition Examination Surveys) și ulterior NHANES 1998- 2004. Finanțatorii asistenței medicale au realizat dimensiunea financiară a problemelor BCR și acest fenomen a reprezentat un impuls important pentru cercetarea epidemiologică.

În 2005 pe un eșantion de 3564 de persoane din populația urbană din capitala Mexicului Amato D și colaboratorii evidențiază o prevalență a BCR stadiile 3 - 4 de 8,01% și stadiul 5 de 0,1%. În evaluări s-a utilizat clearance de creatinine după formula Cockcroft-Gault. O concluzie îngrijorătoare a autorilor este faptul că dacă prevalența BCR în stadiul 5 în Mexic este cel determinat pe lotul urban investigat atunci numai 1 din 4 bolnavi care necesită epurare extrarenală au efectiv acces la procedura (1) Tot în 2005 sunt publicate rezultatele studiului pilot EPIRCE (Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en Espana) care investighează un lot semnificativ de persoane (237) pentru provincia Galicia (Spania). Prevalența BCR în stadiile 1-3 pe acest lot a fost de 12,7%. (2)

În general studiile efectuate în Europa, spre deosebire de cele din Australia, SUA și Anglia sunt studii efectuate pe populația unei zone, regiuni, și rezultatele sunt apoi extrapolate la nivel național. Studiul italian al lui Cirillo și colaboratorii pe populația din Gubio (4574) din analiza bazelor de date medicale, utilizând formula de evaluare MDRD evidențiază BCR stadiul 3-5 la 6,3% din populație în contextul în care prevalența stadiilor 4 și 5 cumulat nu depășește 0,5% în toate studiile publicate. Rezultatele studiului sugerează ca un număr important de persoane se găsesc în stadiul 1 și 2 dar frecvent albuminuria nu este estimată ceea ce s-a întâmplat și în această evaluare. (3). O parte din persoanele implicate în studiul elvețian SAPALDIA (n=6317) (studiu pentru evaluarea riscurilor respiratorii ale poluării) au fost testați pentru funcția renală utilizând formulele de evaluare Cockcroft-Gault și MDRD 4. Prevalența BCR stadiile 3-5 a fost evidențiată în 8,1% din participanți fiind semnificați mai mare odată cu înaintarea în vârstă și fiind semnificativ mai mare la femei (4)

Unicul studiu din Europa de Vest conceput similar cu studiile NHANES și desfășurat pe populația regiunii Nord-Trøndelag din Norvegia (65,181 participanți) a evidențiat o prevalență a BCR stadiile 1-4 de 10,2%. Prevalența BCR în stadiul 1 a fost 2,7%, stadiul 2 a fost 3,2%, stadiul 3 - 4,2% și stadiul 4 - 0,2%. Rezultatele par să fie similare cu cele din SUA, NHANES III.(5)

Primul studiu de evaluare a prevalenței BCR din Europa de Est a fost efectuat în România, prin colaborarea a două grupe de cercetare din Timișoara și Iași, pe o populație mai ales din Banat. Primele rezultate au fost comunicate la Congresul European de Nefrologie de la Glasgow 2006 (6). Întrucât rezultatele ni s-au părut uimitoare, materialul a fost publicat în extenso numai în 2008 (7).

Datele a 19509 persoane cu vârsta > 18 ani care au efectuat consecutiv analize în două laboratoare de referință din Timișoara și Iași au fost analizate. Datele reținute pentru analiză au fost: vârsta sex și creatinina ser. Pentru centrul din Iași au fost disponibile și valorile

colesterolului total, LDL colesterol, HDL colesterol și a hemoglobinei. Rata filtrării glomerulare (RFG) a fost evaluată utilizând două formule: una consacrată (MDRD 4) și una în testare în anul 2006. Datele analizate au fost prelucrate statistic complex. Pentru definirea BCR precum și pentru clasificarea ei am utilizat criteriile din KDIGO 2002: RFG < 60 ml/min/1,73m² (ținând cont ca albuminuria sau proteinuria nu au fost disponibile la persoanele investigate); BCR stadiul 3 a fost definit ca RFG între >60 și 30 ml/min/1,73m² stadiul 4 între 29-15 ml/min/1,73m² stadiul 5 < 15 ml/min/1,73m².

Rezultatele studiului au evidențiat o vârstă medie a participanților de 47,7 ani, 39,1% fiind de sex feminin, lotul prezentând o valoare medie a creatininei ser de 0,9mg/dl. Prevalența BCR (stadiul 3 sau mai mare) a fost de 8,8% după MDRD 4 și 11,7% după formula modificată. Ținând cont ca ulterior formula modificată nu a fost validată și acceptată în clinică, în continuare ne vom referi la valorile generate prin MDRD 4. Prevalența pe stadii a BCR a fost stadiul 3 – 7,84%, stadiul 4 – 0,57%, stadiul 5 – 0,39%. Persoanele la care BCR a fost depistat erau semnificativ mai în vârstă iar BCR a fost semnificativ mai frecvent la femei. Prevalența BCR severa cu RFG < 45 ml/min/1,73m² la bătrâni a fost 39,74% fata de 9,3% la tineri. Pe lotul de bolnavi cu determinari suplimentare analiza ANOVA a evidențiat ca există o relație liniară inversă între RFG și valorile hemoglobinei și LDL colesterolului. (7). În concluzie studiul nostru a demonstrat că prevalența formelor medii și severe de BCR este mare în România (rezultate similare cu SUA) și este mai mare la femei și bătrâni.

În 2012 (după 4 ani) studiul este reluat de grupul de la Iași, de această dată pe o populație semnificativ mai mare (60969 de subiecți) utilizând formula MDRD 4 și nou acreditata formulă CKD-Epi (8). Prevalența BCR stadiul 3 și mai mult a fost de 6,69% utilizând formula MDRD 4 și 7,32% prin formula CKD-Epi. Investigând cauza diferenței de prevalența între populațiile din estul și vestul României, după Anuarul Statistic al României, exista diferențe demografice importante între cele două zone: densitatea populației este semnificativ mai mare în est dar este concentrată mai ales în rural (53% fata de 37,9% în vest); structura populației este mai îmbătrânită în vest (grup de vârstă 0-14 ani E/V 17,9%/13,9%, grup de vârstă > 60 de ani E/V 17,1%/19,1%), și venitul mediu per capita este mai mic în est (1257 RON / 1409 RON)

3.1. BIBLIOGRAFIE

1. Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castaneda-Limones R et al Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population *Kidney Int.*, Vol. 68, Supplement 97 (2005), pp. S11–S17
2. Otero A, Gayoso P, Garcia F, De Francisco AE Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study *Kidney Intl*, Vol. 68, Suppl. 99 (2005), pp. S16–S19
3. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, De Santo NG Low glomerular filtration in the population: Prevalence, associated disorders, and awareness *Kidney Int.* (2006) 70, 800–806

4. Nitsch D, Felber Dietrich D, von Eckardstein A, et al Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 935–944
5. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al International Comparison of the Relationship of Chronic Kidney Disease Prevalence and ESRD Risk *J Am Soc Nephrol* 17: 2275–2284, 2006
6. Gusbeth-Tatomir P, Covic A, Schiller A, Petrica L, Bredeteian V, Seica A, Constantinescu O, Mihaescu A, Bozdog Gh, Cepoi V. Prevalence of low glomerular filtration rate (GFR) in an unselected Eastern European population *Nephrol Dial Transplant* 21(Suppl 4): 2006, iv395
7. Covic A, Schiller A, Constantinescu O, Bredețean V, Mihăescu A, Olariu N, Seica A, Cepoi V, Gusbeth-Tatomir P. Stage 3-5 chronic kidney disease--what is the real prevalence in Romania? *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași*. 2008 Oct-Dec;112(4):922-31
8. Cepoi V, Onofriescu M, Segall L, Covic A. The prevalence of chronic kidney disease in the general population in Romania: a study on 60,000 persons. *Int Urol Nephrol*. 2012 Feb;44(1):213-20.

4. PREVALENȚA BOLII CRONICE DE RINICHI LA BOLNAVI CU RISC CARDIOVASCULAR CRESCUT

Începând din 2005 asocierea dintre patologia renală și cea cardiacă (atât cea acută cât și cea cronică) este discutată din ce în ce mai des în literatura de specialitate. În 2004 Weiner D.E, analizând studiile populaționale ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), CHS (Cardiovascular Health Study), FHS (Framingham Heart Study) și Offspring deci populație fără risc cardiovascular și definind BCR prin RFG estimată $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$ evidențiază o prevalență a BCR de 7,35%. Reevaluând studiile WOSCOPS, CARE și LIPID (bolnavi cu risc cardiovascular crescut), Tonelli și colab. Evidențiază o prevalență a BCR de 32,9%, mult peste cea din populația generală. (1, 2). Interacțiunea complexă dintre BCR și Boala cardiovasculară (BCV) a trezit un interes deosebit întrucât încă din 2003 JNC 7 a inclus în factorii majori de risc cardiovascular BCR (3).

În aceeași perioadă am extins și noi studiile asupra persoanelor cu risc cardiovascular crescut. Rezultatele au fost prezentate la congresele ERA EDTA și publicate în reviste de specialitate (Nephrology Dialysis and Transplantation): „High prevalence of chronic kidney disease in stroke patients is associated with poor prognosis”(4), „Chronic kidney disease in cardiovascular disease. Is there a cardiorenal syndrome” (5), „Chronic kidney disease and cardiovascular disease in diabetes melitus in a county from Western Romania (6).

Afectarea renală în cursul bolilor cardiovasculare a fost semnalată încă din 2004 când Donald Silverberg descrie un sindrom cardio-renal anemie (7) în 2008 Claudio Ronco lansează un concept mult mai structurat, conceptul de sindrom cardiorenal (SCR) pentru a defini relația complexă dintre patologia acută și cronică, renală și cardiacă. El descrie cinci tipuri de SCR: SCR acut și cronic, Sindrom renocardiac acut și cronic și tipul cinci reprezentat de de afectare sistemică cardiacă și renală cum se întâmplă în diabetul zaharat sau septicemii. (8)

4.1. BOALA CARDIOVASCULARĂ

În 2006 am investigat prevalența BCR într-un grup de 467 pacienți spitalizați pentru boli cardiovasculare diverse; boala coronariană (BC), insuficiența cardiacă congestivă (ICC), hipertrofie ventriculară stângă (HVS), boala cerebrovasculară (BcerV) și boala vasculară periferică (BVP)] spitalizați în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean Timișoara Lotul era alcătuit din 272 de femei și 195 bărbați cu vârsta medie de 57,7 +/- 12,6 ani (5).

METODA

Diagnosticul de BCR a fost stabilit după criteriile KDOQI 2002 utilizând pentru estimarea ratei filtrării glomerulare (RFG) formula MDRD 4. Toți bolnavii au fost investigați clinicobiologic după standardele clinicii de cardiologie și li s-a efectuat ecocardiografie standard. Datele au fost prelucrate statistic utilizând sistemul Statistica 6.0 al Stat.Soft Inc, Tulsa SUA.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Bolnavii investigați au prezentat BC în 88,22% din cazuri, ICC în 55,67%, BcerV în 7,92%, BVP în 22,91% din cazuri. BCR a fost prezent la 34,68% din pacienți și prevalența a fost semnificativ mai mare la femei. Vârsta medie a bolnavilor cu BCR a fost semnificativ mai mare decât a celor fără afectare renală ($63,78 \pm 12,55$ vs. $54,66 \pm 11,51$ de ani - $p < 0,0005$). Prevalența diabetului zaharat (DZ) nu a diferit semnificativ între bolnavii cu și fără BCR, dar valorile medii ale TA au fost mai mari la bolnavii cu BCR. Valoarea medie a hemoglobinei precum și datele ecografice nu au diferit între cele două grupuri (fracție de ejeție, diametrele ventricolului stâng și tipul Appelton de umplere diastolică a VS).

260 din bolnavii investigați au prezentat ICC (55,67%). La evaluarea acestui grup de pacienți am obținut următoarele rezultate: Prevalența BCR nu a fost semnificativ mai mare față de grupul general de bolnavi cu BCV (36,15%) din cazuri. Vârsta medie a bolnavilor cu BCR și ICC a fost mai mare decât a celor fără BCR ($64,02 \pm 10,66$ vs. $55,28 \pm 10,87$ ani – $p < 0,0005$ și valoarea medie a RFG a fost semnificativ mai mică. ($49,74 \pm 11,88$ vs. $75,54 \pm 11,42$ ml/min/1.73m² - $p < 0,0005$) dar celelalte date urmărite nu au diferit între cele două grupuri de bolnavi cu ICC. Concluziile noastre din acea perioadă sugerau că prevalența BCR este crescută la bolnavii cu BCV (deci bolnavi cu risc adăugat foarte crescut) și ca utilizarea creatininei ser pentru evaluarea funcției renale nu este adecvată. Prevalența bolnavilor cu valori crescute ale creatininei nu a depășit 5% pe când BCR a fost identificată la de 7 ori mai mulți bolnavi. Noi nu am reușit să identificăm elementele unui sindrom cardiorenal. În același timp trebuie menționat faptul că sindromul cardiorenal de tip II, reprezintă o entitate disputată și în prezent. Apare din ce în ce mai limpede faptul că reducerea perfuziei renale datorată reducerii debitului cardiac nu este un fenomen clinic care să explice integral afectarea renală cronică. Studiul ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness) (9) nu a reușit să identifice nici o relație între modificările hemodinamice identificate prin cateterizare de arteră pulmonară și creatinină ser, unica legătură fiind legată de presiunile înregistrate în atrul drept. Mai târziu modificări neuro-hormonale (endotelina, epinefrina, angiotensina, eritropoietina) dar și tratamente (diuretice de ansă, inhibitori de enzima de conversie) au fost implicate în această afectare renală cronică. Prevalența BCR în ICC atinge după unii autori 25% (10) Pe lotul investigat de noi această prevalență a atins 36,15% dar nu a diferit semnificativ de prevalența BCR pe întregul lot de bolnavi cu BCV. Nu trebuie uitat că BCR asociat ICC crește mortalitatea în mod semnificativ

4.2. BOALA CEREBROVASCULARĂ

Boala cerebrovasculară (BcerV) ca parte a unui concept general denumit Boala Cardiovasculară (BCV), reprezintă o cauza majoră de mortalitate. Expresia clinică uzuală este accidentul vascular cerebral (AVC), atacul ischemic tranzitor (AIT) dar și alterarea progresivă a conștiinței prin lacunarism cerebral. Reducerea funcției renale, cronice sau acute este frecventă la această categorie de pacienți. În studiul nostru susținut la Conresul ERA EDTA din 2006 și publicat în NDT am investigat relația complexă dintre BcerV, BCR și leziunea acută de rinichi (LAR). (4).

METODA

Am luat în studiu 1090 de pacienți cu AVC (537 bărbați, 553 femei, vârsta medie $66,06 \pm 11,49$ ani) spitalizați în Clinica de Neurologie a Spitalului Clinic Județean Timișoara în 2005. Am urmărit prezența factorilor majori de risc cardiovascular (tensiunea arterială, glicemia, colesterolul ser și prognosticul pe durata internării. Diagnosticul de BCR a fost susținut pe baza criteriilor K/DOQI 2002. Datele bolnavilor au fost obținute din fisele medicului de familie și a investigațiilor complexe din Clinica de Neurologie și au fost prelucrate statistic utilizând sistemul Statistica 6.0 al Stat.Soft Inc, Tulsa SUA.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Asociat AVC bolnavii au prezentat BC în 60,64% din cazuri, ICC în 20,91% din cazuri, hipertensiune arterială (HTA) în 68,71%, DM în 27,79%, infecții urinare în 7,52%, obstrucții de tract urinar în 9,09%, neoplazii în 2,66% din cazuri. Prevalența BCR la bolnavii cu AVC a fost 34,12%, de peste patru ori mai mare decât în populația generală din România. La bolnavii cu AVC și BCR sexul feminin era mai prevalent, vârsta medie era semnificativ mai mare ($70,42 \pm 9,54$ vs. $63,81 \pm 11,77$ ani – $p < 0.0005$). Prevalența BC, a ICC și a DZ a fost semnificativ mai mare la pacienții cu BCR comparativ cu cei fără BCR [BC (69.89% vs. 55.84% - $p < 0.0005$), ICC (28.22% vs. 17.13% - $p < 0.0005$) și DZ (35.75% vs. 23.67% - $p < 0.0005$)]. Bolnavii cu AVC și BCR prezentau valori medii semnificativ mai mari ale colesterolului seric (217.83 ± 58.33 vs. 205.85 ± 51.1 mg/dl – $p < 0.005$), ale glicemiei (144.08 ± 69.28 vs. 122.63 ± 51.21 mg/dl – $p < 0.0005$) și bine înțeles valori medii mai mici ale RFG ($45,49 \pm 11,71$ vs. $81,05 \pm 16,48$ ml/min/1.73m² $p < 0.0005$). Nu au fost decelate diferențe semnificative între grupuri privind tensiunea arterială. Prevalența LAR a fost de aproape zece ori mai mare la bolnavii cu AVC și BCR comparativ cu cei fără BCR (35,21% vs. 3,76% $p < 0.0005$). Rata deceselor la 7 zile de spitalizare a fost de aproape două ori mai mare la bolnavii cu AVC și BCR comparativ cu cei fără BCR (25,53% vs. 12,81% - $p < 0.0005$).

Afectarea macro și microvasculară s-a dovedit mult mai importantă la bolnavii cu BCR atât la nivel cardiac cât și la nivel cerebral. Așa cum am amintit anterior BCR este factor major de risc al BCR și al Boalii cerebrovasculare ca parte a BCR. Este de menționat faptul că bolnavii cu BCR prezintă mortalitate semnificativ mai mare în timpul spitalizării, ceea ce sugerează un prognostic pe scurtă durată semnificativ mai sever

4.3. DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat (DZ) alături de hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă în prezent cele mai importante cauze ale BCR terminala în întreaga lume (11). Peste 70% din totalul bolnavilor dializați în SUA în 2014 aveau drept etiologie a BCR diabetul zaharat și/sau hipertensiunea arterială. Acest fenomen este cu atât mai îngrijorător cu cât atât HTA cât și DZ au o epidemiologie pozitivă în lume. În 2006 în Banat 3,16% din populația regiunii era în evidența activă a centrelor antidiabetice teritoriale (perioada în care prevalența estimată a DZ în România era de 6-8%). Studiul PREDATORR recent publicat (12) a evidențiat că în prezent prevalența DZ în România este de 11,6%, cu mari variații zonale, iar prevalența în Banat este de 8%. Pe datele existente, în 2006, am efectuat un studiu cross secțional în care

am urmărit prevalența BCR în diabetul zaharat în zona noastră (660000 populație) și relația BCR cu BCV.

METODA

Am investigat 646 bolnavi cu DZ (din 20900 de bolnavi diabetici din evidenta Centrului antidiabetic Timișoara). Lotul înrolat aleator în studiu a fost compus din 349 femei și 297 bărbați, vârsta medie $57,75 \pm 13,06$ ani. Bolnavii înrolați în studiu au fost evaluați pentru BCV (respectiv boala coronariană, insuficiența cardiacă congestivă, boala vasculară periferică, boala cerebrovasculară), BCR conform definiției KDOQI 2002. Am urmărit valoarea tensiunii arteriale, controlul glicemic, colesterolul total și trigliceride. Datele au fost prelucrate statistic utilizând pachetul de programe Statistica for Windows 6.0.

REZULTATE

Durata medie a DZ a fost de $10,39 \pm 4,75$ ani. 17,8% din bolnavi prezentau DZ 1 și 82,19% DZ2. Valoarea medie a HbA1c a fost $9,09 \pm 2,27\%$. BCR a fost identificat la 45,82% din bolnavi dar durata medie a DZ nu a diferit semnificativ între bolnavii cu/fără BCR, iar prevalența BCR nu a diferit între bolnavii cu DZ1 și DZ 2 (38,26% vs. 47,08% $p=0,079$). Proteinuria medie a fost semnificativ mai mare ($0,87 \pm 0,43$ vs. $0,14 \pm 0,07$ g/ zi) și RFG a fost semnificativ mai mică ($55,85 \pm 21,80$ vs. $82,42 \pm 19,28$ ml/min/1.73m²) pe lotul de bolnavi cu BCR, după cum era de așteptat. Prevalența bolnavilor în diferitele stadii ale BCR a fost următoarea: stadiul 1 7,77%, stadiul 2 23,98%, stadiul 3 57,77%, stadiul 4 8,78%, stadiul 5 1,68%. În 2006 numai 25 de bolnavi cu DZ și BCR terminal erau tratați prin epurare extrarenală în județul Timis (11,79% din totalul bolnavilor tratați prin EER). Afectarea cardiovasculară era semnificativ mai mare la bolnavii cu DZ și BCR față de cei fără BCR: Boala coronariană 49,65% vs. 27,68% $p<0.0005$, Insuficiența cardiacă congestivă 23,12% vs. 5,93% $p<0.0005$, Boala vasculară periferică 21,08% vs. 10,73% $p=0.0006$ și boala cerebrovasculară 7,14% vs. 3,67% $p=0.036$. Controlul tensiunii arteriale și valoarea medie a colesterolemiei nu a diferit între cele 2 grupuri de bolnavi diabetici (cu BCR și fără BCR), în schimb controlul glicemic era semnificativ mai redus la bolnavii cu BCR (valoarea medie a HbA1c $9,38 \pm 2,38$ vs. $8,89 \pm 2,17\%$ $p=0,015$).

CONCLUZII

Rezultatele din lucrarea noastră au evidențiat prevalența foarte mare a BCR în rândul diabeticilor din Timis și se pare că bolnavii cu BCR în stadiul 3 domina statistica. Rezultatele s-ar putea datora unui control glicemic deficitar. Așa cum ne așteptam prevalența BCV este semnificativ crescută la bolnavii care asociau BCR la DZ comparativ cu cei fără BCR. Deși studiul a fost cross secțional și nu a permis evaluarea mortalității noi bănuim o mortalitate foarte ridicată ținând cont de faptul că doar puțini bolnavi ajung să fie tratați prin epurare extrarenală din cei 20900 de bolnavi cu diabet din județul nostru (11,79% din totalul bolnavilor tratați prin EER).

Cele 3 studii prezentate mai sus sugerează ideea unei prevalențe de peste 30% a BCR în rândul bolnavilor cu risc cardiovascular crescut. Aceste rezultate sunt similare dar mai mari comparativ cu cele publicate în vestul Europei. Prevalența BCR în DZ în schimb depășește estimările cele mai pesimiste pe care ni le-am imaginat înaintea inițierii studiilor (45,82%) și sunt semnificativ mai mari decât cele publicate în literatura (39,54%) (1, 2) în 2010 aceste rezultate au

stat la baza unui review solicitat de ERA-EDTA, publicat în NDT “Kidney and brain—a renal perspective of ‘Les Liaisons Dangereuses’” (*Nephrol Dial Transplant* (2010) 1–3 (13).

4.4. BIBLIOGRAFIE

1. Tonelli M, Keech A, Shepherd J et al. Effect of Pravastatin in People with Diabetes and Chronic Kidney Disease *JASN* December 1, 2005 vol. 16 no. 12 3748-3754
2. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG et al Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies *J Am Soc Nephrol* 15: 1307–1315, 2004 *J Am Soc Nephrol* 15: 1307–1315, 2004
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *J Am Med Assoc* 2003; 289:2560– 2572.
4. Schiller A, Petrica L, Petrica M, Matcau L Mihaescu A, Posta N, Taranu M, High Prevalence of chronic kidney disease in stroke patients is associated with poor prognosis *Nephrol. Dial. Transplant* 2006 21 (suppl 4) SP 317 iv 119
5. Schiller A, Ivan V. Chronic kidney disease in cardiovascular disease. Is there a cardiorenal syndrome? *Nephrol. Dial. Transplant* 2006 21 (suppl 4) SP 320 iv 120
6. Schiller A, Munteanu M, Taranu M, Posta N, Mihaescu A, Radu L, Ionutiu L Chronic kidney disease in diabetes melitus in a county from western Romania *Nephrol. Dial. Transplant* 2006 21 (suppl 4) SP 226 iv 90
7. Silverberg D, Wexler D, Iaina A The Cardio Renal Anemia (CRA) Syndrome: Congestive Heart Failure, Chronic Kidney Insufficiency, and Anemia *Dialysis times* Vol. 10, No.1 Sept 2004 p1-5
8. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, MD, Bellomo R, Cardiorenal Syndrome, *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 52, No. 19, 2008
9. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions—insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 51:1268 –74.
10. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671– 8.
11. U.S. Renal Data System, USRDS 2014 Annual Data Report vol.I and II, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014.
12. Mota M, Popa SG, Mota E, Mitrea A, Catrinioiu D, Cheta DM, Guja C, Hancu N, Ionescu-Tirgoviste C, Lichiardopol R, Mihai BM, Popa AR, Zetu C, Bala CG, Roman G, Serafinceanu C, Serban V, Timar R, Veresiu IA, Vlad AR Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study *J Diabetes*. 2015 Apr 7. doi: 10.1111/1753-0407.12297
13. Schiller A, Covic A Kidney and brain—a renal perspective of ‘Les Liaisons Dangereuses’ *Nephrol Dial Transplant* (2010) 1 – 3 doi: 10.1093/ndt/gfq068

5. EPIDEMIOLOGIA BOLILOR RENALE IN ROMÂNIA: O ANALIZA PE 10 ANI A BIOPSIILOR RENALE DIN DOUĂ CENTRE REGIONALE

Dintre bolnavii cu BCR o parte prezintă leziuni primar renale. De regula ele reflectă, dincolo de hipertensiunea arterială (HTA) și diabetul zaharat (DZ), principala cauză de BCR terminală. Această patologie necesită de cele mai multe ori biopsie renală în vederea diagnosticului pozitiv și tratamentului etiologic sau patogenetic optim. Din aceste motive registrele naționale sau zonale de biopsii renale reflectă epidemiologia acestui tip de patologie. În 2006 împreună cu grupul de cercetare a Prof Covic A, am publicat rezultatele pe 10 ani a două registre regionale de biopsie, care reprezentau în perioada respectiva 60-70% din totalul bolnavilor biopsiați în România: „Epidemiology of renal disease în România: a 10 year review of two regional renal biopsy databases” Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, Petrica L, Caruntu ID, Bozdog G, Velciov S, Trandafirescu V, Bob F, Gluhovschi C *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 419–424n doi:10.1093/ndt/gfi207” în care primii doi autori au avut contribuție egală la întocmirea lucrării [17].

INTRODUCERE

Cunoașterea epidemiologiei bolilor renale precum și a corelațiilor clinico-patologice oferă informații importante în practica clinică curentă. Datele epidemiologice curente din registrele renale din Europa de Vest sunt disponibile din registrele renale din Italia [1,2], Danemarca [3,4] și Spania [5]. Au fost raportate și informații derivate din registrele locale regionale de biopsii renale din alte țări Vest Europene: Franța, Olanda [6,7] – arătând trenduri ale incidenței și prevalenței bolilor glomerulare primitive. În contrast, un singur raport consistent [8] oferă date epidemiologice renale detaliate din Europa Centrală. Mai mult, nu există o sistematizare a datelor din Europa de Est. Există două motive pentru a suspiciiona diferențe epidemiologice semnificative pentru această regiune: o prevalență mai mare a bolilor infecțioase (hepatita B și C, infecțiile streptococice) și diferențe între statusul economic și social care, poate corespund cu diferențe în modelul epidemiologic, după cum sugerează noul concept al epidemiologiei tranziționale [9].

Scopul acestui studiu este de a raporta o epidemiologie detaliată, pe termen lung a bolilor renale bazate pe diagnosticul histologic, pe o cohortă reprezentativă dintr-o țară Est-Europeană, pentru a identifica corelațiile clinico-patologice și a constitui “embrionul” Registrului Român de Biopsii Renale.

METODE

Am evaluat toate biopsiile renale efectuate în perioada 1995-2004 pacienților >18 ani, datele provenind din două centre regionale de referință: Iași și Timișoara. Aceste centre au fost selectate pentru următoarele motive: (1) fiecare centru a efectuat biopsiile renale pentru câte o regiune omogenă (istorică, geografică, socială culturală), dar diferită din România: Moldova (România de Nord-Est, 8 județen, 4754048 loc.) și Banat (România de Vest, 3 județe,

1454747 loc); (2) experiența tehnică comparabilă, raportată anterior în literatură [10] (3) indicații similare pentru efectuarea biopsiei renale; (4) pentru perioada de studiu, cohorta reprezintă peste 50% din biopsiile renale efectuate în România.

Următoarele date au fost colectate pentru fiecare caz diagnosticul clinic și histologic, creatinina serică, proteinuria /24h, prezența hematuriei, prezența HTA, definită ca >140/90 mmHg, și/sau a medicației antihipertensive, complicațiile clinice după biopsia renală(cu complicații majore definite ca și hematomul subcapsular sau perirenal cu simptome clinice, hematuria macroscopică, prezența șocului hipovolemic, și/sau necesitatea transfuziei de sânge).

Pentru a efectua comparațiile dintre biopsii și datele clinice din baza noastră de date cu datele epidemiologice curente cu datele disponibile în registrele naționale disponibile în Europa Centrală, și pentru clasificarea histologică a bolilor renale am folosit schema descrisă de Gesualdo et al în Registrul Italian al Biopsiilor Renale (IRRB) [1] pe care a urmat-o și Rychlik et al în rapoartele sale [1,2,8]

Analiza datelor. Datele au fost stocate într-o baza de date standard EXCEL, iar programul de statistică SPSS 13.0 a fost utilizat. Incidența anuală a fost definită ca sin numărul de cazuri noi/an raportat la populația totală, exprimată ca p.m.p (populație per milion), per an.

REZULTATE

Populația totală raportată pentru cele două regiuni în perioada 1995-2004 a fost între 6.4 (1995) și 6.2 (2004) milioane locuitori, cu un raport M/F de 0.97 și o distribuție urban-rurală de 2:1. Vârsta medie a crescut de la 69.2 ani în 1995 la 71.4 ani în 2004. Pe perioada studiului de 10 ani, un total de 635 biopsii renale au fost efectuate (toate pe rinichi nativ, 51.5% M, vârsta medie 38.5 +/- 15.2 ani, între 18-80 ani) numărul biopsiilor efectuate a fost stabil an de an, în jur de 10.9 pmp/an în 1995 și 11.3 pmp/an în 2004 (în comparație cu 44.1 pmp/an în 1994 și 69.3 pmp /an în 2000 conform CRRB) [8].

Distribuția sindroamelor clinice în funcție de vârsta și sex a fost descrisă în tabelul 1. Sindromul nefrotic a fost cea mai frecventă cauză raportată pentru efectuarea biopsiei renale în categoria de vârstă 18-60 ani, pe când IRA a fost semnificativ mai frecventă în categoria de vârstă de peste 60 ani. Singura diferență legată de sex s-a observat în grupa de vârstă 18-60 ani, sindromul nefrotic fiind mai frecvent la sexul masculin, iar BCR mai frecventă la sexul feminin.

Tabel 1. Distribuția sindroamelor clinice în funcție de vârstă și sex

Sindrom clinic	Populație N=635	<60 ani N = 526 (82.8%)			60 ani N = 109 (17.2%)		
		Global N=526 (%)	M N=270 (%)	F N=256 (%)	Global N=109 (%)	M N=57 (%)	F N=52 (%)
Nefrotic	52.3	54.9 ^a	50.8	58.9 ^b	40.4	40.4	40.4
Nefritic	21.9	23	22.2	23.9	16.5	17.5	15.4
AUA	3.3	3.2	2.6	4	3.7	3.5	3.8
IRA	12.4	9.2	9.6	8.9	26.6	26.3	26.9
BCR	10.1	9.7	14.8	4.3 ^b	12.8	12.3	13.5

AUA, anomalii urinare asimptomatice; IRA, insuficiența renală acută; BCR, boală cronică de rinichi.

^aDiferență semnificativă 60ani vs <60 ani. ^bDiferență semnificativă masculin vs feminin, P<0.05.

Un fragment renal adecvat a fost obținut în 606 dintre cazuri (95,4%). Media numărului de glomeruli/fragment a fost de 9.1 +/- 4.9. Aceste 606 cazuri au fost incluse în analiza. Distribuția grupele histologice majore este reprezentată în Tabelul 2, în comparație cu datele existente în cele mai mari registre Europene de Vest (Registrul Italian de Biopsii Renale IRRB), și cu datele din țările Central Europene (CRRB). Dintre toate bolile, GN primitivă a fost de departe cea mai frecventă, 66,2%, dar, per total, distribuția relația a grupelor majore a fost similară între cele trei registre. Incidența (număr/per milion) formelor histologice în 2004, sunt prezentate în Tabelul 3. Incidența per total GN primare a fost de 38.5 pmp/an.

Tabel 2. Distribuția grupelor histologice majore

	România, Moldova, Banat regions 2005 N = 606 (%)	IRRB, Gesualdo et al. [1] N = 14 607 (%)	CRRB, Rychlik et al. [8] N = 4 004 (%)
GN primitiva	66.2	70.8	59.8
GNsecundare	26.4	23.7	25.4
TIN	1.5	2.3	4.4
Nefropatii vasculare	2.3	3.2	3.4
Neclasificabile	3.6	N/A	2.4

IRRB, Italian Registry of Renal Biopsy; CRRB, Czech Registry of Renal Biopsy; GN, glomerulonephritis; TIN, tubulointerstitial nephropathy.

Tabel 3. Incidența formelor histologice în 2004

Incidența (p.m.p.)	MPGN	MGN	MesGN	MCD	FSGS	TIN	CGN
România, regiunile Moldova, Banat	9.3	5.3	10	7.3	3.3	6	3.3
CRRB ^a	4.6	9.3	11.3	12.5	10.8	N/A	3.2
Franța de Vest	2	6 to 17*	25	N/A	N/A	N/A	4 to 27**

MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; MGN, membranous glomerulonephritis; MesGN, mesangioproliferative glomerulo-nephritis; MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; TIN, tubulointerstitial nephropathy; CGN, crescentic glomerulonephritis. ^aCRRB, The Czech Registry of Renal Biopsies [8]. ^bWestern France, period 1996–2002, 412 375 inhabitants [6]. *6 for the 20–59 years range and 17 for the 60–79 years range. **4 for the 20–59 years range and 27 for the 60–79 years range.

Tabelul 4 prezintă diferența de frecvență între diferitele forme de GN primitivă, în comparație cu datele similare din IRRB și CRRB. Evident, GN membranoproliferativă și crescentică au fost întâlnite mai frecvent în România, GN mezangială a fost mai puțin frecventă, iar FSGS, GN cu leziuni minime și GN membranoasă au prezentat prevalențe similare în IRRB și mai ales în CRRB. Prevalența MPGN a scăzut semnificativ din 1995 până în 2004 (Fig 1). Corelațiile dintre diagnosticul histologic și manifestările clinice sunt

prezentate în Tabelul 5. Nefropatiile care s-au prezentat cel mai frecvent ca și sindroame nefrotice au fost: GN membranoproliferative (35.1%) și GNMes (19.8%), comparativ cu MGN (44.1%) și FSGS (16.9%) în Italia.

Table 4. Prevalența diverselor forme de GN primitive

	România, Moldova, Banat regions 2005 N = 401	IRRB, Gesualdo et al. [1] N = 6990	CRRB, Rychlik et al. [8] N = 2333
MPGN (%)	29.4	6.6	4.6
MesGN (including IgA) (%)	28.9	43.5	45.8
FSGS (%)	11.5	13.1	10.8
MGN (%)	11.2	23.4	9.3
MCD (%)	8.5	9.2	12.5
CGN (%)	7.9	2.3	3.2
Altele (%)	2.5	1.9	13.8

IRRB, Italian Registry of Renal Biopsy; CRRB, Czech Registry of Renal Biopsy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; MesGN, mesangioproliferative glomerulonephritis; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MGN, membranous glomerulonephritis; MCD, minimal change disease; CGN, crescentic glomerulonephritis.

Table 5. Frecvența diagnosticului clinic în baza aspectului histopatologic

	Sindrom nefrotic (%)	Sindrom nefritic (%)	AUA (%)
GN primitiva	35.1 ^a		
MPGN		16.9	11.1
MesGN (incl. IgA)	19.8	46.7 ^b	83.3 ^c
FSGS	12.1	12.2	0
MGN	14.5	6.5	5.6
MCD	10.9	6.5	0
CGN	5.2	7.5	0
Glomeruloscleroza	2.4	3.7	0
Total (N)	248 (100%)	107 (100%)	18 (100%)
GN secundara			
Mediate-imun	39.7	55.2	50
GN asociate disgamaglobulinemiei	24.4	0 ^b	50
GN asociate bolilor infecțioase	30.8	44.8	0 ^c
Altele	5.1	0	0
Total (N)	78 (100%)	29 (100%)	2 (100%)

MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; MesGN, mesangioproliferative glomerulonephritis; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MGN, membranous glomerulonephritis; MCD, minimal change disease; CGN, crescentic glomerulonephritis. ^aSignificantly different from nephritic syndrome and AUA. ^bSignificantly different from nephrotic syndrome and AUA. ^cSignificantly different from nephrotic and nephritic syndrome.

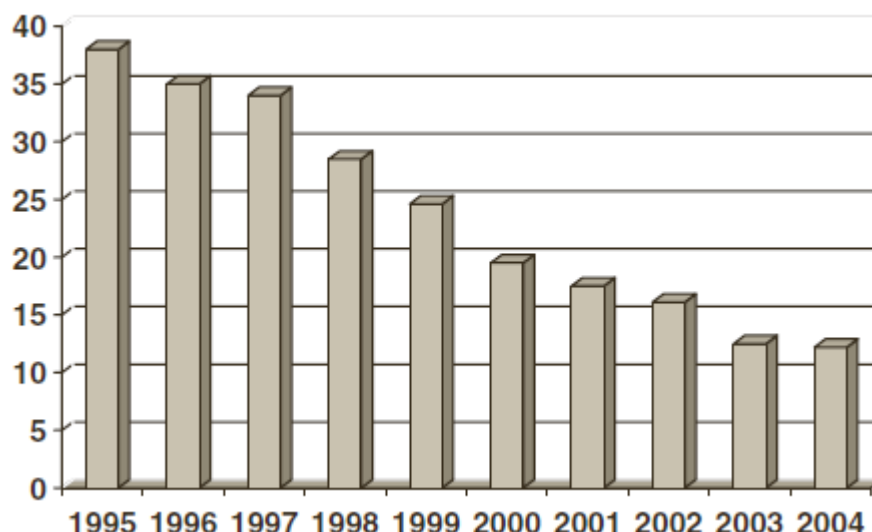


Figura 1. Prevalența glomerulonefritei membranoproliferative a scăzut din 1995 până în 2004

Tabelul 6 prezintă frecvența dintre tipurile diferite de GN secundare, în comparație cu datele similare din IRRB și CRRB. GN mediata imun și disgamaglobulinemia asociată cu GN au avut prevalențe similare în toate cele trei registre. GN asociate blilor infecțioase au fost prezente în ambele regiuni din România, cu GN metabolice sau ereditare mai puțin frecvente. Între GN secundare, disgamaglobulinemia asociată GN (39.7%) au fost tipurile de nefropatii cel mai frecvent prezentate clinic ca și sindroame nefrotice, asemănător datelor din Registrul Italian 30.4%.

Tehnica biopsiilor ecoghidate a fost utilizată în toate cazurile. 57 cazuri au prezentat complicații clinice serioase (8,9% dintre biopsii), procent similar cu cel raportat de Ref [11]. Complicațiile serioase au fost observate în cazul în care s-a preluat un fragment mai mare (>20 glomeruli), 14/15 pacienți cu hipotensiune au prezentat insuficiență renală concomitentă și erau în terapie antihipertensivă.

Tabel 6. Prevalența diferitelor tipuri de GN secundare

	România: Moldova, Banat 2005 N = 160	IRRB, Gesualdo et al. [1] N = 2348	CRRB, Rychlik et al. [8] N = 990
GN mediata imun (%)	55.6	57.6	48.6
Vasculite necrotizante	20.6		15.6
LES	29.4		23
Altele (Goodpasture, HS, etc.)	5.6		6.9

Table 7. Complicații clinice semnificative post biopsie

	NR cazuri N=635	Comorbidități concomitente		
		Insuficiența renală Cr s >2mg/dl	Hipertensiune	Ambele
Hematurie macroscopică	52 (8,1%)	17 (2,6%)	10 (1,6%)	25 (3,9%)
Hipotensiune și hemoragie	15 (2,4%)	1 (0,2%)	0	14 (2,2%)
Hematom și hipotensiune	6 (0,9%)	0	0	6 (0,9%)

DISCUȚII

Acest raport oferă informații despre apariția bolilor renale diagnosticate prin biopsie renală, pe o perioadă de 10 ani, într-o populație de peste 6 milioane, din două regiuni distincte din România: Moldova (România de Nord-Est), și Banat (România de Vest). După cunoștința noastră, este prima analiză sistematică a datelor histologice din Europa de Est și Balcani. Rezultatele majore derivate din această bază de date regională sunt: (a) incidența similară a GN primitive și secundare și o distribuție similară a grupelor histologice majore cu țările Vest Europene și Central Europene; (b) incidența și prevalența mai mare a PMGN, deși această formă de GN primitivă este în scădere; (c) prevalența similară ale diferitelor tipuri de GN secundare cu țările Est și Central Europene, cu diferența particulară a numărului crescut de GN asociate cu boli infecțioase (incluzând hepatita B, și C).

Sindroamele nefrotice și nefritice au fost cele mai frecvente manifestări clinice, corespunzând a 75% dintre cazuri la momentul biopsiei. Incidența GN (38.5 pmp/an a fost comparabilă cu cea din alte țări Europene: 24.47.39 pmp/an [4,8,12]. Distribuția grupelor histologice majore a bolilor renale a corespuns cu celelalte țări Europene. Mai mult decât atât, s-a remarcat o proporție similară a sindroamelor nefrotice a pacienților cu FSGS, MGN și MCD cu cea din Registrul Biopsiilor Renale din Cehia (10.3%,12.7%,9.4% respectiv), în comparație cu datele noastre (12.1, 14.5, 10.9 %). Cu toate acestea, se întâlnesc și diferențe în comparație cu alte registre. Atât în Italia (1) cât și în Spania (5), MCD și mai ales MGN sunt observate mai des ca etiologie a sindromului nefrotic. În al doilea rând, atât MPGN (35.1%)- ca GN primitivă, și GN asociate bolilor infecțioase (30.8%)- ca și GN secundare sunt cele mai frecvente cauze ale sindromului nefrotic din România, în contrast cu celelalte date europene [1,5,6].

Problema MPGN merită atenție specială. Este interesant a sublinia faptul că prevalența anuală a scăzut constant în studiul nostru, din 1995 în 2004. De fapt, în 2004 am raportat proporții asemănătoare cu registrul Italian (Fig.1). Acest trend nu poate fi explicat exclusiv de îmbunătățiri ale tehnicii [13], și au fost raportate și în alte cazuri- de exemplu în Franța unde scăderea febrei reumatice a fost asociată cu o scădere paralelă a MPGN și a GN poststreptococice. Am emis ipoteza ca epidemiologia MPGN este în relație puternică cu condițiile socioeconomice. Creșteri ale venitului, îmbunătățiri ale infrastructurii sanitare și medicale se însotesc de scăderea MPGN. Aceste îmbunătățiri au fost evidente în România după 1989, asemenea tuturor țărilor Est-Europene. [14]. Alte argumente în sprijinul ipotezei noastre sunt gradientele economice regionale (prevalența mai mare în Moldova, o regiune cu un venit per capita mai mic și o infrastructură mai proastă ca regiunea Banat). Este important să subliniem prevalența înaltă a infecțiilor hepatitice și streptococice în populația generală din

România. Ceea ce descrie este alt exemplu excelent al conceptului de epidemiologie tranzițională descris de LaPorte [9].

IgAN este cea mai frecventă glomerulopatie la pacienții cu GN primitivă (între 7.9 pmp/an în Spania [5] 8.4 pmp/an în Italia [1], 25-31 pmp/an în Franța [6] și 11.2 pmp /an în CRRB. [8]. În realitate, incidența adevărată a IgAN este necunoscută dar probabil mai înalte încât o proporție importantă a GN primitive, diagnosticate ca și MesGN nu sunt întodeauna evaluate prin imunofluorescență [3,15]. În studiul nostru, MesGN incluzând IgAN au fost a doua cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic, și prima cauză de sindrom nefritic/AUA.

În acest raport morfologic, IRA a fost datorată în principal vasculitei și GN crescentice. Mai mult, s-a întâlnit o prevalență înaltă a CGN (8%) între GN primitive. Per total, o treime dintre cazurile prezența IRA au avut GN crescentică – similar unei analize italiene recente [2] și a cohortelor largi din Spania și Baltimore [12,16]. Această analiză prezintă limitări evidente, comune tuturor registrelor de boală bazate pe manevre diagnostice. Analiza este dependentă de datele retrospective colectate din diferite centre cu modele de referință a pacienților diferite și experiența diferită. Cu toate acestea, acest raport reprezintă „embrionul” Registrului Român al Biopsiilor Renale (RRRB), care va include date prospective colectate din Transilvania, București și Sud-România, oferind baza pentru designul protocoalelor regionale de medicină preventivă.

În concluzie, am arătat că deși GN primitive și secundare prezintă distribuție similară în funcție de grupele histologice majore, o incidență mai mare (dar în scădere) a MPGN este raportată în România. Datele de față reprezintă o contribuție importantă a epidemiologiei bolilor renale în Europa, oferind baza unei comparații valoroase cu celelalte registre renale existente în lume.

5.1. BIBLIOGRAFIE

1. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF et al. The Italian experience of the national registry of renal biopsies, *Kidney Int* 2004; 66: 890–894
2. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418–426
3. Heaf J. The Danish renal biopsies register. *Kidney Int* 2004; 66: 895–897
4. Heaf JG, Lfkkegaard H, Larsen S. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985–97. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1889–1897
5. Rivera F, Gomez JML, Garcia RP et al. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66: 898–904
6. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 2004; 66: 905–908
7. van Paassen P, van Breda Vriesman PJC, van Rie H, Tervaert JWC. Signs and symptoms of thin basement membrane nephropathy: A prospective regional study on primary glomerular disease – The Limburg Renal Registry. *Kidney Int*
8. Rychlik I, Jancova E, Tesar V et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3040–3049
9. La Porte RE. Global epidemiology and public health: The years of epidemiologic transition. Plenary Lecture, ERA/EDTA Congress, Istanbul 2005

10. Covic A, Caruntu I, Marian D et al. Renal pathology in Moldova territory in the period 1995–1998: clinico-histological study. *Nefrologia* 1998; 9: 303–311
11. Ponticelli C, Mihatsch MJ, Imbasciati E. Renal biopsy: performance and interpretation. In: Davison AM et al. eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1999; 158–159
12. Rivera F, Lopez-Gomez Jm, Perez-Garcia R, In Representation of the Spanish Registry of Glomerulonephritis: Frequency of renal pathology in Spain for 1994–1999. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1594–1602
13. Simon P, Ramee MP. Interet de la biopsie renale dans l’etude epidemiologique des maladies renales. In: Droz D, Lantz B, eds. *La biopsie renale*. France: Inserm Paris, 1996; 579–586.
14. Mircescu G, Capsa D, Covic M et al. Nephrology and renal replacement therapy in Romania—transition still continues (Cinderella story revisited). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2971–2980
15. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease. Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1850 biopsied cases. *Nephron* 1999; 82: 205–213
16. Haas M, Spargo BH, Wit EJC, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: A renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 433–447
17. Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, Petrica L, Caruntu ID, Bozdog G, Velciov S, Trandafirescu V, Bob F, Gluhovschi C Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 419–424n doi:10.1093/ndt/gfi207

6. RELAȚIA DINTRE BOALA CEREBROVASCULARĂ SI ALTERAREA cronică / ACUTĂ A FUNCȚIEI RENALE

Așa cum am arătat anterior BCR este un factor de risc major al bolii cardiovasculare în care, mai recent este inclusă și boala cerebrovasculară. Relația complexă dintre rinichiul insuficient (acut sau cronic) și B.cer.V am abordat-o din ambele perspective atât al BCR și al leziunii acute de rinichi (LAR) în două articole publicate în “Nephrology Dialysis and Transplantation” sub forma unui abstract prezentat la Congresul European de Nefrologie din Glasgow 2006: **High prevalence of chronic kidney disease in stroke patients is associated with poor prognosis** Schiller A, Petrica L, Petrica M, Matcau L, Mihaescu A, Posta N, Taranu M. *Nephrol. Dial. Transplant* 2006 21 (suppl 4) SP 317 iv 119 [27] și articolul publicat in extenso **The impact of acute kidney injury on short-term survival in an Eastern European population with stroke** Covic A, Schiller A, Mardare NG, Petrica L, Petrica M, Mihaescu A, Posta N. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 2228–2234 (in care primii doi autori au avut contribuții egale) [28]

Lucrarea „High prevalence of chronic kidney disease in stroke patients is associated with poor prognosis” Schiller A, și colaboratorii din 2006 a fost prezentată la capitolul „Prevalența BCR la bolnavii cu risc cardiovascular crescut” (al acestei teze). În concluzie lucrarea a precizat ca prevalența BCR este semnificativ crescută la bolnavii cu AVC comparativ cu populația generală și este însoțită de mortalitate în spital semnificativ mai mare. Prevalența LAR este semnificativ mai mare la bolnavii cu BCR și AVC și este la rândul ei însoțită de mortalitate independentă, semnificativ mai mare decât bolnavii fără LAR

Ideile desprinse din acest studiu au stat la baza unui articol publicat ulterior în extenso abordând problema din punctul de vedere al LAR:

6.1. IMPACTUL LEZIUNII ACUTE DE RINICHI

Impactul leziunii acute de rinichi asupra supraviețuirii pe scurtă durată, într-o populație est Europeană cu accident vascular cerebral Covic A, Schiller A, Mardare NG, Petrica L, Petrica M, Mihaescu A, Posta N. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 2228–2234

INTRODUCERE

Accidentele vasculare cerebrale (AVC) sunt a treia cauză de deces în Statele Unite și una dintre cauzele majore a dizabilităților fizice dobândite. Evoluția imediat post-AVC poate avea un impact semnificativ pe supraviețuirea pe termen lung a pacienților, după cum s-a demonstrat recent în studiul ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors) [1]. Mortalitatea după AVC a fost descrisă în funcție de mai multe intervale de timp: intraspitalicesc [2]/ pe termen scurt (30 zile), intermediar (3 luni)[3], și pe termen lung (de regula >1 an) [4]. Accidentele vasculare cerebrale sunt o entitate patologică heterogenă, cu mai multe subtipuri distincte, fiecare prezentând incidente, factori de risc și prognostic

diferite. [5] În cel mai mare studiu până în momentul de față (>40000 pacienți) [5], Collins et al au raportat ca mortalitățile pe termen scurt, intermediar și lung sunt: 7.4, 11.4, respectiv 19.1% pentru AVC ischemic și 18.8, 24.6 respectiv 31.8% pentru AVC hemoragic. Determinanții de supraviețuire demonstrați până acum pentru AVC ischemic sunt: vârsta (peste 65 ani), prezența insuficienței cardiace, diabetul, boala vasculară periferică asociată, diverse anomalii ale electrocardiografiei de bază și scorul de handicap pre-AVC Rankin [6-8]. Pentru AVC hemoragic, determinanții supraviețuirii sunt: vârsta mai înaintată (peste 75 ani), scorul Glasgow inițial, diverse anomalii asociate pe computer tomografia cerebrală, prezența insuficienței cardiace, malignități asociate, bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), hepatopatiile cronice, medicamentele antitrombotice. [2, 6, 9]

Recent, câteva studii au indicat boala cronică de rinichi ca fiind un factor de predicție adițional, puternic și independent al prognosticului AVC. Într-o cohortă de 2042 de pacienți internați pentru AVC, indicii funcției renale (uree serică, creatinină, clearance de creatinina la internare) au rămas predictorii semnificativi de mortalitate chiar și după ajustarea pentru numeroși factori de risc clasici: vârsta, statusul neurologic la prezentare, comorbidități (insuficiența cardiacă, boala cardiacă ischemică, hipertensiune și fumat. [10] Într-o populație tipică de vârstă medie Vest-Europeana, boala cronică de rinichi a fost asociată cu creșterea riscului de AVC, după ajustări pentru alți factori (hazards ratio 1.81, 95% interval de încredere (CI)=1.26-2.02) [11]. Asemănător, într-un studiu prospectiv dintr-o comunitate japoneză (Studiul Hisayama), [12] BCR a reieșit a fi un factor predictor independent pentru AVC ischemic la femei. Până în momentul de față, nu există date privind AVC și BCR în populația Est-Europeana (arie geografică cu caracteristici genetice, demografice, socioeconomice și comorbide distincte, care pot avea impact pe epidemiologia și prognosticul bolii).[13]

În perioada imediat următoare unui AVC, leziunea acută de rinichi (LAR) poate apărea ca o posibilă complicație. Cu toate acestea, această asocieră este frecvent trecută cu vederea și subestimată în trialurile clinice. Prezența LAR poate fi explicată de caracteristicile populației predispuse la AVC: subiecți vârstnici, de regulă > 60 ani, cu multiple comorbidități cardiovasculare, frecvent tratați cu asocieri medicamentoase, de regulă cu funcție renală alterată. [14,15]. Sunt încă puține studii care să ateste incidența LAR (după definiția criteriilor RIFLE) într-o arie geografică anume [16], și, după cunoștința noastră, pe nicio cohortă de pacienți cu AVC acut.

În studiul nostru, am încercat să descriem pentru întâia oară, într-o cohortă Est-Europeana, incluzând toți pacienții cu AVC dintr-o anumită regiune: (i) incidența LAR și factorii săi de risc ii) mortalitatea la 30 de zile și factorii săi de risc), (iii) relația dintre mortalitate, funcția renală pre-existentă și LAR instalată ulterior.

METODE

Populația studiată. Am efectuat un studiu retrospectiv pe o cohortă din județul Timiș, România (populație în 2004- 659512 loc.). Studiul a inclus toate cazurile spitalizate în Clinica de Neurologie a Spitalului Județean Timișoara (centru academic terțiar care tratează AVC din întreaga regiune administrativ-teritorială) pe o perioadă de 12 luni, între 1 Ianuarie 2005 și 1 Ianuarie 2006- cu un diagnostic de AVC confirmat CT. Un total de 1090 pacienți au fost eligibili pentru studiu.

Colectarea datelor. Datele incluzând detalii demografice, comorbidități, parametri de laborator și evoluție au fost extrase din baza de date electronică a spitalului. S-a efectuat o verificare manuală și automată a datelor. Toți pacienții incluși în studiu au fost urmăriți pentru 30 de zile, sau până la deces.

Criterii de includere și definiția AVC. În cadrul studiului de față, am inclus toți pacienții care s-au prezentat în Serviciul de Urgență cu primul AVC. Criteriile de excludere au fost: AVC neconfirmat CT sau accidente ischemice tranzitorii (AIT). Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a spitalului.

Accidentele vasculare cerebrale au fost definite ca și modificări clinice rapide și focale ale funcției cerebrale, cu o durată mai mare de 24 ore, sau cauzatoare de deces fără altă cauză aparentă, decât cea cerebrovasculară. [17] Informația fiecărui caz de AVC a fost extrasă din baza de date a spitalului și din interpretarea CT. Evaluarea fiecărui caz a inclus anamneza, examinare neurologică efectuată de un neurolog, examinare CT pentru confirmarea diagnosticului și determinarea tipului de AVC. Conform protocolului spitalului, în toate cazurile în care s-a considerat necesar, s-a utilizat un mediu de contrast radiologic izo-osmolar, non-nefrotoxic (iodixanol- Visipaque).

Definiția leziunii acute de rinichi. În cadrul studiului de față, creatinina de bază a pacienților a fost considerată cea de la internare. Creatinina serică a fost măsurată zilnic. Toți pacienții cu o creștere a valorii creatininei serice, sau o scădere a RFG au fost incluși în grupul AKI, respectiv într-o anumită categorie a clasificării RIFLE. Având în vedere faptul că acest studiu utilizează o bază de date electronică, nu am utilizat criteriile de diureză pentru includerea în categoriile RIFLE. RFG a fost estimat utilizând formula MDRD. Întrucât un număr mic de pacienți au avut documentată funcția renală anterioară și au putut fi incluși în categoriile de insuficiență renală acută sau insuficiență renală cronică (definite de grupul ADQI drept creștere a creatininei serice la 4 mg/dl) i-am inclus în grupul de leziune acută de rinichi. Pentru analiza mai precisă a influenței funcției renale de bază asupra dezvoltării LAR, am utilizat în analiza noastră clasificarea NKF-KDOQI pentru stadiile bolii cronice de rinichi.[18]

Analiza statistică. Toate valorile au fost exprimate ca medie \pm DS, cu excepția cazurilor în care s-a menționat diferit în text. Variabilele continue au fost comparate utilizând t-test. Testul chi-squared a fost utilizat pentru testarea diferențelor în frecvența distribuțiilor. Toți potențialii (fiziologic importanți) determinanți ai LAR și tipul AVC au fost investigați într-un model de regresie logistică binară. Un $p < 0.05$ pentru modelul final a fost considerat semnificativ statistic. Indicele de potrivire a modelului logistic a fost evaluat prin testul Hosmer-Lemeshow iar coliniaritatea fost verificată utilizând matricea de coliniaritate. Factorii puternic corelați au fost excluși din analiza. Curbele de supraviețuire au fost estimate în metoda produs-limita Kaplan-Meier și comparate cu testul (log-rank) Mantel. Factorii prognostici de supraviețuire au fost identificați cu ajutorul modelului de regresie proporțional Cox. Variabilele au fost considerate a avea utilitate prognostică atunci când s-a obținut $p < 0.05$ în modelul de regresie proporțional Cox a supraviețuirii globale. Riscul relativ ajustat al producerii unui eveniment în timpul follow-upului a fost estimat de Odds Ratio (OR). OR ajustat a fost calculat ca și anti-logaritmul coeficientului beta al variabilei independente din analiza de supraviețuire Cox. Datele au fost analizate utilizând programul SPSS12.0 pentru Windows.

Tabel 1. Date clinice și demografice pentru întreg lotul

<i>N</i> = 1090	Media ± DS
Vârsta (ani)	66.1 ± 11.5
Sex (M/F)	49.3%/50.7%
Creatinina serica(mg/dl)	1.1±0.5
RFG (ml/min/1.73 m	68.9 ± 22.6
TAS (mmHg)	151.7 ± 56.2
TAD (mmHg)	85.9 ± 15.8
Colesterol seric (mg/dl)	209.8 ± 53.9
Trigliceride serice (mg/dl)	140.2 ± 74.3
Glicemie (mg/dl)	140.2 ± 74.3
CIC (n/%)	662 (60.7%)
ICC (n/%)	228 (20.9%)
Diabet zaharat (n/%)	303 (27.8%)
Leziune acută de rinichi (n/%)	158 (14.5%)
AVC hemoragic (n/%)	158 (14.5%)
AVC ischemic (n/%)	932 (85.5%)
Medicație antihipertensiva:	
IECA	420 (38.5%)
Blocanti AT II	215 (19.7%)
Mortalitate la 30 zile (n/%)	187 (17.2%)

RFG: rata filtrare glomerulara; TAS tensiune arterială sistolică; TAD tensiune arterială diastolică; CIC cardiopatie ischemică cronică ICC insuficiența cardiacă congestivă; IECA: inhibitori ai enzimelor de conversie, blocați AT II- blocați angiotensina II.

REZULTATE

Au fost incluși 1090 pacienți suferind de AVC, confirmat CT, în perioada 2005-2006, rezultând o incidență anuală de 1653 cazuri p.m.p. Caracteristicile demografice ale întregului grup sunt prezentate în tabelul 1. Vârsta medie a populației a fost de 66.2 +/- 11.5 ani, 49,3% bărbați, iar RFG mediu 68.9 +/- 22.6 ml/min/1.72 m². În grupul nostru 38.9% dintre pacienți urmau tratament cu inhibitor de enzima de conversie, iar 19.7% urmau tratament cu blocant de receptori de angiotensina II, nici un pacient nu urma tratament cu AINS. Mortalitatea la 30 de zile a fost 17.2%. O sută cincizeci și opt dintre pacienții incluși au prezentat un AVC hemoragic, iar 932 pacienți au avut un AVC ischemic. Pacienții cu AVC hemoragic au fost mai tineri, au prezentat tensiuni arteriale sistolice mai înalte, au dezvoltat mai frecvent LAR și au avut mortalitate la 30 de zile mai mare, comparativ cu pacienții cu AVC ischemic.

Tabel 2. Date demografice și clinice pentru subgrupele de pacienți definite prin prezența LAR

	FARA LAR <i>N</i> = 932	CULAR <i>N</i> = 158	<i>P</i>
Vârsta (ani)	65.2 ± 11.5	71.5 ± 9.7	0.000
Sex (M/F)	464 (49.7%) / 468 (50,3%)	73 (46.2%) /85 (53.8%)	NS
Creatinina serica (mg/dl)	1.1 ± 0.3	1.6 ± 0.8	0.000
RFG(ml/min/1.73m)	72.8 ± 20.8	45.4 ± 17.9	0.000
TAS (mmHg)	150.9 ± 59	156.27 ± 36.1	NS

	FARA LAR N = 932	CULAR N = 158	P
TAD (mmHg)	85.9 ± 15.5	86.3 ± 18.1	NS
Colesterol seric(mg/dl)	209.6 ± 53.3	211.8 ± 57.2	NS
Trigliceride serice (mg/dl)	141 ± 72.5	134.75 ± 84.2	NS
Glicemie (mg/dl)	127 ± 55.9	147.65 ± 71.5	0.000
ICC (n/%)	537 (57.6%)	124 (79.2%)	0.000
CIC (n/%)	165 (17.8%)	63 (39.8%)	0.000
Diabet zaharat (n/%)	240 (25.8%)	63 (39.8%)	0.000
AVC hemoragic (n/%)	123 (13.2%)	35 (21.5%)	0.000
AVC ischemic(n/%)	809 (86.8%)	123 (78.5%)	NS
mortalitate la 30 zile (n%)	119 (12.8%)	68 (43.1%)	0.000

RFG: rata filtrare glomerulara; TAS tensiune arterială sistolică; TAD tensiune arterială diastolică; CIC cardiopatie ischemică cronică ICC insuficiența cardiacă congestivă.

Pacienți AKI vs. non-AKI. O sută cincizeci și opt (14,5%) dintre pacienți au dezvoltat LAR după internarea în spital, conform criteriilor RIFLE. Așa dar, combinația AVC-LAR a avut loc cu o incidență de 240 cazuri p.m.p/an. Pacienții care au dezvoltat LAR au fost mai vârstnici, au prezentat o creatinina inițială mai mare și un RFG mai mic, au prezentat glicemii mai mari, comparativ cu restul grupului ($p < 0.05$ (Tabel 2). S-a înregistrat o prevalență mai mare a insuficienței cardiace congestive, cardiopatiei ischemice, diabetului zaharat, în subgrupul de pacienți cu AKI. Deasemenea, pacienții care au dezvoltat AKI prezintă șanse mai mari de a fi dezvoltat un AVC hemoragic, și au avut o mortalitate la 30 de zile mai mare (tabel 2). Comorbiditățile cardiace și prevalența diabetului au fost mai mari în categoria F (Failure) în comparație cu categoriile R (Risc) și I (Injury), ca subgrupuri ale lotului LAR. (Tabel 3)

Tabel 3. Caracteristici ale pacienților cu LAR conform criteriilor RIFLE, în comparație cu pacienții non-LAR

	Fara LAR N = 932	Risc N = 115	Leziune N = 33	Insuficiența N = 10	P
Vârsta(ani)	65.14 ± 11.6	70.9 ± 10.1	74.4 ± 8.85	68.0 ± 7.4	0.000
TAS (mmHg)	150.9 ± 58.9	157.7 ± 35.7	150 ± 38.6	160.5 ± 31.6	NS
TAD (mmHg)	85.9 ± 15.5	87.1 ± 17.3	81.9 ± 20.5	91 ± 17.1	NS
Colesterol seric(mg/dl)	209.5 ± 53.3	213.7 ± 56	211.4 ± 56	189.8 ± 32.1	NS
Trigliceride serice (mg/dl)	141.06 ± 72.4	141.2 ± 94.4	120.3 ± 44.4	104.4 ± 24.1	NS
Glicemie (mg/dl)	127 ± 56	147.3 ± 75.4	143.1 ± 51.3	166.5 ± 86.4	0.000
CIC (n/%)	165 (17.7%)	39 (33.9%)	18 (54.5%)	6 (60%)	0.000
ICC (n/%)	537 (57.6%)	89 (77.4%)	28 (84.8%)	7 (70%)	0.000
Diabet zaharat(n/%)	240 (25.7%)	49 (42.6%)	9 (27.2%)	5 (50%)	0.000
Mortalitate la 30 zile(n/%)	119 (12.7%)	35 (30.4%)	24(72.7%)	9 (90%)	0.000

RFG: rata filtrare glomerulara; TAS tensiune arterială sistolică; TAD tensiune arterială diastolică; CIC cardiopatie ischemică cronică ICC insuficiența cardiacă congestivă

Tabel 4. Analiza de regresie logistică binomială pentru determinarea prezenței LAR

	OR	Sig.	95% CI for OR	
			Lower	Upper
Vârsta (ani)	1.021	0.039	0.998	1.044
RFG (ml/min/1.73m ²)	0.924	0.000	0.911	0.936
CIC	0.564	0.030	0.336	0.947
ICC	0.526	0.009	0.326	0.850
Trigliceride serice (mg/dl)	0.997	0.071	0.994	1.000
Glicemie serică(mg/dl)	1.003	0.081	1.000	1.006
Tipul AVC	2.504	0.001	1.423	4.406
IECA/AT II	1.004	0.057	0.993	1.058
Constanta	6.762	0.075		

RFG: rata filtrare glomerulară; TAS tensiune arterială sistolică; TAD tensiune arterială diastolică; CIC cardiopatie ischemică cronică ICC insuficiența cardiacă congestivă

Toți determinanții semnificativi clinic ai LAR(vârsta, sex, tensiune arterială, creatinina serică la internare și RFG, colesterol și trigliceride, glicemie, prezența comorbidităților sau a tratamentului antihipertensiv) au fost introduși într-un model de regresie logistică. După introducerea tuturor factorilor, s-a efectuat o analiză de concordanță prin testul Hosmer-Lemeshow, care a indicat un nivel slab al predictibilității LAR în cadrul modelului. Matricea de corelație a arătat indici puternici de corelații între indicatorii funcției renale (creatinina serică și RFG), tensiunea arterială (sistolică și diastolică), anomalii ale metabolismului lipidic (trigliceride și colesterol), respectiv ale statusului glicemic (prezența diabetului și glicemie). În pasul următor, creatinina serică, colesterolul, prezența diabetului zaharat și tensiunea arterială au fost excluse din analiză. Următoarea analiză de concordanță prin testul Hosmer-Lemeshow a indicat o mai bună potrivire a modelului în ceea ce privește predicția LAR. ($p=0.554$). Predictorii independenți ai dezvoltării LAR în analiza de regresie logistică au fost: vârsta, funcția renală la internare exprimată prin RFG, prezența comorbidităților (cardiopatie ischemică, insuficiența cardiacă), și tipul AVC (Cox and Snell R² 0.244, Nagelkerke R² 0.431, $p<0.05$) (Tabel4). În analiza logistică, tratamentul cu IECA a fost doar marginal corelat cu prezența LAR.

Pentru evaluarea mai bună a influenței funcției renale de bază, am împărțit grupul în funcție de RFG în următoarele categorii: >90, 60-90, 30-60, <30 ml/min. Vârsta medie a crescut în toate categoriile de RFG. Pacienții cu RFG 30-60 ml/min și <30 ml/min au prezentat o prevalență mai mare a comorbidităților cardiace (insuficiența cardiacă și cardiopatie ischemică) și o proporție semnificativ mai mare a dezvoltat LAR. Distribuția tipurilor de AVC a fost similară pe toate subgrupele de RFG. Mortalitatea la 30 de zile a fost similară pentru pacienții cu RFG de bază >90, 60-90, 30-60, dar a fost semnificativ mai mare în subgrupa cu RFG-ul cel mai mic.

Supraviețuirea la 30 de zile. Pe parcursul a 30 de zile de urmărire după evenimentul vascular acut, s-au înregistrat 187 decese (17.2% din întreaga populație). Timpul până la deces a fost semnificativ mai scurt în cadrul subgrupe F din grupul LAR. (Tabel 3). La pacienții cu LAR, mortalitatea a fost de 30.4% în subgrupul R, 72.7% în subgrupul I și 90% în subgrupul F. (Tabel 3)

Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier au arătat diferențe semnificative în supraviețuire după împărțirea în grupul de LAR (supraviețuire mai redusă în grupul LAR), respectiv subgrupele pe criteriile RIFLE (supraviețuire mai redusă în subcategoria F) (Fig.3). Toți parametrii clinic semnificativi pentru supraviețuire au fost introduși într-un model de supraviețuire Cox. (Tabel 5). Ca prim pas, au fost analizate sexul, vârsta, categoria de RFG, tensiunea arterială, colesterolul seric și glicemia la internare. RFG de bază a fost asociat cu OR de 1.51 (CI 95%=1.19-1.93). După ajustarea la comorbidități (insuficiența cardiacă, diabet, cardiopatie ischemică cronic) și la tratamentul antihipertensiv în al doilea pas, singurul factor de reținut în acest model secund, este prezența insuficienței cardiace la internare, iar impactul RFG de bază a scăzut (OR 1.41, 95% CI 1.1-1.81). În a treia etapă, prezența LAR și tipul de AVC au fost adăugate modelului; importanța RFG de bază nu a mai fost factor predictor de mortalitate semnificativ statistic. (OR=1.05; 95% CI=0.8-1.37), iar cel mai important predictor al supraviețuirii a devenit tipul AVC-ului (OR 2.22, 95% CI=1.54-3.21).

Tabel 5. Analiza Cox de supraviețuire

	OR	Sig.	95.0% CI for OR	
			Lower	Upper
Vârsta (ani)	1.034	0.000	1.016	1.051
RFG (ml/min/1.73m ²)	1.005	0.065	0.801	1.370
Trigliceride serice (mg/dl)	0.995	0.004	0.992	0.998
Glicemie (mg/dl)	1.006	0.000	1.003	1.009
Fara LAR		0.000		
RIFLE–R	0.135	0.000	0.060	0.303
RIFLE–I	0.274	0.002	0.121	0.620
RIFLE–F	0.892	0.791	0.382	2.082
ICC	0.461	0.000	0.316	0.673
TIPUL AVC	2.228	0.000	1.512	3.196

RFG: rata filtrare glomerulară; TAS tensiune arterială sistolică; TAD tensiune arterială diastolică; CIC cardiopatie ischemică cronică ICC insuficiența cardiacă congestivă

DISCUȚII

Acesta este primul studiu care sa raporteze incidența LAR, într-o populație geografică distinctă, la pacienții cu AVC. Studiul nostru arată că prezența LAR, definită prin criteriile RIFLE, nu este un eveniment rar la pacienții cu AVC, pe parcursul unui an, într-o cohortă de 1000 de pacienți. Prevalența LAR a fost de 14,5% și incidența LAR și AVC 240 pmp/an. După cum ne-am așteptat, LAR a apărut mai frecvent la persoanele în vârstă, cu o creatinină mai mare/ RFG mai mic la prezentare și cu cardiopatie ischemică/insuficiență cardiacă preexistentă. În același timp, funcția renală de bază s-a dovedit a fi un marker semnificativ, independent pentru supraviețuirea pe termen scurt după AVC acut (chiar și după ajustarea la comorbidități), și un factor de risc pentru LAR ulterioară.

În studiul nostru, mortalitatea a fost înaltă 14% pentru AVC ischemic și aproape dublă pentru AVC hemoragic 36.3%. În comparație, mortalitățile obținute de Collins et al. pe un lot de veterani americani au fost mai mici: mortalitatea la 30 de zile 7.4% pentru AVC ischemic și 18.8% pentru AVC hemoragic. În studiul ARIC mortalitatea neajustată la 30 de zile pentru

AVC ischemic a fost de 7.6%. Într-un studiu american, prospectiv- the Northern Manhattan Stroke Study, riscul cumulativ de mortalitate a fost de 5%. Cu toate acestea, într-un studiu prospectiv din Spania, la pacienții cu primul AVC mortalitatea cumulativă la 30 de zile a fost de 16%, similară cu a noastră. Toate aceste diferențe nu sunt explicate de variațiile în vârstă sau distribuții ale sexelor.

După cunoștința noastră, până acum nu s-a investigat sistematic incidența și importanța prognostică a LAR după un eveniment cerebrovascular acut. În populații cu diferite patologii, incidența LAR variază semnificativ, de la 209 p.m.p/an într-un studiu Spaniol, 288 p.m.p în SUA, 620 p.m.p în Anglia sau chiar 1811 pmp în Scoția. Cu toate acestea, în acest caz, aceste diferențe importate sunt explicate de populații diferite incluse, precum și diferențe ale creatininei serice sau RFG bazale. Într-un studiu mare, retrospectiv al beneficiarilor Medicare (peste 5.403.015 externări din spital), dezvoltarea LAR a fost intens asociată cu vârsta înaintată, sex masculin și rasa afro-americană. Confirmăm datele din literatură: pacienții cu LAR au fost mai vârstnici, au avut o creatinină serică inițială mai mare și un RFG mai scăzut, au avut glicemii mai mari în comparație cu restul lotului de studiu. De asemenea, în lotul LAR, s-a remarcat o prevalență mai mare a insuficienței cardiace, cardiopatiei ischemice cronice și a diabetului zaharat.

Cel mai important, prezența LAR releva un mesaj prognostic: mortalitatea neajustată a fost de cel puțin 3 ori mai mare, la pacienții cu VS fără LAR (42% comparativ cu 12%). În aceeași populație Medicare, Xue et al [24] au demonstrat impactul insuficienței renale acute pe supraviețuire: mortalitatea intraspitalicească a fost de 15,2% la pacienții codați cu prim diagnostic insuficiența renală acută, respectiv 32,6% pentru externările cu cod de insuficiență renală acută ca diagnostic secundar. Mortalitatea la 90 de zile după internare a fost de 13.1% la pacienții fără insuficiență renală acută, și 34.5% la pacienții cu insuficiență renală acută.

Investigații anterioare au raportat ca BCR este asociat cu risc crescut de AVC în populații diferite, mai ales la pacienții cu hipertensiune arterială sistolică izolată [25.26]. Impactul negativ pe termen lung al RFG pe supraviețuire în populațiile cu AVC a fost demonstrat anterior: într-o analiză Kaplan Maier, pacienții cu AVC și clearance de creatinină mai mic ($RFG < 38.8$ ml/min) la internare au avut o supraviețuire la 5 ani semnificativ mai slabă decât pacienții cu clearanceul de creatinină peste limită [10]. În analiza noastră de supraviețuire Cox, RFG de baza a rămas predictiv pentru mortalitatea la 30 de zile chiar și după introducerea comorbidităților și a tipului de AVC. deși RFG de baza prezice AKI ulterioară, atunci când LAR este introdus în modelul Cox, semnificația RFG de bază dispare, deoarece mulți alți factori contribuie la deteriorarea acută a funcției renale.

Acest studiu are câteva limitări. În primul rând, este observațional, bazat pe o analiză retrospectivă a bazei de date electronice. În al doilea rând, nu am avut date cu privire la prezența fibrilației atriale sau a altor stări cardio-embolice. Mai mult, nu s-a putut efectua o subdiferențiere între diversele tipuri de AVC ischemic. Este demonstrat în literatură că localizarea și extensia ABC ischemic determină prognosticul ulterior: infarctul total anterior parțial anterior, total posterior sau lacunar poartă diverse riscuri, cu consecințe variate asupra patogenezei și prognosticului. [8]

Punctele forte ale studiului de față sunt următoarele: include o populație mare, dintr-o arie administrativă bine-definită, reprezentativă pentru țările Est-Europene, toate cazurile

prezintă documentație a diagnosticului AVC-ului- evaluarea AVC a fost realizată în fiecare dintre cazuri în cadrul Clinicii de Neurologie.

În concluzie, studiul nostru descrie cu acuratețe, pe o populație Est-Europeana mare, incidența AVC și a subtipurilor sale, a leziunii acute de rinichi și ai determinațiilor săi, și confirmă importanța funcției renale de bază ca predictor al mortalității pentru pacienții cu AVC.

Sean M. Bagshaw a scos în evidență importanța datelor publicate de noi ele fiind considerate printre primele articole care abordează acest subiect în revistele internaționale de specialitate (29). Ulterior cercetarea acestei teme a fost dezvoltată pe diverse linii, de membri ai grupului nostru.

În 2010, la invitația redacției revistei Europene de Nefrologie (Nephrology Dialysis and Transplantation) am publicat un review privind acest subiect:

6.2. RINICHIUL ȘI CREIERUL – PERSPECTIVA RENALĂ A „LEGĂTURILOR PERICULOASE”

Rinichiul și creierul – perspectiva renală a „Legăturilor periculoase” **Kidney and brain—a renal perspective of ‘Les Liaisons Dangereuses’** Schiller A, Covic A *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1370–1373 (Rinichiul și creierul – o perspectiva renală a „Legăturilor periculoase”). Traducerea acestui articol îl redam în cele ce urmează.

BCR a fost identificată ca un factor de risc major și independent pentru mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară, BCV fiind cauza principală de deces la pacienții cu BCR [30,31]. În același timp, prevalența BCR este crescută la pacienții cu BCV și chiar la pacienții cu risc crescut de BCV. Din aceasta cauză, AHA recomandă ca toți pacienții cu risc crescut de BCV să fie verificați pentru BCR [32]. Sunt disponibile informații detaliate despre relația dintre cord și rinichi și despre impactul asupra vasculaturii și a cordului a complicațiilor BCR (anemia, dezechilibrele minerale și osoase cu calcificări vasculare). Semnificativ mai puține informații sunt disponibile despre relația dintre BCR și creier.

Boala cerebrovasculară, considerată de către grupul KDOQI ca făcând parte, ca terminologie, din boala cardiovasculară, include entități diferite ale afectării vaselor cerebrale. [33, 34] Simptome și evoluții clinice diferite pot fi generate de afectări fie ale vaselor mari (ex infarcte aterotrombotice cerebrale și alte cauze mai rare de infarcte cerebrale) fie ale vaselor mici (ex hemoragii intracerebrale, infarcte cerebrale silențioase, leziuni ale substanței albe). Termenul de AVC (stroke) cuprinde atât infarctele cerebrale aterotrombotice cât și hemoragiile intracerebrale. [33, 35] AVC este considerat în prezent a treia cauză de deces în țările dezvoltate, după bolile de inimă și cancer. [36]

În populația generală, incidența AVC are tendința de a se dubla la fiecare decadă după vârsta de 55 de ani [37]. În studiul NHANES 1999-2004, prevalența AVC la subiecții peste 55 de ani este de 6%. Aceasta prevalență este semnificativ mai mare la pacienții cu eRFG scăzut sub 60 mL/min/1.73 m² (12.8%) cât și la pacienții cu raport Alb/Cr urinară peste 30 mg/g (11.4%). Mai mult, prevalența AVC-ului raportat pare a crește semnificativ cu severitatea BCR. Multiple analize multivariate au demonstrat constant ca vârsta înaintată, prezența HTA,

o TAS crescută, boala arterială coronariană, RFG scăzut și microalbuminuria au fost toți factori asociați semnificativ asociați cu AVC [38]. Raportul USRDS din 2009 a analizat incidența, prevalența și mortalitatea AVC din datele provenite din două sisteme de asigurare: Medicare (pentru pacienții peste 65 ani) și Ingenix i3 9 pentru o populație mai tânără). Incidența AVC în datele Medicare a fost de 9% și, conform expectanțelor, mai mică la populația Ingenix i3. Rata AVC incident este de 1,9-3,6 ori mai mare la cei cu BCR decât la cei fără BCR în populația în vârstă Medicare și de 4,6 – 7,6 ori mai frecvent la pacienții cu BCR decât fără BCR din cohorta mai tânără a Ingenix i3 [39]. Incidența AVC la pacienții cu BCR stadiul 5 crește cu 3 luni înainte de inițierea terapiei de supleere renală, are un vârf maxim la inițiere și scade după aceea [10]. Per ansamblu, la pacienții cu BCR stadiul 5D din studiul DOPPS, prevalența bolii cardiovasculare variază între 13% în Japonia, 14% în Europa și 18% în SUA [40].

BCR este un factor puternic, independent, de mortalitate și prognostic negativ la pacienții cu AVC acut. Supraviețuirea la 1 an la pacienții cu AVC acut este semnificativ mai mică la pacienții cu BCR comparativ cu cei fără BCR [41]. În același raport USRDS din 2009, probabilitatea cumulativă de deces la 1 an după AVC la pacienții BCR este de două ori mai mare decât la cei fără BCR [39]. Chiar mai mult, într-o cohortă de 1350 de pacienți cu AVC acut, funcția renală la internare (pacienții cu LAR fiind excluși din studiu), pare a fi un factor de prognostic semnificativ, independent pentru mortalitatea pe termen lung și morbiditatea cardiovasculară, după cum reiese din urmărirea pe o perioadă de 10 ani a cohortei [42]. Datele disponibile despre afecțiunile microvasculaturii cerebrale sunt, din păcate, mult mai puține. Infarctele cerebrale lacunare (ICL) sau infarctele cerebrale silențioase sunt infarcte mici și profunde ale creierului induse de ocluzia arterelor cerebrale mici, penetrante, leziuni identificabile prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) atât la pacienții sănătoși vârstnici cât și la pacienții cu AVC. Se pare că prevalența ICL la populația generală variază de la 8 la 28%, depinzând de grupele de vârstă [43] și tensiunea arterială; este, de asemenea, semnificativ crescută la pacienții cu BCR comparativ cu cei fără BCR [44]. Într-un articol recent, Kobayashi a demonstrat că eRFGul scăzut este un factor de risc independent pentru ICL și că, atât prevalența ICL cât și numărul lacunelor, este invers proporțional cu nivelul de eRFG. Cel mai important, din punct de vedere practic, pare că unii din factorii de risc convențional pentru BCR (ex. fumat, dislipidemie și diabet zaharat) sunt factori de risc pentru AVC dar nu și pentru ICL. Hs-CRP, albumina serică, fibrinogenul, hemoglobina, parametrii metabolismului mineral și proteinuria (factori de risc ne-convenționali), de asemenea nu au corelații semnificative cu ICL. Doar prezența HTA și nivelul TAS sunt corelate puternic cu ICL la pacienții cu BCR [35].

Prevalența ICL a fost semnificativ scăzută la pacienții cu TA bine controlată și la cei care utilizau medicație antihipertensivă care creștera activitatea receptorilor de angiotensina II (ATII) [35]. Leziunile de materie albă (LMA) demonstrate prin IRM sunt, de asemenea, considerate markeri ai bolii cerebrale microvasculare (ex. fibrohalinoza secundară HTA și depozite de beta amiloid în vasele mici) în special asociate hipertensiunii arteriale [45, 46]. LMA par a fi asociate cu riscul crescut de AVC, alterări cognitive și demența [47 - 49]. Date recente au arătat că prevalența LMA este independent asociată cu BCR după ajustarea pentru vârstă, sex, etnie și rasă, educație și factori de risc vasculari (HTA, diabet, boli cardiace, etc) [50].

Arii mici de pierdere de semnal detectate pe imaginile IRM gradient-echo semnal T2 au fost evidențiate atât la pacienții cu AVC cât și la persoanele vârstnice sănătoase [51]. Ele par a fi fost generate de extravazări anterioare de sânge (microsângerări cerebrale MSC) și au fost atribuite unei microangiopatii cerebrale severe cu tendința la sângerare [46]. MSC indică risc crescut de AVC hemoragic și sunt considerate markeri ai bolii cerebrale microvasculare severe [52, 53]. Un studiu recent publicat de Cho și colab sugerează că funcția renală scăzută este asociată cu prezența MSC în AVC acut ischemic [54]. Conform datelor publicate în ediția curentă a NDT, BCR predializa și BCR stadiul 5D se conturează ca factori de risc pentru MSC. În articolul semnat de Ikram și colab., prevalența MSC s-a dovedit a fi crescută la pacienții cu BCR pre-dializa și crește odată cu progresia BCR [45]; RFG-ul s-a conturat ca un factor de risc independent și puternic pentru apariția MSC, la fel ca HTA și vârsta.

Shima și colab. au demonstrat aceeași relație între progresia BCR și prevalența MSC la pacienții BCR predializa [55]; ureea, creatinina serică și eRFG scăzut sunt semnificativ și independent asociate cu prezența MSC. Acest studiu poate dovedi că scăderea funcției renale este corelată cu un risc crescut de AVC clinic și subclinic. Autorii au concluzionat ca MSC la pacienții BCR predializa, evaluat prin IRM semnal T2, ar putea fi un marker clinic util și fezabil pentru predicția unor evenimente cerebrovasculare ulterioare.

La pacienții cu BCR stadiul 5D, Naganuma și colab descriu o prevalență crescută a MSC, strâns asociată cu alte boli cerebrale microvasculare [56]. HTA și vârsta s-au dovedit, încă o dată, factori de risc puternici pentru MSC.

După unii autori creierul și rinichiul prezintă o cale comună și unică de a reacționa la fluctuații ale tensiunii arteriale și a fluxului sanguin, datorită similarității patului vascular cu rezistență scăzută. Fluctuațiile de presiune înaltă care există în carotidă, arterele vertebrale și renale cât și fluxul sanguin turbulent expun vasele mici ale acestor două organe la variații de presiune și flux care explică leziunile microvasculare precum și insuficiența renală rezultată și alterările neurologice și cognitive secundare. [57, 58]. Astfel, informații despre lezarea microvasculaturii într-unul din cele 2 organe poate oferi informații despre leziunile din celălalt organ. În ce privește rinichiul, markerii de leziune propuși de KDOQI sunt albuminuria/proteinuria și, pentru scăderea funcției, eRFG, în timp ce, pentru creier, markerii de leziune ar putea fi alterările microvasculare descrise prin IRM – ex prezența ICL, LMA sau MSC. Thompson și Hakim au lansat o ipoteză interesantă cum că boala vaselor mici este, de fapt, o condiție sistemică care afectează atât creierul cât și alte sisteme, indusă de îmbătrânire și accentuată de factorii de risc cardiovasculari. Autorii au utilizat termenul de „disfuncție sistemică arteriolară” pentru a contura această condiție. Ei sugerează ca unul dintre prețurile biologice plătite pentru creșterea duratei de viață (de la aproximativ 40 la mai mult de 70 de ani) este o disfuncție generală a perfuziei arteriolară. Astfel, practic noi supraviețuim scopului nostru biologic [57].

Datele existente sugerează ca o țintă centrală logică pentru prevenție și tratament în boala microvasculară din rinichi și creier ar trebui să fie reducerea presiunii pulsului central. Aceasta înseamnă reducerea undei reflectate prin dilatarea arterelor de conductanță deoarece medicamentele nu afectează direct aorta și arterele mari. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor de angiotensină și blocanții canalelor de calciu pot avea acest efect [58].

Relația dintre rinichi și creier încă necesită clarificări. Nu se cunoaște în prezent dacă ambele organe sunt victime ale insuficienței de perfuzie sau unul este agresor iar celalalt victimă. În viitorul apropiat, cercetările genetice și/sau moleculare ar putea aduce mai multă lumină în această problematică cenușie.”

Cu ocazia „Zilei mondiale a rinichiului 2011” care a avut drept moto „Protect your kidneys save your heart” revista *Nephrology Dialysis and Transplantation* a colaborat cu grupul de reviste *ESC Journal* (revistele Societății Europene de Cardiologie) și a oferit acces liber pe durata lunii martie 2011 la cele mai interesante și valoroase articole pe care le-a publicat în ultimele 12 luni despre BCR. Între aceste articole a fost inclus și cel prezentat mai sus. [59-60].

6.3. BIBLIOGRAFIE

1. Schrader J, Luders S, Kulschewski A *et al.* Acute candesartan cilexetil therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703
2. Baptista MV, van Melle G, Bogousslavsky J. Prediction of in-hospital mortality after first-ever stroke: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Sci* 1999; 166: 107–114
3. Baldi G, Altomonte F, Altomonte M *et al.* Intracranial haemorrhage in patients on antithrombotics: clinical presentation and determinants of outcome in a prospective multicentric study in Italian emergency departments. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 286–293
4. Elneihoum AM, Goransson M, Falke P, Janzon L. Three-year survival and recurrence after stroke in Malmo, Sweden: an analysis of stroke registry data. *Stroke* 1998; 29: 2114–2117
5. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke* 1997; 28: 491–499
6. Collins TC, Petersen NJ, Menke TJ, Soucek J, Foster W, Ashton CM. Short-term, intermediate-term, and long-term mortality in patients hospitalized for stroke. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 81–87
7. van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J *et al.* LiLAC study group. Longterm survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005; 365: 2098–2104
8. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M *et al.* European BIOMED Study of Stroke Care Group. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. The European Community Stroke Project. *J Neurol Sci* 2006; 244: 143–150
9. Arboix A, Manzano C, Garcia-Eroles L *et al.* Determinants of early outcome in spontaneous lobar cerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 187–192
10. MacWalter RS, Wong SY, Wong KY *et al.* Does renal dysfunction predict mortality after acute stroke? A 7-year follow-up study. *Stroke* 2002; 33: 1630–1635
11. Abramson JL, Jurkovitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middleaged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int* 2003; 64: 610–615
12. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68: 228–236

13. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002; 88: 119–124
14. Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics (2000) Older Americans 2000: Key Indicators of Well-being, U.S. Government Printers Office, Washington, DC
15. Kennerfalk A, Ruigomez A, Wallander MA, Wilhelmsen L, Johansson S. Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United Kingdom. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 797–803
16. Ali T, Khan I, Simpson W *et al.* Incidence and outcome in acute kidney injury: a comprehensive population based study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1292–1298
17. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204–R212
18. NKF K/DOQI GUIDELINES Available at www.kidney.org
19. Hartmann A, Rundek T, Mast H *et al.* Mortality and causes of death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 2001; 57: 2000–2005
20. Modrego PJ, Mainar R, Trull L. Recurrence and survival after first ever stroke in the area of Bajo Aragon, Spain. A prospective cohort study. *J Neurolog Sci* 2004; 224: 49–55
21. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure study group. *Kidney Int* 1996; 50: 811–818
22. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143–1150
23. Khan IH, Catto GR, Edward N, Macleod AM. Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *Q J Med* 1997; 90: 781–785
24. Xue JL, Daniels F, Star RA *et al.* Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1135–1142
25. Wang JG, Staessen JA, Fagard RH *et al.* Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 1069–1074
26. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH *et al.* Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2213–2222
27. Schiller A, Petrica L, Petrica M, Matcau L, Mihaescu A, Posta N, Taranu M. **High prevalence of chronic kidney disease in stroke patients is associated with poor prognosis** *Nephrol. Dial. Transplant* 2006 21 (suppl 4) SP 317 iv 119
28. Covic A, Schiller A, Mardare NG, Petrica L, Petrica M, Mihaescu A, Posta N **The impact of acute kidney injury on short-term survival in an Eastern European population with stroke.** *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 2228–2234
29. Bagshaw SM **Short- and long-term survival after acute kidney injury** *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 2126–2128
30. Chobanian AV, Bakris JL, Black HL *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572
31. Go AS, Chertow GM, Fan D *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305

32. Brosius FC III, Hostetter TH, Kelepouris E et al American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; Council on High Blood Pressure Research; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Epidemiology and Prevention; Quality of
33. Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006; 114: 1083–1087
34. Truelsen T, Begg S, Mathers C. The Global Burden of Cerebrovascular Disease 2000 http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovasculardiseasestroke.pdf
35. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–S266
36. Kobayashi M, Hirawa N, Yatsu K et al. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 201–207
37. Mackay J, Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke. World Health Organization (WHO) in Collaboration with the Centers for Disease Control and Prevention 2004 http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
38. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69–e171[published correction appears in *Circulation*. 2007;115(5):e172], doi:10.1161/CIRCULATIONAHA/106.179918
39. Ovbiagele B. Impairment in glomerular filtration rate or glomerular filtration barrier and occurrence of stroke. *Arch Neurol* 2008; 65
40. The 2009 USRDS Annual Data Report, Morbidity and Mortality, Vol.1 CKD, Ch 5, pg 92 <http://www.usrds.org/2009>
41. Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K et al. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: S16–S21
42. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke* 2009; 40: 1296–1303
43. Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M et al. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 194–200
44. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 611–619
45. Kobayashi S, Ikeda T, Moriya H et al. Asymptomatic cerebral lacunae in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 35–41
46. Ikram MA, Vernooij MV, Hofman A et al. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke* 2008; 39: 55–61
47. Fazekas F, Kleinert R, Roob G et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 637–642

48. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34: 1126–1129
49. Au R, Massaro JM, Wolf PA et al. Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 246–250
50. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004; 61: 1531–1534
51. Khatri M, Wright CB, Nickolas TL et al. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke* 2007; 38: 3121–3126
52. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K et al. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002; 33: 1536–1540
53. Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 550–555
54. Kinoshita T, Okudera T, Toshio T et al. Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient echo T2*-weighted MRI. *Stroke* 2000; 31: 1646–1650
55. Cho A.-H, Lee S.B., Han S.J. et al. Impaired kidney function and cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2009; 73: 1645–1648
56. Shima H, Ishimura E, Naganuma T et al. Cerebral microbleeds in predialysis patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1554–1559
57. Nakatani T, Naganuma T, Uchida J et al. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003; 23: 86–90
58. Thompson CS, Hakim AM. Living beyond our physiological means: small vessel disease of the brain is an expression of a systemic failure in arteriolar function: a unifying hypothesis. *Stroke* 2009; 40: e322
59. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200–204
60. Oxford Journals, Medicine & Health, Nephrology Dialysis Transplantation: World Kidney Day 2011 http://www.oxfordjournals.org/our_journals/ndt/wkd_2011.html

7. MARKERI DE RISC DE BOALĂ CARDIOVASCULARĂ LA BOLNAVII CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI

Datele prezentate până acum sugerează ideea că BCR este factor de risc major de boală cardiovasculară. Fenomenul se datorează faptului că în prevalența factorilor de risc clasici (HTA, DZ, Dislipidemii) este crescută în BCR, iar în cursul evoluției BCR apar și factori noi de risc cardiovascular, proprii reducerii funcției renale (activare excesivă a sistemului renina-angiotensina- aldosteron, stress oxidativ, toxine uremice, hiperhomocisteinemie, anemie, etc) În același timp prevalența factorilor de risc crește pe măsura reducerii funcției renale (progresiei BCR) [KDOQI 2002]. Din aceste motive BCR a fost comparată cu echivalenta de ateroscleroză progresivă. Fenomenul explică faptul că BCV rămâne principala cauză de mortalitate a bolnavilor cu BCR. În context devine importantă evaluarea riscului cardiovascular al bolnavilor cu BCR. Lucrarea noastră „**Evaluation of advanced glycation end products accumulation, using skin autofluorescence, în CKD and dialysis patients**” Oleniuc M, Schiller A, Secara I, Onofriescu M, Hogas S, Apetrii M, Siriopol D, Covic A Int Urol Nephrol (2012) 44:1441–1449 DOI 10.1007/s11255-011-0097-5 abordează aceasta tematică din punctul de vedere al stresului metabolic [31].

„**Evaluarea acumulării produșilor finali de glicare avansată, utilizând autofluorescența cutanată la pacienții cu boală cronică de rinichi și în program de dializă**” Oleniuc M, Schiller A, Secara I, Onofriescu M, Hogas S, Apetrii M, Siriopol D, Covic A Int Urol Nephrol (2012) 44:1441–1449 DOI 10.1007/s11255-011-0097-5

INTRODUCERE

Inflamația, stresul oxidativ și disfuncția endotelială reprezintă anomalii comune atât în boala cronică de rinichi (BCR) cât și în boala cardiovasculară (BCV). Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară (CV) este crescută la pacienții cu BCR în comparație cu populația non-renală. Detecția precoce a BCV în BCR este esențială pentru managementul și prognosticul pacienților.

Produșii finali de glicare avansată (AGE) sunt biomarkei de stres metabolic frecvent întâlniți la pacienții cu BCR și BCV, fiind legați în principal de mecanismele patogenice. [1]. Autofluorescența cutanată (AF tegumentar) este determinată în parte de acumularea AGE. Această metodă utilizează proprietățile fluorescente ale AGE, asemenea metodei extensiv utilizate CLF, și a fost validată pentru măsurătorile specifice AGE și CLF pe biopsiile tegumentare. [2]

A fost demonstrat anterior ca AF tegumentară crescută prezice riscul evenimentelor cardiovasculare independent de factorii de risc tradiționali.[3] Autofluorescența cutanată este raportată ca predictor independent al mortalității cardiovasculare la pacienții dializați [4] și la pacienții diabetici [4] în populațiile caucaziene.

Scopul nostru a fost de a evalua acumularea tisulară a AGE la pacienții cu BCR și posibilele corelații cu factorii de risc tradiționali și non tradiționali. Prin corelarea autofluorescenței tegumentare cu acumularea AGE, și în consecință cu stresul metabolic și

oxidativ la pacienții cu BCR și diabet, urmărind a identifica o metodă capabilă de a ne oferi o impresie rapidă asupra complicațiilor pe termen lung.

MATERIALE ȘI METODA

Populația de studiu. Trei sute zece pacienți au fost înrolați în acest studiu. Pacienții cu boli inflamatorii acute sau cronice și malignități active au fost excluși. Subgrupa de pacienți tratați prin hemodializă (n=157) au avut vârsta medie de 55,9 +/- 14.1 ani și o vechime în dializa medie de 63 (93), iar 30 (19,1%) au fost diabetici. În subgrupa tratată prin dializă peritoneală (PD) (n=102), vârsta medie a fost de 56 +/-14.9 ani, iar vechimea medie în dializă de 24 (56) luni, 18 (17,6%) au fost diabetici.

Am inclus de asemenea o subgrupa de pacienți cu BCR (n=32) (vârsta medie 68.8 +/- 9.4 ani), vechimea medie BCR (30,7 +/- 36 luni), 11 (34%) diabetici, precum și o subgrupa de 19 pacienți cu diabet zaharat tip 2, fără insuficiența renală (RFG (90 ml/min, MDRD4) (vârsta medie 59.3 +/- 12,6, durata medie a diabetului de 36 (57) luni, fără proteinurie). Pacienții cu BCR per dializa și grupul diabeticilor non BCR, au fost selectați din ambulator. Toți pacienții au semnat un consimțământ informat, și s-a obținut acordul comisiei de etică locale conform protocolului din fiecare județ.

Colectarea datelor. Caracteristici relevante ale pacienților au fost extrase din fisele medicale sau din anamneza, s-au inclus caracteristici demografice și durata terapiei de suplere renală /BCR/ diabet. Istoricul de boală cardiovasculară (infarct miocardic, angină pectorală, accident vascular cerebral, AIT, boală venoasă periferică sau boală arterială periferică), istoric de diabet zaharat, și medicația curentă au fost extrase din fisele pacienților. Statutul de fumător s-a obținut din anamneză și s-a definit ca uz curent de țigări. Pacienții au fost considerați hipertensivi, conform ghidurilor Societății Europene de Hipertensiune, sau dacă erau în tratament antihipertensiv. La pacienții diabetici și cu BCR s-au recoltat analize de sânge în momentul prezentării în ambulator, iar celor HD și PD s-au extras valorile cele mai recente din fisele medicale.

Autofluorescența cutanată. Acumularea produșilor de glicare avansată a fost evaluată măsurând autofluorescența cutanată folosind un cititor de autofluorescență validat (AGE Reader, DiagnOptics b.v. Groningen, Olanda), metodă descrisă anterior de Meerwaldt [1].

Pe scurt, cititorul de autofluorescență iluminează o suprafață cutanată de 1 cm², cu o sursă luminoasă între 300-420 nm (excitații de vârf 370 nm). Lumina din tegument este măsurată printr-un spectrometru (AVS-USB2000, Avantes Inc, Eerbeek, Olanda), în intervalul 300-360 nm, utilizând o fibra optică de 200 lg.

AF cutanată a fost măsurată ca și raportul dintre emisie și excitație, calculând în unități arbitrare (AU), împărțind intensitatea luminii fluorescente provenind din piele (măsurată ca și aria sub curba AUC a lungimilor de undă fluorescente între 420-600 nm) la intensitatea luminii emise (măsurată ca și AUC a lungimilor de undă între 420 și 300 nm), înmulțit cu 100. Pentru fiecare pacient s-au obținut 3 măsurători la nivelul antebrațului, la 10 cm sub cot și pe o suprafață cutanată normală fără vase vizibile, cicatrici sau alte anomalii cutanate vizibile. Toate măsurătorile s-au desfășurat în condiții de semi-obscuritate.

Analiza statistică. Pentru analiza statistică s-a utilizat programul SPSS versiunea 17 pentru Windows (SPSS Inc. Chicago, IL). Variabilele parametrice s-au exprimat ca medie +/- DS, cele non parametrice ca mediana și cele nominale ca procentaje. Pentru toate analizele, p

<0.05 a fost considerat statistic semnificativ. Au fost utilizate testele Mann Whitney și student t pentru a compara categoriile. Pentru a determina semnificația corelațiilor, s-a utilizat testul Pearson de corelație, pentru variabilele continue și Sparman pentru variabilele non-parametrice. Analizele uni și multivariate de ex regresia liniara multipla s-a utilizat pentru investigarea corelațiilor dintre parametrii studiați.

REZULTATE

Evaluarea acumulării AGE la pacienții dializați Valorile AGE tisular, exprimate prin autofluorescența cutanată, au fost semnificativ mai înalte la pacienții tratați prin HD sau PD (valori medii AGE 3.56 ± 0.7 AU vs. BCR predializă (3.18 ± 0.45 AU) ($P \leq 0.01$). Pacienții în grupul diabetici non BCR au avut valorile medii AGE cele mai mici (2.76 ± 0.33 AU) ($P \leq 0.01$) (Fig. 1).

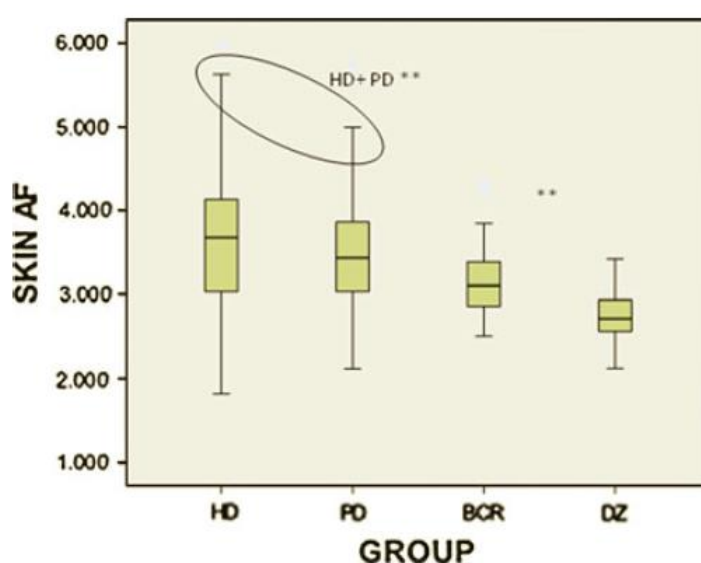


Figura. 1 Comparația dintre nivelele AF cutanate (AU) în cele 4 subgrupe de pacienți (* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$)

Comparația dintre nivelele cutanate AF la pacienții cu BCR stadiu final, tratați prin hemodializă VS dializa peritoneală. Valorile AGE au fost ușor mai înalte în grupul HD (3.614 ± 0.79 AU), în comparație cu grupul PD (3.489 ± 0.7 AU), dar, similar cu studii precedente, diferența nu a fost semnificativă ($p > 0.05$) în ciuda faptului că pacienții hemodializați au prezentat o prevalență mai mare a diabetului și a CVD, un istoric mai lung de BCR și o vechime în dializă mai mare ($p < 0.01$ pentru toate categoriile) (Tabel 2). Nivelele AGE au fost semnificativ mai înalte la pacienții diabetici dializați, indiferent de modalitatea de tratament- dializă peritoneală sau hemodializa (3.5 ± 0.75 AU VS 3.85 ± 0.72 AU) ($P < 0.01$) (Fig 2)

Tabel 2 Comparația între diversele grupe de dializați

	HD (n = 157)	PD (n = 102)	P		
vârsta (ani)	59.92 ± 14.1	56.37 ± 14.86	0.76		
Durata BCR (luni)	92	(343;96)	36	(108;68)	\0.01
Vechimea în dializa (luni)	29	(160;63)	16	(81;37)	\0.01
Diabet zaharat (n) (%)	30	(19.1)	18	(17.6)	0.76
Boala cardiovasculară	51	(32.5)	29	(28.4)	0.49
AF cutanata (A.U.)	3.614 ± 0.79	3.489 ± 0.7	0.09		

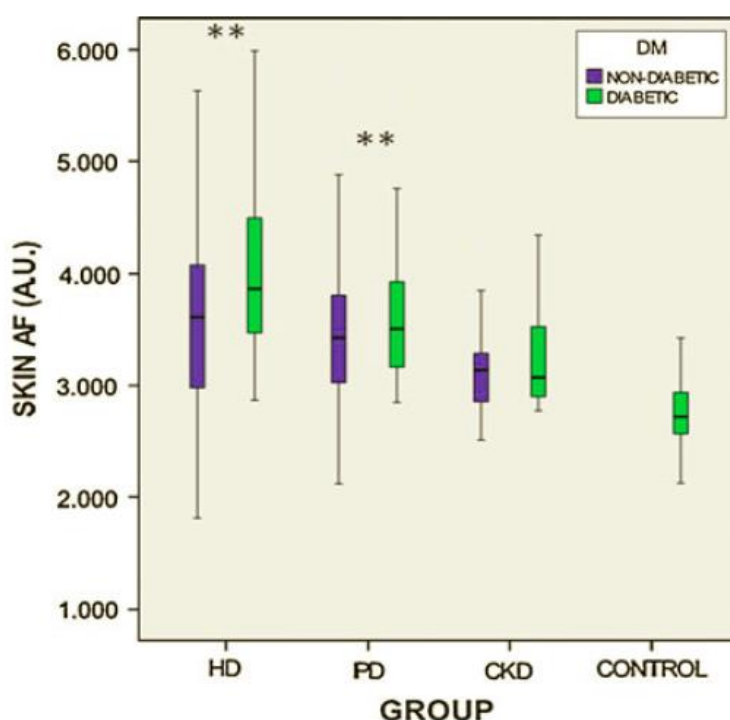


Figura .2 Boxplot reprezentând nivelele AF cutanate la pacienții dializați și BCR cu sau fără diabet

Am investigat dacă medicația ameliorează disfuncția endotelială, spre exemplu blocada SRA și statine, și dacă are impact pe nivelele AGE, dar nu am găsit nici o diferență statistic semnificativă între nivelele AF cutanate la pacienții care erau pe statine în comparație cu cei fără acest tratament.

AF cutanata evaluată la pacienții dializați s-a corelat cu durata BCR ($r = 0.155$, $p < 0.05$) și vechimea în dializa ($r = 0.147$, $p < 0.05$), cu diabet ($r = 0.146$, $p < 0.05$), vârsta ($r = 0.134$, $p < 0.05$) (Fig 3).

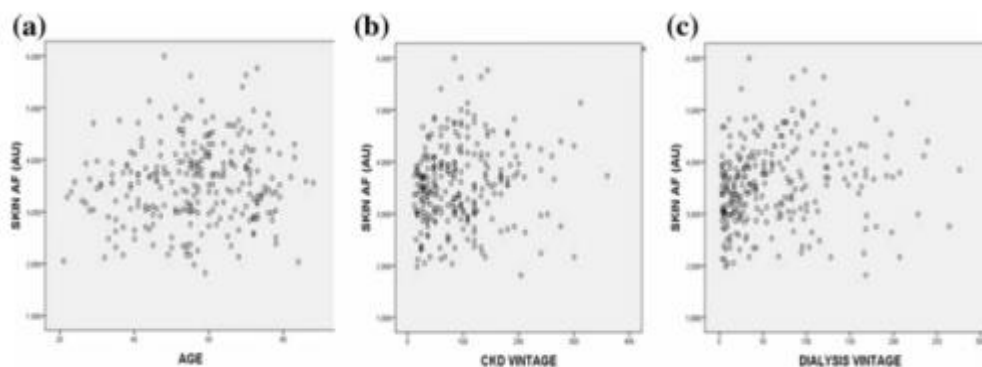


Figura.3 Valoarea AF cutanate se asociază cu vârsta (a), BCR (b) și vechimea în dializă (c) la pacienții dializați

Toți acești potențiali determinanți au intrat într-un model de regresie logistică (care a inclus medicația cu statine și blocanți SRA ca și potențiali confunderi). După multiple ajustări (tabel 3) doar nivelele glicemice și vârsta au fost statistic semnificative, explicând 21% respectiv 17% din variațiile observate.

Din cauza faptului că un număr mic de factori s-a corelat cu AF cutanată la pacienții HD (vârsta și diabet), precum și asocierile slabe observate au determinat ca o analiză multivariată să nu fie necesară. Luând în considerare faptul că tipul hemodializei ar putea avea un impact asupra disfuncției endoteliale și acumulării produșilor AGE, am comparat pacienții cu dializă convențională cu cei cu hemodiafiltrare. Rezultatele au arătat că aceștia au fost mai în vârstă (59.06 ± 1.81 vs 55.87 ± 1.35 (p < 0.01), au avut o durată a BCR mai lungă (137.7 ± 9.4 vs 96.66 ± 5.7 luni) (p < 0.01) și vechimea în dializă (103.91 ± 9.4 vs 69.52 ± 5.7 luni) (p < 0.01), au prezentat diabet în proporție mai mare (p < 0.05).

Nivelele AF au fost doar ușor mai mari la pacienții cu HDF (3.752 ± 0.13 vs 3.574 ± 0.07 AU) (p 0.28) în comparație cu cei pe hemodializa convențională.

Pacienții PD cu istoric de boală cardiovasculară au prezentat nivele crescute ale AGE tisulare în comparație cu cei fără istoric. (3.63 ± 0.16 vs 3.42 ± 0.75 AU) (p < 0.05). Funcția renală reziduală s-a dovedit a fi importantă întrucât valorile AGE au fost semnificativ mai înalte la pacienții PD anurici (3.73 ± 0.13 vs 3.36 ± 0.08) (p < 0.05). Pacienții anurici, deși nu semnificativ mai în vârstă, au avut un istoric mai lung de BCR (93.74 ± 10.7 vs 61.23 ± 5.46 luni) (p < 0.01) și vechime în dializă mai mare (59.48 ± 8.59 vs 29.68 ± 4.39 luni) (p < 0.01) și de asemenea istoric mai mare de boală cardiovasculară.

Spre deosebire de pacienții HD, la pacienții PD am observat o diferență semnificativă în nivelele AF cutanate în funcție de utilizarea BRA. Acestea sunt mai înalte în subgrupul cu inhibitori de EC (3.73 ± 0.6 vs 3.34 ± 0.7 AU) (p < 0.01).

Analiza univariată dintre AF cutanată și factorii de risc tradiționali și factorii asociați cu CVD la pacienții PD au determinat o corelație pozitivă între AF cutanată și durata BCR (R 0.29, P < 0.01) și vechimea în dializa (r 0.33, p < 0.01)

Toate celelalte variabile clinice și biochimice nu s-au corelat semnificativ statistic cu AF cutanată. În analiza multivariată, nu sunt prezente asocieri independente cu AF cutanată. (Tabel 4)

Tabel 3 Regresia multivariată lineară pentru AF cutanată ca variabilă independentă

Variabile independente	Univariate				Multivariate	
	B	b	SE	P	b	P
Vechimea BCR	4.27	0.155	0.001	0.05	0.063	0.58
Vechimea în dializa	0.002	0.147	0.002	0.05	0.138	0.23
Vârsta	0.007	0.134	0.003	0.01	0.18	0.005
Diabet	0.351	0.146	0.12	0.05	0.21	0.001

În grupul BCR, valorile AGE au fost doar ușor mai înalte dacă pacienții au prezentat diabet (3.277 AU vs 3.132 AU) (P 0.5), dar semnificativ mai înalte în comparație cu grupul de control (fig. 2) Nu am găsit nici o diferență semnificativă între valorile AF cutanate și stadiul BCR în funcție de RFG. Similar cu pacienții PD, pacienții BCR tratați cu BRA au prezentat valori semnificativ mai mari ale AF cutanate în comparație cu cei fără acest tratament (2.96 +/- 0.3 vs 3.4 +/- 0.4 AU pentru inhibitorii de EC, respectiv 2.96 +/- 0.3 vs 3.55 +/- 0.5 AU pentru antagoniști de AT1. (P <0.05)

Tabel 4 Analiza regresiei lineare multivariate cu AF cutanată ca și predictor dependent la pacienții cu PD

Variabile independente	Univariate			Multivariate		
	B	b	P	B	b	P
Vechimea BCR	0.004	0.29	0.002	0.001	0.085	0.56
Vechimea în dializa	0.006	0.33	0.001	0.004	0.242	0.1
Funcție renală reziduală	0.364	0.23	0.019	0.202	0.133	0.2

DISCUȚII

Acest studiu cross-sectiional s-a axat pe evaluarea acumulării AGE și a determinantilor săi (măsurati prin autofluorescența cutanată) într-o populație mare de BCR (predializa, HD, PD). AGE joacă un rol important în procesul de îmbătrânire fiziologică și în evoluția diverselor complicații ale diabetului și a bolii cronice de rinichi în stadiu terminal [2,5,6] Acumularea AGE este semnificativ mai mare la acești pacienți [3,7] și poate, prin intermediul reacțiilor biochimice să contribuie la accelerarea complicațiilor BCR stadiu terminal (2), inclusiv a bolii cardiovasculare. Mortalitatea cardiovasculară este mult crescută la pacienții cu BCR, iar ratele mortalității la pacienții hemodializați sunt marcat crescute, în ciuda măsurilor curente de a ameliora supraviețuirea (7). Asadar, evaluarea acumulării AGE în ESRD poate rafina evaluarea riscului, iar integrarea mai bună a determinantilor acestuia poate deschide noi opțiuni de terapie.

Variabile dependente: AF cutanată, ajustată pentru PTH, blocada RAS și diabet. Câteva studii recent publicate au arătat că nivelele cutanate AGE sunt predictorii puternici ai supraviețuirii la pacienții hemodializați independent de alți factori de risc bine stabiliți, ca și fumatul sau profilul lipidic. [8,9]

Comparația dintre AGE la pacienții PD respectiv HD s-a mai realizat anterior într-un singur studiu recent [10], și după cunoștința noastră, acesta este primul studiu care oferă informații în legătură cu acumularea AGE și AF cutanată atât în populația dializată cât și în populația cu BCR.

În studiul nostru, valorile AGE tisulare, exprimate ca și autofluorescența cutanată, au fost semnificativ mai înalte la pacienții dializați în comparație cu pacienții BCR predializă. Pacienții din lotul de control, deși diabetici dar fără afectare renală, au prezentat nivelele AGE cele mai scăzute. În orice caz, toate aceste valori au fost semnificativ mai înalte în comparație cu valorile de referință la subiecții sănătoși, pentru fiecare categorie [11]

AF cutanată, evaluată la pacienții dializați, s-a corelat atât cu durata BCR cât și cu vechimea în dializă. Valorile AGE au fost ușor mai înalte în grupul HD în comparație cu lotul PD, dar asemanator studiilor anterioare, diferența nu a fost semnificativă [10]. Pacienții cu BCR, și mai ales cei în terapie de suplere renală, sunt subiecții unui grad mare de stres metabolic. [12]. În plus, s-a demonstrat ca hiperglicemia este un important contributor la acumularea AGE ca marker al stresului metabolic. Într-adevăr, nivelele AGE au fost semnificativ mai înalte la pacienții dializați cu diabet indiferent dacă au fost tratați cu HD sau PD și s-au corelat cu nivelele glicemice, asemenea datelor raportate anterior în literatură.

Datele noastre nu au confirmat câteva mecanisme etiopatogenice pentru acumularea AGE. Valorile AGE, deși mai înalte la fumători, nu au prezentat semnificație statistică. Mai întâi, statusul de fumator a fost unul dintre cei mai importanți determinanți ai formării și acumulării AGE, și acest fapt a fost recent dovedit pentru populația sănătoasă. [12]

Rezultatele noastre negativ ar putea fi explicate de procentul mai mic de fumatori inclus, în comparație cu alte studii (15%). [4] În al doilea rând, AF cutanată este mai înaltă la pacienții cu boală cronică în stadiul terminal, cu istoric de boală cardiovasculară, în comparație cu cei fără aceasta. Studii recente au descris o relație independentă între AF cutanată și CVD la pacienții în predializă [13]. În populația dializată din studiul nostru, prezența bolii cardiovasculare nu a atins semnificație statistică ca și contributor al nivelelor AF cutanate în dializă. În al treilea rând, medicația cunoscută a îmbunătății disfuncția endotelială, precum blocarea SRA sau statinele are impact asupra nivelelor AGE, după cum s-a sugerat și în cercetări anterioare [14]. Deși valorile AF cutanate au fost ușor mai scăzute la pacienții care utilizau statine sau blocanți AT1 sau inhibitori IECA, nu s-a remarcat nici o corelație semnificativă în analiza noastră cross-secțională. Faptul că nivelele AGE sunt crescute la pacienții care utilizează unul dintre aceste medicamente poate fi explicat de proporția mai mare de diabetici în acest subgrup și va fi subiectul investigațiilor ulterioare.

Am analizat separat pacienții în hemodializă și dializă peritoneală. În grupul HD, s-a remarcat corelația pozitivă dintre AF cutanată și diabet, și acesta a fost un predictor independent în analiza variabilelor multiple, dar nu am descoperit, după cum ne-am fi așteptat, o corelație pozitivă cu durata bolii, istoricul de boală cardiovasculară sau vârsta. În populația PD, analiza univariată a arătat o asociere semnificativă între nivelele AGE, vârsta și diabet. Diferențe comparabile între pacienții PD și HD au fost raportate și în studii recente [16]. Nivelele AF cutanate s-au corelat pozitiv cu durata BCR și vechimea în dializă la pacienții PD și negativ cu kTV, ca marker de dializă adecvată. Am considerat evaluarea factorilor nonconvenționali de risc ai BCR precum anemia, malnutriția și markerii inflamatori ca importanți la acești pacienți. Rezultatele noastre nu au arătat corelații puternice între

acumularea AGE și CRP, feritina, nivelele hemoglobinei, și kTV, atunci când am introdus acești factori în modele de regresie multivariată lineară.

Funcția reziduală renală s-a dovedit a fi importantă întrucât valorile AGE au fost semnificativ mai înalte la pacienții PD anurici. Rolul diurezei în clearanceul produsilor AGE și reducerea stresului oxidativ s-a investigat în câteva studii, care au analizat în principal nivelele plasmatiche ale AGE [17]. După cunoștința noastră, nu sunt date anterioare în ceea ce privește AF cutanată și funcția renală reziduală.

Există studii anterioare care leagă valorile AGE crescute cu pierderea funcției renale reziduale, dar aceste investigații intervenționale au fost conduse pe modele animale [18].

Metodele convenționale de terapie de suplere renală sunt doar parțial eficiente în clearanceul produsilor AGE, și aceasta depinde de frecvența și durata dializei [10,19,20]. De asemenea, tratamentul însuși poate contribui la acumularea AGE: unele membrane de HD mai puțin biocompatibile, pot contribui la creșterea formării AGE. (21) Toți pacienții incluși în studiul nostru au fost dializați de 3 ori pe săptămână, cel puțin 4 ore, utilizând membrane high flux. Rezultatele noastre arată că pacienții pe HDF sunt mai în vârstă, au o durată BCR mai mare, vechime în dializă mai mare și sunt în proporție mai mare diabetici, dar nivelele AF cutanate au fost doar ușor mai înalte în comparație cu cele evidențiate la pacienții aflați pe hemodializă convențională.

În acest studiu cross-secțional, nu am observat nici o diferență în nivelele AF cutanate între sexe, asemănător studiilor anterioare. Pierderea diferențierii în funcție de sex la o vârstă mai înaintată s-a atribuit scăderii conținutului de collagen la femeile postmenopauzale. [22]

În grupul BCR, valorile AGE sunt mai înalte la pacienții cu diabet în comparație cu pacienții din lotul de control. Studii anterioare au stabilit că AF cutanată crește pe măsură ce RFG scade, mai ales ca urmare a epurării renale a AGE. (23) și a creșterii producției prin dicarbonil și stres oxidativ. [24,25] Am arătat că AF cutanată crește pe măsura avansării BCR și progresiunii înspre stadiul final. AF cutanată s-a corelat cu categoria de RFG, calculată în baza formulei MDRD. RFG redus este considerat factor de risc pentru progresia bolii cardiovasculare, și prevalența sa crește pe măsură ce RFG scade [26,27]. Această observație nu este posibilă în studiul nostru. Lipsa altor rezultate mai complexe poate fi explicată de numărul limitat de pacienți cu BCR inclus în studiu în momentul analizei. Investigații ulterioare vor fi conduse pe grupuri mai mari de pacienți. Similar rezultatelor obținute în momentul analizei pacienților dializați, nivelele tisulare AGE s-au corelat cu utilizarea medicației blocante SRA. Proteinuria, un factor determinant independent al AF cutanate, se corelează cu vârsta și prezența bolii cardiovasculare. Întrucât proteinuria este un factor de risc al progresiei BCR și CVD, este posibil ca mecanisme similare care contribuie la dezvoltarea proteinuriei să provoace formarea și acumularea AGE, sau ca acumularea AGE exacerbează proteinuria [28,29].

Trebuie luate în considerare câteva limitări ale studiului nostru. Prima se referă la limitările metodei. Măsurătorile de autofluorescență cutanată sunt afectate de pigmentarea pielii și nu sunt de încredere la pacienții cu tegumente închise la culoare, ca urmare a gradului de absorbție crescut a luminii excitate, 9% din populația studiată a trebuit exclusă ca urmare a reflectivității cutanate sub 6%. În al doilea rând, studiul de față este doar o analiză cross secțională cu un lot insuficient. Sunt necesare investigații prospective cu loturi suficiente și

metode statistice mai performante pentru a clarifica dacă autofluorescența cutanată este un predictor relevant pentru progresia CVD și mortalitatea pacienților cu BCR.

Din ce în ce mai mult, măsurarea AF cutanată este o metodă reproductibilă și ușor aplicabilă de investigare a efectelor patogenice a AGE în populația generală. Ca urmare a faptului că AGE sunt ușor măsurați utilizând AF reader, spre deosebire de alți markeri a stresului oxidativ, pot deveni potriviți ca o măsurătoare indirectă a stresului oxidativ în practica clinică.

AGE sunt din ce în ce mai recunoscuți ca factori importanți în patogeneza morbidității și mortalității pacienților cu BCR și a bolilor care generează BCR. Acumularea crescută a AGE s-a observat la pacienții cu PD și HD. Relația dintre funcția metabolică și vasculară în BCR rămâne de mare importanță și poate oferi baza interacțiunii dintre stresul metabolic, consecințele cardiovasculare structurale/funcționale și prognosticul clinic.

7.1. BIBLIOGRAFIE

1. Meerwaldt R, Links T, Graaff R et al (2005) Simple non-invasive measurement of skin autofluorescence. *Ann N Y Acad Sci* 1043:290
2. Lutgers HL, Graaff R, Links TP et al (2006) Skin auto-fluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:2654–2659
3. Meerwaldt R, Lutgers HL, Links TP et al (2007) Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes. *Diabetes Care* 30:107–112
4. Tanaka K, Katoh T, Asai J et al (2010) Relationship of skin-autofluorescence to cardiovascular disease in Japanese he-modialysis patients. *Ther Apher Dial* 14:334–340
5. Meerwaldt R, Hartog JWL, Graaff R, Huisman RJ, Links TP, den Hollander NC, Thorpe SR, Baynes JW, Navis G, Gans ROB, Smit AJ (2005) Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16:3687–3693
6. Aronson D et al (2003) Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens* 21:3–12
7. Shoji T, Emoto M, Shinohara K et al (2001) Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12:2117–2124
8. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ (1998) Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9(suppl 12):S16–S23
9. Mulder DJ, van Haelst PL, Graaff R, Smit AJ, Gans ROB, Zijlstra F (2005) Skin autofluorescence is an independent marker for acute myocardial infarction. *Circulation* 112(17): II-371
10. McIntyre NJ, Chesterton LJ, John SG, Jefferies HJ, Burton JO, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW (2010) Tissue-advanced glycation end product concentration in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:51–55
11. Meerwaldt R, Hartog JWL, Graaff R, Huisman RJ, Links TP, den Hollander NC, Thorpe SR, Baynes JW, Navis G, Gans ROB, Smit AJ (2005) Skin autofluorescence, a measure of

- cumulative metabolic stress and advanced glycation end products predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3687–3693
12. Koetsier M, Lutgers HL, de Jonge C, Links TP, Smit AJ, Graaff R (2010) Reference values of skin autofluorescence. *Diabetes Technol Ther* 12(5):399–403
 13. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU et al (2003) Oxidative stress in endstage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transpl* 18:1272–1280
 14. Miyata T, de Strihou C, Ueda Y et al (2002) Angiotensin II receptor antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors lower in vitro the formation of advanced glycation end products: biochemical mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 13:2478–2487
 15. Meerwaldt R, Links T, Zeebregts C, Tio R, Hillebrands JL, Smit A (2008) The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 7:29
 16. Tessitore N, Lapolla A, Arico CN et al. Hemodialysis techniques and advanced glycation end products. In: D'Angelo A, Favaro S, Gambaro G (eds). *Advanced glycation end products in nephrology*
 17. van de Kerkhof J, Schalkwijk CG, Konings CJ, Cheriex EC, van der Sande FM, Scheffer PG, ter Wee PM, Leunissen KM, Kooman JP (2004) Nepsilon-(carboxymethyl)lysine, Nepsilon-(carboxyethyl)lysine and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in relation to peritoneal glucose prescription and residual renal function; a study in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 19(4):910–916
 18. Kalousov⁰ a M, Zima T, Tesař V et al (2002) Advanced glycation end products and advanced oxidation protein products in hemodialyzed patients. *Blood Purif* 20:531–536
 19. Fagugli RM, Vanholder R, De Smet R et al (2001) Advanced glycation end products: specific fluorescence changes of pentosidine-like compounds during short daily hemodialysis. *Int J Artif Organs* 24:256–262
 20. Inagi R, Miyata T (1999) Oxidative protein damage with carbohydrates and lipids in uremia. *Carbonyl stress Blood Purif* 17:95–98
 21. Affinito P, Palomba S, Sorrentino C, Di Carlo C, Bifulco G, Arienzo MP, Nappi C (1999) Effects of postmenopausal hypoestrogenism on skin collagen. *Maturitas* 33:239–247
 22. Gerrits EG, Smit AJ, Bilo HJ (2009) AGEs, autofluorescence and renal function. *Nephrol Dial Transpl* 24:710–713
 23. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, Links TP, Sluiter WJ, Gans RO, Bilo HJ, Smit AJ (2007) Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of
 24. cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 52:789–797
 25. Gerrits EG, Smit AJ, Bilo HJG (2009) AGEs, autofluorescence and renal function. *Nephrol Dial Transpl* 24:710–713
 26. Go AS, Chertow GM, Fan D et al (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296–1305
 27. Meerwaldt R, Lutgers HL, Links TP, Graaff R, Baynes JW, Gans RO, Smit AJ (2007) Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes. *Diabetes Care* 30:107–112

28. McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW (2011) Skin autofluorescence and the association with renal and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease stage 3. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011 Sept 1 [Epub]
29. Miyata T, Wada Y, Cai Z, Iida Y, Horie K, Yasuda Y, Maeda K, Kurokawa K, van Ypersele DS (1997) Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation endproducts in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 51:1170–1181
30. Oleniuc M, Schiller A, Secara I, Onofriescu M, Hogas S, Apetrii M, Siriopol D, Covic A Evaluation of advanced glycation end products accumulation, using skin autofluorescence, in CKD and dialysis patients” *Int Urol Nephrol* (2012) 44:1441–1449 DOI 10.1007/s11255-011-0097-5

8. LEZIUNEA ACUTĂ DE RINICHI. IMPLICAȚII ÎN SUPRAVIEȚUIREA BOLNAVULUI CRITIC, FACTOR FAVORIZANT DE BCR

Insuficiența renală acută (IRA) este definită ca o pierdere bruscă (acută) a funcțiilor renale datorat unor cauze multiple (de tip prerenal, renal sau postrenal). Aceasta definiție academică deși logică și adevărată necesită în practică o definiție operațională, aplicabilă în context clinic. Până în urmă cu 10-15 ani au existat în uz cel puțin 20 de definiții operaționale, utilizate în centrele care abordau această patologie sau în unitățile de asistență medicală pentru stări critice. Dezavantajele majore ale acestui fenomen constau în faptul că prevalența, incidența, semnificația clinică și prognostică a IRA nu puteau fi evaluate și evidențele obiective care să permită întocmirea unor ghiduri de terapie, lipseau. Pe de altă parte IRA ca și noțiune clinică nu definea nici măcar aproximativ mecanismele și leziunile pe care aceste mecanisme le induc. Din aceste motive în 2003-2004 grupul de experți ADOQI a introdus conceptul de Acute Kidney Injury (AKI) și clasificarea RIFLE [1]. În România AKI a fost asimilat cu noțiunea de Leziunea acută de Rinichi (LAR). La numai doi ani după lansare grupul AKIN (Akute Kidney Injury Network) a modificat definiția și clasificarea LAR, la cel existent și în prezent [17]. A urmat un mare număr de lucrări de validare atât a criteriilor RIFLE cât și ulterior a criteriilor AKIN. Rezultatul acestor studii de validare a scos în evidență câteva elemente de bază pentru practica medicală curentă: a evidențiat prevalența și incidența LAR în practica clinică, precum și efectele negative ale LAR asupra prognosticului bolnavilor atât pe timp scurt (spitalizare) cât și timp mediu sau lung (până la 5 ani). Lucrările publicate de noi și prezentate mai jos fac parte din acest grup de studii.

Deși efectul negativ al Leziunii Acute de Rinichi (LAR) asupra bolnavilor critici a fost documentată, LAR crescând riscul de deces pe scurtă și lungă durată, au existat domenii în care datele erau încă insuficiente în 2009. Asemenea domenii erau chirurgia abdominală, chirurgia vasculară, afecțiunile maligne hematologice. Studiile prezentate mai jos au abordat aceste subiecte.

8.1 LEZIUNEA ACUTĂ DE RINICHI ÎN CHIRURGIA VASCULARĂ PERIFERICĂ, UN STUDIU COHORTĂ

Leziunea acută de rinichi în chirurgia vasculară periferică, un studiu cohortă
Acute kidney injury in peripheral arterial surgery patients: a cohort study Schiller A, Mihaescu A, Timar R, Bob F, Timar B, Boieru R, Ionac M *Ren Fail*, Early Online: 1–4, DOI: 10.3109/0886022X.2013.823830 [18]

INTRODUCERE

Leziunea acută de rinichi (LAR), cunoscută anterior ca și insuficiență renală acută (IRA) și definită prin criteriile RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage) conform

Grupului de lucru ADQI, reprezintă cel mai recent concept menit să asigure diagnosticul precoce al afectării renale acute, bazat pe depistarea timpurie a leziunii rinichiului [1].

LAR este o complicație care înrăutățește prognosticul pacienților cardiaci și de chirurgie vasculară, atât pe termen scurt și cât și pe termen lung; cu toate acestea, efectul LAR pe prognosticul pacientului de chirurgie vasculară periferică nu a fost analizat în profunzime [2-4]. LAR este, de asemenea, o complicație în chirurgia generală, crescând mortalitatea, morbiditatea și costurile spitalizării [5, 6].

Studiile care au evaluat funcția renală în chirurgia de aortă abdominală au demonstrat atât leziune glomerulară (albuminuria), cât și tubulară (creșterea NAG urinara/creatinina) până la 96 % din pacienți, cu toate că numai 22 % aveau leziune acută de rinichi conform criteriilor RIFLE. De asemenea, pacienții cu anevrism de aorta abdominală (AAA) operat care au dezvoltat temporar LAR, au avut o evoluție nefavorabilă pe supraviețuire, atât pe termen scurt (30 de zile), cât și pe termen lung (10 ani), chiar dacă funcția renală s-a recuperat complet [7, 8].

Obiectivul studiului nostru a fost de a evalua prevalența LAR la o cohorte de pacienți cu boală arterială periferică (BAP) severă supuși intervenției chirurgicale de revascularizare a membrelor inferioare sau amputație, cât și prognosticul pe termen scurt (30 zile postoperator) și lung (1 an postoperator) și cele mai importante comorbidități asociate cu apariția LAR.

METODE

Pacienții din studiu. Am efectuat un studiu retrospectiv de cohorte pe 166 pacienți consecutivi cu BAP severă, programați pentru intervenție chirurgicală de revascularizare membre inferioare sau amputație, internați în perioada Ianuarie – Decembrie 2008 în Clinica de Chirurgie Vasculară din Spitalul Județean de Urgență Timișoara, România. Pe perioada spitalizării nu s-au efectuat investigații cu substanța de contrast. Datele demografice, istoricul medical și evoluția (postoperatorie și la un an) a fost colectată din fișele de observație / fișele medicale (din spital / medicul de familie) sau de la chirurgul care a îngrijit pacientul. Studiul a fost evaluat și a primit aprobarea comitetului etic al UMF „Victor Babeș” Timișoara. Toți pacienții au suferit amputație de membru inferior (diferite nivele) sau revascularizare de membru inferior (by-pass aortofemural sau femuropopliteal). Reintervenția chirurgicală a fost notată, dar pacientul a fost inclus doar o singură dată, la prima intervenție chirurgicală.

Supraviețuirea la un an și prezența evenimentelor majore cardiovasculare (infarct miocardic non-fatal și accident vascular non-fatal) la un an postoperator au fost verificate pentru fiecare pacient împreună cu medicul de familie și chirurg.

Parametri studiați. LAR a fost diagnosticată la internarea în spital sau în timpul spitalizării și stadializată aplicându-se criteriile AKIN: criteriul creatininei: creșterea în < 48 de ore a creatininei $\geq 0,3$ mg/dl sau 1,5 – 2 ori față de valoarea bazală (stadiu 1); creștere a creatininei la > 2-3 ori față de valoarea bazală (stadiu 2); creșterea > 3 ori sau > 4 mg/dl cu o creștere bruscă de cel puțin 0,5 mg/dl sau terapie de supleere renală (stadiu 3) sau criteriul diurezei: < 0,5 ml/kg/h pt > 6 ore (stadiu 1); < 0,5 ml/kg/h pt > 12 ore (stadiu 2); < 0,3 ml/kg/h pt 24 ore sau anurie de 12 ore (stadiu 3). (9).

Boala arterială periferică (BAP) a fost diagnosticată prin angiografie computerizată înainte de spitalizare și a fost clasificată în 4 stadii: stadiul I – asimptomatică (pacienți care sunt în cea mai mare parte asimptomatici; simptome nespecifice cum ar fi parestezii și

extremități reci; puls slab); stadiul II – claudicație intermitentă (stadiul Ia: claudicație intermitentă la > 200 m de mers fără dureri; stadiul Iib – claudicație intermitentă după < 200 m de mers); Stadiul III – durere în repaus; Stadiul IV – ulcere ischemice sau gangrenă. [10].

Au fost înregistrate: hipertensiunea diagnosticată ca tensiune sistolică > 140 mmHg și diastolică > 90 mmHg, diabetul zaharat (tip 1 sau 2), dislipidemia (colesterol > 200 mg/dl sau trigliceride > 150 mg/dl), boala coronariană (definită ca angina pectorală, infarct miocardic sau ischemie miocardică silențioasă), accident vascular cerebral (definit ca ischemie sau hemoragie cerebrală) și boala cronică de rinichi (BCR) (diagnosticată conform KDOQI 2002) [11]. Au fost de asemenea notate obezitatea (definită ca un IMC > 30 kg/m²) și fumatul. Au fost colectate date privind tensiunea arterială cu o zi înainte preoperator (folosind un tensiometru cu sfigmomanometru aneroid) și anumite rezultate de laborator (creatinina și glicemia a jeun preoperator cu o zi înainte și creatinina la o zi după operație la cei care aveau funcția renală afectată). Rata de filtrare glomerulară (RFG) a fost calculată folosind ecuația MDRD [11, 12].

Au fost colectate date privind medicația cardiovasculară (la momentul intervenției chirurgicale), incluzând inhibitorii de enzima de conversie (IECA), blocații de receptori de angiotensina II (BRA), blocații de canale de calciu (BCC) și statine (inhibitori de HMG-CoA reductază).

Analiza statistică. Datele au fost analizate utilizând SPSS versiunea 14 (SPSS, Chicago, IL) și au fost exprimate ca medii \pm deviație standard sau procentaje. Pentru a evidenția semnificația statistică s-a folosit testul *t*-student pentru medii și *chi*-square pentru procentaje. Distribuția de variabile continue au fost testate pentru normalitate folosind testul D'Agostino- Pearson și pentru egalitatea variantelor cu testul Levine. Pentru evaluarea multiplilor factori implicați în prognosticul bolnavilor au fost construite modele de regresie logistică multivariată. Potrivirea acestor modele a fost evaluată utilizând formula Nagelkerke pentru R² generalizat. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă.

REZULTATE

Caracteristicile demografice, clinice și biologice sunt prezentate în tabel 1.

Tabel 1. Principalele caracteristici ale bolnavilor studiați

Parametru	Tot grupul (n=166)	Fara LAR (n=145)	Cu LAR (n=21)	p (LAR vs. fara LAR)
Vârsta (ani)	63.2 \pm 10.8	63.5 \pm 10.9	61.5 \pm 9.3	0.45
Sex masculin (%)	71.6	71.7	71.4	0.98
Fumatori (%)	63.3	64.1	57.1	0.53
Obezitate (%)	15.1	15.9	9.5	0.45
RFG pre op (ml/min/1,73m ²)	75.7 \pm 27.5	76.5 \pm 26.9	70.1 \pm 31.8	0.32
RFG externare	75.8 \pm 38.1	82.6 \pm 28.7	67.8 \pm 46.4	0.21
TAs (mmHg)	133.9 \pm 16.5	132.9 \pm 16.6	140.7 \pm 14.3	0.043*
TAd (mmHg)	74.4 \pm 8.7	74.3 \pm 8.9	75.5 \pm 7.2	0.55
Gluczoza (mg/dl)	139.7 \pm 63.5	138 \pm 62.6	150.8 \pm 69.9	0.39
BCR (%)	8.43	6.2	23.8	0.005*

Parametru	Tot grupul (n=166)	Fara LAR (n=145)	Cu LAR (n=21)	p (LAR vs. fara LAR)
DZ2 (%)	36.7	33.1	61.9	0.011*
HTA (%)	72.9	73.8	66.7	0.49
Dislipidemie (%)	34.9	35.2	33.3	0.87
B coronariana (%)	47	48.3	38.1	0.38
AVC (%)	9	8.3	14.3	0.37
Tratament hipotensor				
IEC/BRA (%)	42.2	41.4	47.6	0.7
BCCa (%)	30.1	29.7	33.3	0.73
Statine (%)	81.3	82.1	76.2	0.52

*Diferența semnificativă, BMI indice de masă corporală, RFG rata filtrării glomerulare, TAs tensiune arterială sistolică, TAd tensiune arterială diastolică, LAR leziune acută de rinichi, DZ diabet zaharat, IEC inhibitor de enzimă de conversie, BRA blocant de receptor de angiotensina, BCCa blocant de canal de Ca,

În cohorta studiată de noi, incidența LAR după intervențiile chirurgicale pentru ischemie de membre a fost semnificativ mai mare la pacienții deja diagnosticați cu DZ tip 2 (21,3 % vs 7,7 % la non-diabetici, OR = 3,25, p=0,011) și cu BCR (35,7% vs 9,9%, OR=5,04, p =0,005). Pacienții care au dezvoltat LAR au avut o TA medie mai mare cu 7,8 mmHg (p=0,043). Nu a existat nicio semnificație statistică între incidența LAR și sex (p=0,98), statutul de fumător (p=0,53), prezența obezității (p=0,45), prezența hipertensiunii (p=0,49), folosirea IECA/BRA (p=0,7), folosirea BCC (p=0,73) sau folosirea statinelor (p=0,52). Folosind analiza de regresie logistică multivariată ajustată în funcție de sex și vârstă (Nagelkerke $R^2 = 0,248$), diabetul de tip 2 (p=0,038) și BCR (p=0,047) au fost confirmate ca fiind cofactori semnificativi statistic pentru LAR. În același timp LAR nu a fost influențată de ceilalți factori (hipertensiune, fumat sau obezitate).

Mortalitatea intraspital nu a fost analizată în populația de studiu. Un număr de 53 pacienți (31,9%) au avut nevoie de reintervenție și aceasta reintervenție nu a fost semnificativ asociată cu dezvoltarea LAR în timpul spitalizării (31% la cei fără LAR vs 38,1 % la cei cu LAR prezent, p=0,52).

Toți pacienții care au dezvoltat LAR (12,7%) au fost stadiu 1 și 2 și niciunul dintre ei nu a necesitat terapie de suplere renală. Pacienții care aveau BCR diagnosticată anterior, erau în stadiul 3 (RFG_e = 30 – 59 ml/min/1,73 m² - conform criteriilor de definiție a BCR (KDOQI 2002).

Am găsit o asocieră semnificativ statistică între LAR și prognosticul postoperator la 1 an: mortalitate și evenimente majore cardiovasculare (tabel 2).

Tabel 2. Diferențe în prognostic și factori de risc (dintre bolnavii cu LAR și fără LAR)

	Cu LAR N=21	Fara LAR N=145	OR [95% CI]	p
Decese la 1 an N=9	33.3%	1.3%	35.7 [6.7 to 189]	< 0.001
Evenimente CV la 1 an N=11	38.1%	2.1%	29.1 [6.9 to 123.4]	< 0.001

Prezența LAR în timpul spitalizării a fost asociată cu o creștere a mortalității la 1 an (33,3 % vs 1,4 %, OR 35,7, $p < 0.001$), a evenimentelor majore cardiovasculare la 1 an (38,1% vs 2,1 %, OR 29,1, $p < 0.001$) și a spitalizărilor (în medie 19,48 zile vs 15,42 zile, $p = 0,047$).

Având ca și prognostic mortalitatea la 1 an, în modelul de regresie logistică multivariată ajustat (Nagelkerke $R^2 = 0,519$) am găsit ca LAR în timpul spitalizării ($p < 0,001$) și diabetul de tip 2 ($p = 0,038$) au fost cofactori semnificativi statistic, în timp ce fumatul ($p = 0,069$), hipertensiunea ($p = 0,121$) și vârsta ($p = 0,431$) nu au avut semnificație statistică. Pentru evenimentele majore la 1 an, regresia logistică multivariată ajustată în funcție de sex (Nagelkerke $R^2 = 0,461$) a arătat că prezența LAR în timpul spitalizării ($p < 0,001$) și diabetul de tip 2 ($p = 0,019$) sunt factori semnificativi, în timp ce fumatul ($p = 0,147$), hipertensiunea ($p = 0,324$) și vârsta ($p = 0,761$) nu influențează semnificativ acest prognostic în cohorta noastră.

DISCUȚII

Datorită marilor diferențe în definiția afectării renale acute fac să fie dificile comparațiile cu alte studii. Cu toate acestea, prevalența LAR în populația noastră de studiu de 12,5 % este în concordanță cu alte prevalențe de LAR care au fost publicate la pacienții chirurgicali. Depinzând de tipul de chirurgie și de definițiile LAR, prevalența LAR a fost raportată astfel: 7,7 % până la 11,4 % în chirurgia cardiacă, 8,5 % după by-pass gastric, 15 % până la 46 % după repararea unui anevrism aortic și 22 % după chirurgia selectivă pe aorta abdominală. [13, 14].

Studiile au arătat că factorii de risc pentru dezvoltarea LAR includ pe cei legați de motivele clinice (chirurgie vasculară și cardiacă, sepsis, necesitatea de terapie intensivă, scăderea volemiei, traumatisme, arsuri, etc) sau legați de pacient (vârsta avansată, BCR, DZ, funcție cardiacă afectată, scăderea volemiei și medicație nefrotoxică). De obicei pacientul este supus simultan mai multor factori și acestea se întrepătrund. O dată ce pacienții dezvoltă LAR au spitalizarea mai lungă și necesită terapie intensivă. [15]. Rezultatele noastre legate de corelațiile pozitive între DZ, BCR, spitalizare și LAR sunt consistente cu cele întâlnite în literatură.

Pacienții care au avut intervenție chirurgicală pentru revascularizare (aorto-femural sau by-pass femuropopliteu) au fost mai predispuși să dezvolte LAR decât cei care au suferit amputație, posibil datorită faptului că procedura chirurgicală este mai elaborată, a necesitat mai mult timp și a implicat un risc mai mare de sindrom de ischemie-reperfuzie (apărut datorită eliberării mediatorilor după restabilirea fluxului normal de sânge în membrul inferior). Numărul mare de pacienți care au necesitat amputație (42%) sau reintervenție (32%) și prevalența mare a implicării arteriale multiple (cardiace, cerebrale) au arătat nivelul avansat al bolii arteriale periferice și afectarea extensivă a vaselor, în mare parte datorate aterosclerozei.

Cu toate că mulți pacienți au fost diabetici sau hipertensivi, glicemia recoltată a jeun și valorile tensiunii arteriale măsurate la internare au arătat un nivel acceptabil de control a acestor doi factori, având în vedere că pacienții erau programați la operație și nu au fost internați ca și urgențe. Prin această selecție am intenționat să evaluăm LAR perioperator strict legat de intervențiile chirurgicale vasculare (revascularizare sau amputație).

Supraviețuirea globală la 1 an a fost de 94 % și absența mortalității intraspital au fost indicatori ai unui prognostic bun; cu toate acestea, în studiul nostru mortalitatea a fost de 35 de ori mai mare pe un an în grupul pacienților cu LAR față de cei fără LAR.

Au fost raportate în literatură corelații pozitive între mortalitate și LAR în diferite situații clinice, riscul mortalității intraspital fiind de 3 la 25 de ori mai mare la pacienții operați care au dezvoltat LAR [16]. Fiind dată asocierea puternică între LAR, dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare la 1 an (infarct miocardic non fatal și AVC non fatal) și mortalitatea la un an în acest grup de pacienți putem trage concluzia că grupul LAR prezintă leziuni vasculare mai severe și mai extensive (posibil aterosclerotice) care au progresat mai rapid generând un prognostic mai rezervat deși majoritatea pacienților erau tratați cu statine.

Noutatea studiului nostru constă în faptul că analizează LAR la pacienții supuși unei intervenții de chirurgie vasculară, un grup de pacienți evaluați mai rar (majoritatea pacienților investigați fiind bolnavi supuși unor intervenții cardiace sau de chirurgie generală). De asemenea mortalitatea intra spital este mai rar analizată comparativ cu mortalitatea sau supraviețuirea la un an.

Limitările studiului nostru au constat în designul retrospectiv, ducând la imposibilitatea adăugării unor date noi. Spre exemplu, studiul retrospectiv nu permite adăugarea rezultatelor unor noi analize de laborator față de cele din fișele de observații ale pacienților. Un alt dezavantaj constă în imposibilitatea evaluării prognosticului pe timp îndelungat a acestei categorii de pacienți. Cauza exactă a mortalității nu a putut fi determinată și datele analizate au vizat exclusiv mortalitatea de toate cauzele.

CONCLUZII

LAR survine frecvent la pacienții supuși unor intervenții de chirurgie vasculară. În studiul nostru prezența prealabilă a BCR, și DZ2 a crescut incidența LAR după intervenție. LAR s-a asociat cu un prognostic mai sever la un an (mortalitate și evenimente cardiovasculare majore). Chirurgii, medicii din unitățile de terapie intensivă care tratează pacienții cu patologie vasculară periferică ar trebui să fie avertizați asupra posibilității apariției LAR și a consecințelor acestei complicații.

La bolnavii critici care necesită intervenții chirurgicale abdominale LAR poate să survină în două situații: preoperator, legat de patologia de fond care impune necesitatea intervenției chirurgicale, precum și LAR de tip postoperator (având la baza socul chirurgical, socul anestezic, etc). Întrebarea pe care ne-am pus-o este dacă între cele două tipuri de LAR ar exista diferențe de prognostic. Într-o lucrare susținută la Congresul Mondial de Nefrologie de la Milano din 2009 și publicată în volum de rezumate am încercat să dăm răspuns la aceste întrebări

8.2. LEZIUNEA ACUTĂ DE RINICHI ÎN CHIRURGIA ABDOMINALĂ

Leziunea acută de Rinichi este un marker de prognostic negativ în pacienții supuși unor intervenții chirurgicale abdominale LAR preop și postop sunt diferite? Acute kidney injury (AKI) is a marker of poor prognosis in patients undergoing abdominal surgery. Preop AKI and postop AKI are they different? Schiller A, Valceanu

D, Sararu AM, Mihaescu A, Constantinescu O, Borcanea O, Olariu N World Congress of Nephrology, Milan 2009, Abstracts on CD-ROM, AN-AMG-2009, April 2009 [19]

METODA

Am investigat 841 pacienți (406 bărbați, 435 femei, vârsta medie 55,99 +/-16,43 ani) care au fost spitalizați în vederea efectuării unor intervenții chirurgicale. Antecedentele patologice și anamneza au fost obținute din fisele medicilor de familie și foaia de observație a pacienților investigați. În cursul internării bolnavii au fost investigate clinic și biologic conform procedurilor standard elaborate pentru secția de chirurgie abdominală. Creatinina serică a fost determinată la internare, la 24 de ore înainte și după intervenția chirurgicală precum și la externare. LAR a fost definită conform criteriilor RIFLE. Datele înregistrate au fost procesate prin pachetul de programe SPSS16 utilizând testul t- Student și testul Fisher (în funcție de tipul de date analizat), testul de corelații Pearson și testul de regresie multiplă. Pacienții, în funcție de intervenția chirurgicală, au fost grupați în două categorii.

REZULTATE

Pe lotul de bolnavi investigați au fost depistate următoarele comorbidități semnificative privind atât riscul de LAR cât și riscul operator: diabet zaharat 35,79% din cazuri, hipertensiune arterială 29,01%. Sepsis cu diverse puncte de plecare a fost identificat de la internare sau postoperator la 4,28% din cazuri. LAR conform criteriilor RIFLE a fost depistat la 11,29% din bolnavi.

Mortalitatea din cursul internării (maximum 21 de zile de spitalizare) a fost 7,72% fiind mai crescută la cei la care s-a practicat laparotomie de urgență (27,84%) sau chirurgie a colonului (11,51%) și fiind mai mică la bolnavii care au suferit proceduri chirurgicale ale vezicii biliare (2,43%) sau apendicectomii (1,09%). Mortalitatea intra spital s-a corelat pozitiv cu vârsta pacienților ($p < 0,0001$), prezența septicemiei ($p < 0,001$), prezența LAR ($p < 0,001$), și valoarea glicemiei ($P < 0,0001$) și s-a corelat negativ cu valoarea medie a tensiunii arteriale ($p < 0,0001$). Mortalitatea bolnavilor cu LAR a fost semnificativ mai mare comparativ cu cei fără LAR necorectat la comorbidități sau complicații (38,94% vs. 3,75% - $p < 0,0001$) cât și corectat la tipul de intervenție, prezența DZ, a hipertensiunii și septicemiei.

Pacienții cu LAR au fost împărțiți în funcție de instalarea LAR în pacienți cu LAR instalat preoperator (preop LAR) și LAR instalată postoperator (postop LAR). Cele două grupe nu au prezentat diferențe semnificative privind vârsta și sexul pacienților. Prevalența sepsisului a fost semnificativ mai mare la pacienții cu LAR postoperator (35,41% vs. 8,51% - $p = 0,0002$). Mortalitatea intraspital a bolnavilor cu LAR postoperator a fost de asemenea semnificativ mai mare comparativ cu cei care au prezentat LAR preoperator (52,08% vs. 25,53% - $p = 0,008$).

Rezultatele studiului nostru sugerează faptul că LAR este un marker independent de prognostic negativ la pacienții care suferă intervenții chirurgicale pe abdomen. Dezvoltarea LAR după intervenția chirurgicală pare ca are o semnificație prognostică mai severă decât LAR prezența de la internare.

Ar fi de remarcat faptul că încă din 2007 la congresul European de Nefrologie (ERA-EDTA) din Barcelona am semnalat ca reduceri moderate ale RFG (cronice sau acute) se însoțesc de prognostic rezervat la bolnavii care sunt supuși unor intervenții chirurgicale

abdominale Schiller A, Valceanu D, Sararu AM, Mihaescu A, Constantinescu O, Borcanea A, Olariu N: **Moderate reduction of pre-op GFR is associated with poorer prognosis in patients undergoing general surgery** ERA-EDTA Congress 2007 Barcelona, Spain), Abstracts on CD-ROM, Registered Charity no 1060134) [20]. Subiectul era încă în dezbatere în acea perioadă. Se pare căa BCR (reducere cronică a RFG) este factor de prognostic negativ la bolnavii supuși intervențiilor chirurgicale și este factor favorizant al apariției LAR (reducere acută a RFG) care la rândul ei este factor de prognostic negativ la bolnavii cu stări critice.

Dintre studiile de validare ale LAR și a clasificării RIFLE precum și compararea celor două clasificări face parte și studiul susținut și publicat de noi la Congresul European de Nefrologie (ERA-EDTA) de la Stockholm din 2008:

8.3. LEZIUNEA ACUTĂ DE RINICHI LA PACIENȚII CU PATOLOGIE HEMATOLOGICĂ MALIGNĂ

Leziunea Acută de Rinichi la pacienții cu patologie hematologică malignă *Acute Kidney Injury in patients with hematologic malignancies* Schiller A., Ionita H, Olariu N., Ionita I., Constantinescu O., Mihaescu A., Calamar D [21]

METODA

Am luat în studiu 199 de pacienți cu hemopatii maligne (109 femei. 90 bărbați, vârsta medie 57,86 +/- 15,35 ani). Bolnavii prezentau: limfogranulomatoză Hodgkin în 12,06% din cazuri, limfoame non-Hodgkiniene în 22,61%, leucemii în 7,53%, leucemie mieloidă cronică în 11,55%, leucemie limfatică cronică în 20,6%, mielom multiplu în 10,05%, sindrom mielodisplazic în 13,56% și macroglobulinemie Waldenström în 2,01% din cazuri.

La bolnavii investigați am urmărit: istoricul pacienților, valoarea hemoglobinei, a leucocitelor, glicemia, ASAT, ALAT, VSH, acidul uric seric, prezența bolii cardiovasculare, mortalitatea din cursul internării. Creatinina ser a fost determinate la fiecare bolnav de cel puțin trei ori: la internare, la 48 de ore după internare și la 7 zile. Diagnosticul de LAR a fost stabilit în funcție de criteriile RIFLE și în funcție de criteriile AKIN. Datele obținute au fost prelucrate utilizând testul t-Student și testul Fisher exact pentru compararea datelor dintre două grupuri, corelațiile datelor au fost interpretate utilizând testul Pearson și regresia multiplă pentru evaluarea influenței datelor biologice asupra prognosticului pacienților.

REZULTATE

LAR a fost identificată în 10,05% din bolnavi utilizând criteriile AKIN și în 5,52% din cazuri dacă am utilizat criteriile RIFLE. Diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0,059$). prezența LARs-a corelat pozitiv cu valoarea creatininei ser de la internare ($p<0,001$), cu valoarea VSH ($p=0,002$), cu valoarea enzimelor de citoliza hepatică ($p=0,031$) și s-a corelat negativ cu valoarea hemoglobinei ($p=0,001$). Pe lotul investigat de noi, instalarea LAR nu a depins de diagnosticul hematologic, vârsta, sex, leucocitoza, glicemie, sau nivelul acidului uric seric de la internare

Mortalitatea din cursul internării a fost semnificativ mai mare la bolnavii cu hemopatii maligne care au dezvoltat LAR comparativ cu cei fără LAR (25% vs. 1,67% $p < 0,0001$) dar nu a diferit de criteriul de diagnostic utilizat (RIFLE sau AKIN)

Prognosticul intra spital al bolnavilor incluși în studiu a fost influențat negativ de funcția renală alterată de la internare, de prezența și severitatea LAR, de leucocitoza, glicemie, VSH, prezența nivelului scăzut al hemoglobinei la internare și nu de alte date clinice sau biologice. De fapt la bolnavii care au prezentat o creștere de 1mg/dl în primele 24 de ore sau au necesitat dializa mortalitatea din cursul spitalizării a fost 100%. Datele noastre suportă ideea ca LAR este un factor de prognostic intra spital negativ la bolnavii cu hemopatii maligne. Pe lotul investigat de noi deși prevalența LAR a fost mai mare utilizând criteriile AKIN comparative cu criteriile RIFLE, diferența nu a fost semnificativă. Semnificația prognostică nu a diferit între cele două criterii de diagnostic. Aceasta constatare impune următoarea concluzie: o creștere a creatininei ser de 0,3mg/dl crește riscul de mortalitate intraspital. LAR, indiferent de criterial de diagnostic utilizat este un predictor de prognostic negative la bolnavii cu hemopatii maligne indiferent de diagnostic sau terapie.

8.4. BIBLIOGRAFIE

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. The ADQI workgroup: acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:R204–R212.
2. O'Hare AM, Feinglass J, Sidawy AN, et al. Impact of renal insufficiency on short-term morbidity and mortality after lower extremity revascularization: data from the Department of Veterans Affairs' National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1287–1295.
3. Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, et al. Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(4):1539–1547.
4. Falvo A, Horst HM, Rubinfeld I, et al. Acute renal failure in cardiothoracic surgery patients: what is the best definition of this common and potent predictor of increased morbidity and mortality. *Am J Surg*. 2008;196:379–383.
5. Pronovost P, Garrett E, Dorman T, et al. Variations in complication rates and opportunities for improvement in quality of care for patients having abdominal aortic surgery. *Langenbeck's Arch Surg*. 2001;386:249–256.
6. Tang IY, Murray P. Prevention of perioperative acute renal failure: what works. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004;18:91.
7. Tallgren M, Niemi T, Po'yyhia" R, et al. Acute renal injury and dysfunction following elective abdominal aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(5):550–555.
8. Welten GM, Schouten O, Chonchol M, et al. Temporary worsening of renal function after aortic surgery is associated with higher longterm mortality. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:219–228.
9. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
10. Peripheral Artery Disease. Available at: <http://www.angiologist.com/arterial-disease/peripheral-artery-disease>. Accessed February 24, 2013.

11. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137–147.
12. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, et al. How to measure renal function in clinical practice. Clinical review. *BMJ.* 2006;333: 733–737.
13. Josephs SA, Thakar CV. Perioperative risk assessment, prevention, and treatment of acute kidney injury. *Int Anesthesiol Clin.* 2009; 47(4):89–105.
14. Grant SW, Grayson AD, Grant MJ, Purkayastha D, McCollum CN. What are the risk factors for renal failure following open elective abdominal aortic aneurysm repair? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(2):182–187.
15. Ronco C, Bellomo R, McCullough PA, eds. *Cardiorenal Syndromes in Critical Care. Contrib Nephrol.* Vol. 165. Basel: Karger; 2010:1–8.
16. Borthwick E, Ferguson A. Peri-operative acute kidney injury: risk factors, recognition, management and outcomes. Clinical review. *BMJ.* 2010;341:85–91.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138
18. Schiller A, Mihaescu A, Timar R, Bob F, Timar B, Boieru R, Ionac M Acute kidney injury in peripheral arterial surgery patients: a cohort study *Ren Fail*, Early Online: 1–4, DOI: 10.3109/0886022X.2013.823830
19. Schiller A, Valceanu D, Sararu AM, Mihaescu A, Constantinescu O, Borcanea O, Olariu N Acute kidney injury (AKI) is a marker of poor prognosis in patients undergoing abdominal surgery. Preop AKI and postop AKI are they different? World Congress of Nephrology Milan 2009, Abstracts on CD-ROM, AN-AMG-2009, April 2009
20. Schiller A, Valceanu D, Sararu AM, Mihaescu A, Constantinescu O, Borcanea A, Olariu N Moderate reduction of pre-op GFR is associated with poorer prognosis in patients undergoing general surgery ERA-EDTA Congress 2007 Barcelona, Spain, Abstracts on CD-ROM, Registered Charity no 1060134
21. Schiller A., Ionita H, Olariu N., Ionita I., Constantinescu O., Mihaescu A., Calamar D Acute kidney injury in patients with hematologic malignancies *NDT plus*, vol 1 suppl. 2 June 2008 SP085

9. STUDII PRIVIND CALITATEA TERAPIEI ȘI SUPRAVIEȚUIREA BOLNAVILOR CU BOALA CRONICĂ DE RINICHI ÎN STADIU TERMINAL TRATAȚI PRIN HEMODIALIZĂ

Hemodializa combinată secvențial cu transplantul de rinichi reprezintă modalitatea de prelungire a vieții bolnavilor cu BCR terminală. În ultimele decenii a devenit evident faptul că indiferent cât de bine este organizat sistemul de transplant renal oferta de organe este mult sub necesități. Din acest motiv dializa (hemo sau peritoneală) rămâne soluția de supraviețuire temporară pentru majoritatea bolnavilor cu BCR terminal. Expectanța de viață a bolnavului dializat variază între 5,5 ani în SUA și 8,9 ani în Japonia. Această expectanță de viață a ajuns la aproximativ 7,5 ani în România fiind una din cele mai mari în Europa. Mortalitatea anuală a persoanelor de 25-30 ani tratate prin hemodializa (HD) este similar cu cel al persoanelor de 85 de ani fără BCR avansat. Aceasta mortalitate este dominată de boala cardiovasculară, infecții, tulburările metabolismului mineral și osos, etc. Deși tehnica și tehnologia în HD s-a dezvoltat foarte mult în ultimele decenii, beneficiul în supraviețuire nu a urmat curba ascendentă a acestei dezvoltări. Devine din ce în ce mai clar ca ameliorarea factorilor de risc de deces la bolnavii hemodializați este o țintă importantă pentru cercetarea clinică modernă, soluțiile obținute putând să contribuie atât la creșterea calității vieții bolnavilor dializați cât și la reducerea mortalității anuale extrem de mari (aproximativ 25% în SUA, 14-15% în Europa de Vest, 12% în România) (USRDS, RRR). Infecțiile cu virusuri hepatice reprezintă o problema importantă a bolnavilor dializați și o țintă importantă de cercetare și terapie, mai ales în zonele în care infecțiile hepatice sunt endemice. În studiul **Hepatitis B and C Virus Infection in the Hemodialysis Population from Three Romanian Regions** Schiller A, Timar R, Siriopol D, Timar B, Bob F, Schiller O, Drug V, Mihaescu A, Covic A, *Nephron* 2015;129:202–208 [25], am abordat această problemă.

9.1. INFECȚIA CU VIRUSURILE HEPATITICE B ȘI C ÎN POPULAȚIA HEMODIALIZATĂ DIN TREI REGIUNI DIN ROMÂNIA

INTRODUCERE

Infecțiile cu virus hepatitic (VH) sunt cele mai frecvente cauze de boli cronice hepatice. Pacienții cu BCRT și în special cei hemodializați (HD) au o prevalență mai mare a infecțiilor cu virusuri hepatice, variind de la 2 la 25% pentru virusul C (VHC) [1] respectiv la 22% pentru virusul B (VHB) [2].

În anul 1999, în România, existau 2648 pacienți cu BCRT tratați prin HD în 63 de centre publice. [3] Între anii 1999 și 2000 două studii epidemiologice au raportat prevalența infecției cu VHB și VHC la pacienții HD din două regiuni istorice ale României (Moldova și Transilvania) [4,5]. În Moldova (Estul României) a fost depistat VHB la 17% iar VHC la 75% din populația de pacienți HD [4] iar în Transilvania (partea Centrală și Vestică a României) infecția cu VHB la 21,6% respectiv 28,6% infecția cu VHC în populația HD [5]. Aceasta prevalență crescută a fost atribuită faptului ca infecțiile hepatice sunt endemice în țările din Sudul Europei, incluzând România, iar până în 1996 sângele nu a fost testat pentru virusurile

hepatitice. În aceeași perioadă, anemia renală era tratată în principal cu fier și transfuzii de sânge (mai puțin de 10% din pacienți primeau agenți de stimulare ai eritropoetinei) [4]. În următoarea decadă, terapia prin HD s-a schimbat dramatic în urma introducerii rambursării per tratament și a privatizării la scară largă a centrelor de dializă. În prezent, calitatea dializei și supraviețuirea pe dializă sunt printre cele mai bune din lume, similar celor din Japonia, după cum arată un studiu epidemiologic internațional. [6] În anul 2010, când a fost inițiat acest studiu, erau 8068 de pacienți HD tratați în 131 de centre, majoritatea private. [3] în timpul decadei precedente s-au implementat măsuri complexe pentru a reduce infectarea cu VH în toate unitățile de HD.

Scopul acestui studiu a fost reevaluarea prevalenței infecției cu VHB și VHC la pacienții dializați cronic din România după 10 ani de măsuri sistematice aplicate pe plan național, pentru reducerea riscului de infecție. Populația de studiu a fost urmărită timp de 2 ani. Un scop secundar al studiului a fost evaluarea impactului pe care îl are infecția cu VH asupra prognosticului pacienților HD în centre de dializă moderne care au implementat strict recomandările de practică și indicatorii de performanță.

METODA

Populația și designul studiului. 600 pacienți cu BCRT (332 bărbați și 268 femei) aflați în program cronic de hemodializă în 7 centre de HD din toate regiunile istorice ale României (Moldova 184 pacienți, Muntenia 121 pacienți, Transilvania 295 pacienți) au fost incluși în acest studiu observațional prospectiv la 1.11.2010. La includere, datele pacienților au fost obținute din dosarele medicale: date personale (vârsta, sex), date antropometrice (înălțime, greutate, IMC), istoricul medical (etiologia BCR, boală coronariană – BC, boală vasculară periferică – BVP, AVC, diabet zaharat – DZ, transfuzii sangvine), date legate de dializă (durata dializei, media eKt/V pe ultimele 6 luni, durata și numărul sedintelor de dializă/săptămâna, tipul dializorului, debitul fluxului de sânge – Qb). Analizele inițiale de laborator determinate au cuprins hemoglobina, feritina, saturația transferinei, albumina, calciu, fosfor, bicarbonat seric, iPTH, 25-OH vitamina D, ALT, AST. Statusul infecției cu virus hepatitic B și C a fost evaluat prin CmIA (Abbot) cu analizoarele Architect CI 8200. Vaccinarea anti VHB a pacienților și personalului centrelor de HD a fost făcută conform protocoalelor.

Toți pacienții au fost urmăriți timp de 2 ani sau până la deces. Pacienții au fost cenzurați din studiu dacă au fost transplantați, mutați pe dializă peritoneală sau transferați la alta unitate de dializă. Toți pacienții au fost tratați cu filtre de dializă de polisulfonă cu suprafață și flux mare (nereutilizate) și soluții de dializă B.Braun acid și bicarbonat. Abordul vascular a constat în catetere permanente tunelizate la 10,8% din pacienți și fistule arteriovenoase la restul pacienților. În toate centrele sunt utilizate aceleași protocoale de manipulare a cateterele permanente. Anticoagularea pe dializă s-a efectuat cu heparină standard în 64,1% din cazuri și cu LMWH la restul. Sterilizarea suprafețelor după fiecare ședință de dializă s-a aplicat de rutină, conform protocoalelor. Pacienții infectați cu VHB sau C au fost dializați în saloane izolate și cu aparate de dializă separate, dedicate pentru VHB, VHC sau B+C. Intregul personal al centrelor de dializă au fost negativi la testarea VHB/VHC.

Analiza statistică. Datele au fost colectate și analizate cu software-ul SPSS v.15 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Datele sunt prezentate ca și medii \pm deviația standard pentru

variabilele continue cu distribuție Gaussiană, mediana pentru variabilele continue fără distribuție Gaussiană sau procente pentru variabilele categorice. Limitele inferioare și superioare ale intervalului de confidență (CI) de 95%, utilizate pentru a estima prevalența, au fost calculate conform procedurii Wilson pentru variabile cu distribuție Poisson. Mai mult, 95% CI pentru rata de risc (odds ratio, OR) a fost calculat conform metodei mid-p pentru distribuția binomială.

Pentru evaluarea semnificației diferențelor dintre grupuri s-au utilizat testele statistice Student t (medii, populația Gaussiană), Mann-Whitney-U (medii, populații non-Gaussiene), Chi-patrat pentru tendințe (proportii) și log-rank (diferențe dintre curbele de supraviețuire și hazard ratio). Distribuția variabilelor continue a fost testată pentru normalitate utilizând testul Shapiro-Wilk iar pentru egalitatea variabilelor prin testul Levene. Puterea corelațiilor și a regresiorilor a fost evaluată prin coeficientul de corelație Pearson iar semnificația lui statistică a fost evaluată cu testul t-distribuție. Pentru evaluarea factorilor confuzanți implicați în prognoza supraviețuirii a fost construit un model Cox de regresie proporțională a hazardului utilizând metoda retrospectivă și o eliminare a probabilității de 0.05. În model a fost inclus toți predictorii univariați pentru mortalitate și statusul infecție cu VH. Valoarea p sub 0.05 a fost pragul considerat semnificativ statistic.

REZULTATE

AgHBs a fost găsit pozitiv în 9,5% (n=57) dintre pacienții investigați, fără diferențe între sexe (9,6% la bărbați vs. 9,3% la femei, p=0.89). Ac anti VHC au fost detectați în 27,3% (n=164) din cazuri, fără diferențe între sexe (27,1% masculin vs. 27,6% feminin, p=0,891). Dintre acești pacienți, 5% (30) au fost găsiți pozitivi pentru ambii virusi hepatitici.

Similar cu populația generală, în cohorta noastră, prevalența hepatitei virale a fost semnificativ diferită între regiunile istorice ale României, fiind mult mai mare în Moldova față de Transilvania. (tabel 1)

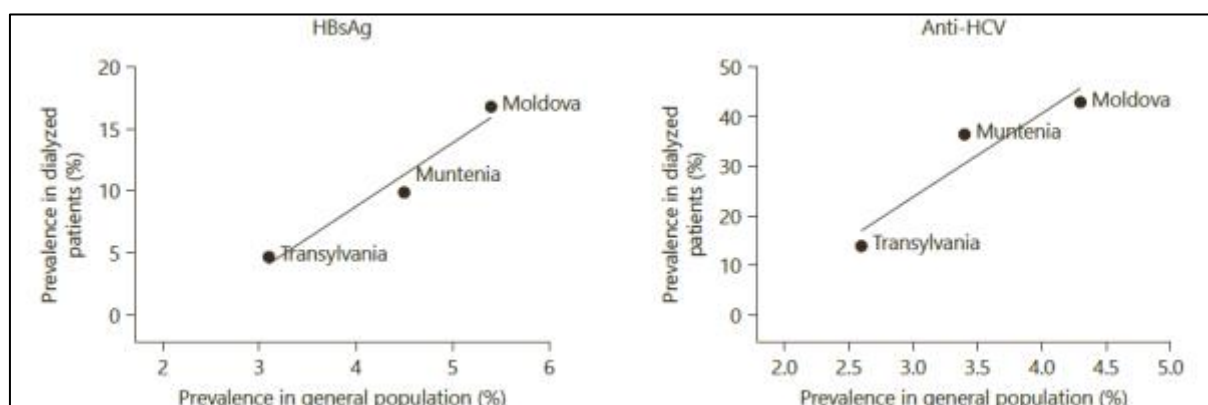


Figura 1. Relația dintre prevalența infecției cu virusuri hepatitice în populația generală și în populația dializată
Anti-HCV Ab - anticorpi anti VHC, HBsAg – antigen HBs

Tabel 1 Prevalența infecției cu virusuri hepatice în populația dializată stratificat pe regiuni în România

	Moldova N= 184	Muntenia N= 121	Transilvania N= 295	p pentru trend
HBs prev. %	16.8	9.9	4.7	<0.001
ATC anti HCV prev. %	42.9	36.4	13.9	<0.001

Anti-HCV Ab - anticorpi anti VHC, HBsAg – antigen HBs

Rezultate similare am obținut prin analizarea prevalenței infecțiilor hepatice virale la nivel de centre, cu cea mai mare prevalența a infecției în centrul din Suceava (Moldova) și cea mai joasă în cele din Târgu-Mureș și Sfântu Gheorghe (ambele din Transilvania). (online suppl. table; for all online suppl. material, see www.karger.com/doi/10.1159/000371450). Prevalența infecției cu VH la populația HD din cele 3 regiuni, a fost puternic corelată cu prevalența markerilor virali în populația generală [7,8] pentru AgHBs ($R^2 = 0.96$) și Ac anti VHC ($R^2 = 0.89$) (fig. 1).

Populația de studiu a fost împărțită în două grupuri: VH pozitivi (n=191) și VH negativi (n=409). Pacienții VH pozitivi au avut o vechime mai mare în dializă (6 vs 2 ani, $p < 0.001$), o medie mai mică a albuminei serice ($p < 0.001$), niveluri mai mici de 25-OH-vitamina D ($p < 0.001$) și AST, ALT și iPTH mai mari ($p < 0.001$) comparativ cu pacienții VH negativi. (tabel 2)

Tabel 2. Diferențe între bolnavii dializați infectați și neinfecțați cu virusuri hepatice

	Intregul lot N= 600	Neinfecțati N= 409	Infecțati N= 191	p
Vârsta (ani)	56 (19)	56 (18)	56 (21)	0.92
Durata dializei (ani)	2.8 (5)	2 (3)	6 (8)	<0.001
Durata dializei/sapt (ore)	12 (3)	12 (1.5)	12 (7.5)	0.06
eKt/V	1.35±0.46	1.31±0.42	1.43±0.53	0.01
IMC (kg/m ²)	25.4±4.8	25.7±4.9	24.9±4.7	0.04
Hemoglobina (g/dl)	11.22±1.6	11.24±1.6	11.18±1.7	0.72
Feritina (ng/dl)	538.0 (501.5)	527.0 (503.0)	571.0 (518.5)	0.54
TSAT (%)	19.0 (30.7)	20.0 (31.7)	15.0 (28.7)	0.03
Albumina (g/dl)	3.87±0.71	3.97±0.74	3.67±0.66	<0.001
Ca (mg/dl)	8.5±1.0	8.5±1.	8.6±0.9	0.12
PO4 (mg/dl)	5.7±1.7	5.7±1.7	5.8±1.7	0.47
Ca x PO4 (mg ² /dl ²)	48.6±15.3	48.0±15.4	50.0±15.1	0.96
HCO3 (mmol/l)	19.5±4.4	19.7±4.3	19.0±4.6	0.09
iPTH (pg/ml)	404.0 (628.0)	337.0 (535.0)	589.5 (747.5)	<0.001
25 OH V D (µg/l)	20.0 (20.0)	22.0 (20.0)	16.0 (17.0)	<0.001
ALAT (IU/l)	20.5±8.2	17.0±5.1	27.8±8.7	<0.001
ASAT (IU/l)	18.8±7.9	15.4±4.7	26.3±8.2	<0.001

Datele sunt exprimate ca medii și DS sau mediana și IR, 25 OHVD = 25 hidroxitamina D; ALAT = alanina aminotransferaza; ASAT = aspartat aminotransferaza; IMC = indice de masa corporală; Ca x PO4 produs fosfocalcic; eKt/V = Kt/V echilibrat; HCO3⁻ = bicarbonat ser; iPTH = parathormon intact; TSAT= saturația transferinei.

Analiza prin regresie logistică multivariată cu scopul evaluării posibilităților predictorilor pentru infecția VH în cohorta studiată (vechimea HD, vârsta, sex, numărul de sedințe de

dializă/săptămână) a arătat că doar vechimea în dializă a fost asociată cu prognosticul ($OR = 1.28 [1.22-1.35]$ 95% CI pentru fiecare an în plus la vârsta în dializă, $p < 0.001$).

La această cohortă, mortalitatea în primul an a fost de 12,2% (73 de pacienți) iar mortalitatea totală cumulată la 2 ani de urmărire a fost 19,5% (117 pacienți), fiind mai mare, dar nu semnificativ statistic, la pacienții infectați cu VH la un an (13.6 vs. 11.5%; $p = 0.46$), respectiv la 2 ani (20.9 vs. 18.8%; $p = 0.54$). prezența AgHBs a fost asociată cu o rată de risc la doi ani de $OR=1,03$ ($p=0,91$), în timp ce prezența Ac anti VHC a fost asociată cu o rată de risc la doi ani de $OR = 1,21$ ($p=0,39$). Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier sunt prezentate în fig 2 și 3.

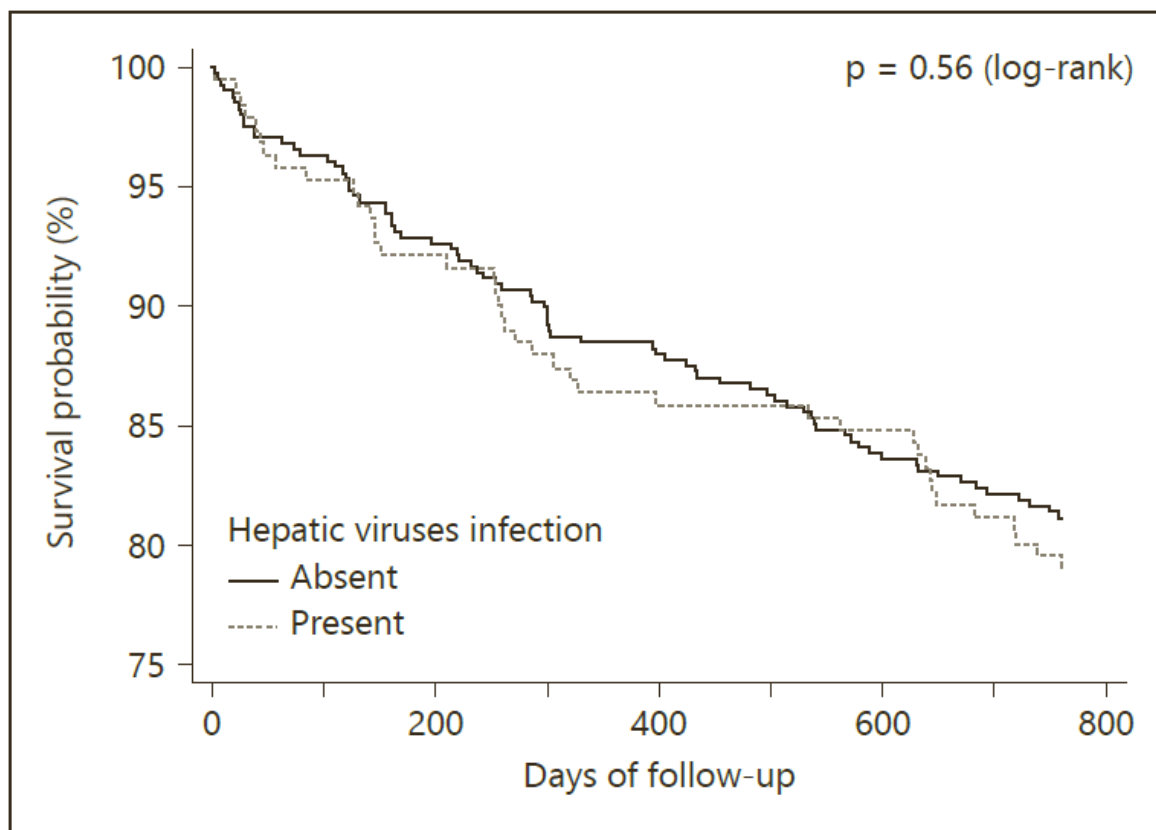


Figura 2. Analiza Kaplan-Meier pentru mortalitatea de toate cauzele în funcție de prezența infecției cu virusuri hepatice

Pentru evaluarea supraviețuirii la doi ani a fost construit un model de regresie proporțională a hazardului Cox, care au inclus următorii factori de risc: vârsta, durata dializei, eKt/V, IMC, hemoglobina, albumina serică, 25-OH vitamina D, prezența comorbidităților asociate (diabet, AVC, boala coronariană și boala vasculară periferică) și infecția cu unul din VH B sau C. Riscul de mortalitate a fost influențat semnificativ doar de vârsta ($OR=1,02$ pentru fiecare an în plus, $p=0,04$), prezența bolii coronariene ($OR = 1.72$; $p = 0.036$) și nivelurile de 25-OH vitamina D ($OR = 0.97$ pentru fiecare ng/ml crescut, $p = 0.009$).

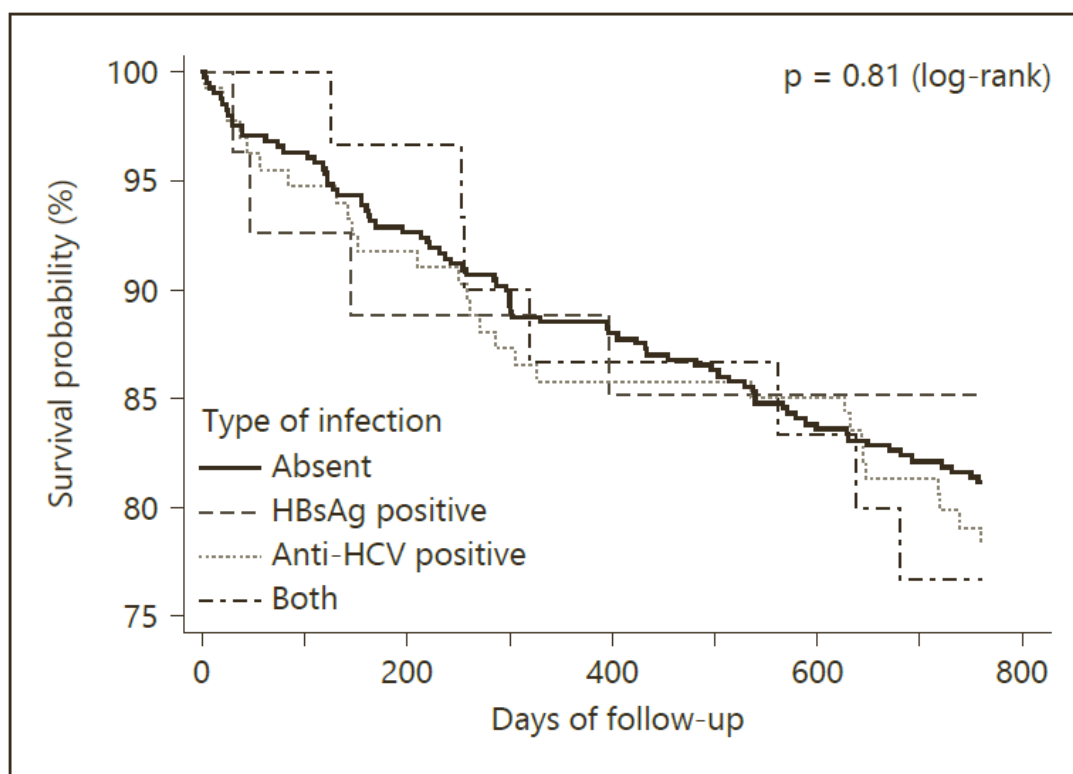


Figura 3. Analiza Kaplan-Meier pentru mortalitatea de toate cauzele în funcție de tipul infecției cu virus hepatitic Anti-HCV Ab = anticorpi anti VHC, HBsAg = antigen HBs.

DISCUȚII

Am raportat date detaliate asupra epidemiologiei infecției cu VH obținute dintr-o bază de date largă (n=600), semnificativă pentru pacienții dializați din România. Două raportări publicate de câte un singur centru din România în urmă cu 10 ani [4, 5] care au descris o prevalență mare a infecției cu VHB și VHC la pacienții dializați au determinat adoptarea unor măsuri complexe sistematice pentru ameliorarea acestei situații epidemiologice inacceptabile. Începând cu anul 2000 s-au efectuat studii naționale pentru a evalua prevalența infecției cu VHB și VHC la populația generală din România. În același timp, tot sângele, produsele din sânge și donorii de sânge au fost testați de rutină pentru VH. Pacienții hemodializați și personalul centrelor de dializă sunt testați pentru infecția cu VH de două ori pe an. Terapia cu fier și cu ASE este inițiată în perioada predialitică, la toți pacienții cu BCR care o necesita. Vaccinarea anti VHB este disponibilă pentru toți pacienții cu BCRT și pentru personalul centrelor de dializă, și a fost de asemenea aplicată pentru persoanele cu risc crescut din populația generală. La nivelul centrelor de dializă au fost implementate noi protocoale: filtrele de dializă nu se reutilizează, aparatele de dializă și suprafețele se sterilizează după fiecare sesiune, pentru manipularea cateterelor venoase centrale se folosesc protocoale „non-touch”. Personalul din centrele de dializă utilizează echipament de unică folosință pentru fiecare pacient în parte. Pacienții infectați cu VH sunt tratați în camere separate, cu aparate dedicate. După 10 ani de măsuri de protecție aplicate sistematic, în acest studiu observațional prospectiv, am reevaluat prevalența infecției cu VHB și VHC.

Comparativ cu datele epidemiologice ale populației generale din România [7, 8], infecția cu VHB a fost de 2,1 ori mai mare (9.5% comparativ cu 4.4%) iar infecția cu VHC de 8,4 ori mai mare (27.3% comparativ cu 3.32%) în cohorta HD studiată. În populația hemodializată a României, prevalența infecției cu VHB și VHC a scăzut, comparativ cu datele publicate anterior: VHB 9,5 vs. 17% [5] – 21.6% [4], VHC 27.3 vs. 28.6% [5] – 75% [4], dar a rămas crescută comparativ cu țările din Vestul sau Nordul Europei. În Statele Unite, în 2002, a fost raportată o pozitivitate de 1% cu AgHBs la populația dializată [9], în timp ce datele din studiu DOPPS din 2003 au consemnat o pozitivitate medie de 3% a aceluiași antigen (mai mare în Franța, Germania, Italia și mai mică în Marea Britanie și Japonia) [10]. Ac anti VHC au fost detectați (cu teste de a treia generație) la până la 10% din pacienții din centrele de HD din SUA (2002) [9], în timp ce în studiul DOPPS prevalența medie a fost de 13.5–22.9% [11]. Date mai recente din Sud-Estul Europei au raportat o prevalența similară sau mai mare a infecției: Turcia – 13,3% VHB și 20.2% VHC [12], Kosovo – 12% VHB și 43.0% VHC [13].

Similar celor două rapoarte anterioare [4, 5], au fost detectate diferențe semnificative între centrele din cele 3 regiuni istorice ale României, și infecția cu VHB și cea cu VHC au fost mai mari în centrele din Est sau Sud comparativ cu cele din West (tabel 1). În plus, am găsit o corelație puternică între infecția cu VH din centrele de HD și cea din populația generală [7, 8] din regiunile corespondente. (fig 1). Prevalența crescută a infecției cu VH în regiunile din Estul sau Sudul României comparativ cu cele Centrale sau de Vest poate fi atribuită diferențelor semnificative socio-economice dintre aceste regiuni. Regiunile de Est și Sud a României (2010) au o populație mai tânără, cu o densitate mai mare (peste 76/km² vs. 60/km²), predominant rurală (54 vs 41%), dar cu un venit lunar per gospodărie în medie cu 14% mai mic. [14]

A fost efectuată o comparație între pacienții VH pozitivi și cei negativi. Pacienții VH pozitivi au o durată mai mare a vârstei dializei și o medie mai mică a albuminei serice. Analiza prin regresie logistică a arătat ca doar vârsta dializei a fost predictivă pentru infecția cu VH la populația studiată (și nu vârsta, sexul sau numărul de dialize /săptămână). Date similare au fost publicate anterior în România [4, 5] și în alte părți [15]. Pe măsura ce crește vârsta dializei, probabilitatea expunerii la factorii de risc pentru infecția cu VH crește, deasemenea [11, 15]. La pacienții noștri, în perioada de urmărire de 2 ani, a apărut seroconversia la 1% din cazuri, în strânsă legătură cu transfuziile intraspitalicești pentru episoade hemoragice acute.

Pacienții VH pozitivi au prezentat niveluri medii mai mici de 25-OH-vitamina D și mai mari de iPTH (tabel 2). O scădere a nivelului de 25-OH-vitamina D asociată cu creșterea nivelurilor de iPTH a fost raportată la pacienții cu infecție cronică cu VHC sau VHB [16–18]. Similar, la pacienții infectați cu VHC, au fost găsite niveluri crescute de iPTH și FAL [1, 19]. Aceste rezultate pot fi asociate cu „osteodistrofia hepatică” care a fost descrisă la pacienții non-dializați, cu hepatita [20].

Infecția cu VH B și/sau C la pacienții cu BCRT poate duce la complicații hepatice (acute sau cronice) și poate influența supraviețuirea pacienților HD prin accentuarea statusului cronic inflamator existent. O meta-analiza recentă [21] a arătat că riscul crescut de mortalitate la pacienții HD asociat cu VHC nu este secundar doar afectării hepatice, ci și mortalității cardiovasculare. Datele despre supraviețuirea pacienților HD infectați cu VHB sunt încă supuse controversei. Într-o cohorta SUA, infecția cu VHB nu pare a influența numărul internărilor în spital sau mortalitatea [22]. În contrast, Jha și colab a arătat că mortalitatea

datorata hepatitei fulminante este mai frecventă la pacienții VHB pozitivi [23]. În studiul nostru am găsit o mortalitate mai mare, deși nesemnificativă statistic, la pacienții infectați. Am obținut aceleași rezultate când am analizat separat pacienții infectați cu VHB sau VHC. S-a demonstrat că riscul de mortalitate la populația de dializă din România este unul dintre cele mai mici din lume [6] și acest lucru ar fi putut influența semnificativ rezultatele noastre.

Studiul nostru are câteva limitări. În primul rând, momentul infectării nu a putut fi evaluat la întreaga cohortă. Seroconversia a fost observată doar la 6 (1%) din pacienți. În al doilea rând, datorită naturii studiului, n-am putut evalua eventualele complicații hepatice ale infecției cu VH. În al treilea rând, perioada de urmărire nu a fost foarte lungă. Totuși, am inclus în studiu un număr mare de pacienți din diverse regiuni ale României. În al patrulea rând, deoarece nu aparține analizelor de rutină, nu am măsurat încărcătura virală pentru a determina infecțiile hepatice oculte. În ultimul rând, nu am evaluat co-infecția pacienților cu VHB pozitivi cu VHD, dar, după cum s-a raportat anterior [24], prevalența VHD într-o altă populație de studiu dializată a fost 0%.

Se poate concluziona că, după introducerea măsurilor de protecție în populația generală și în centrele de dializă, prevalența VHB și VHC a scăzut semnificativ în ultima decadă. Deși prevalențele se corelează cu cele din populația generală, rămân semnificativ mai crescute. La populația din România, mortalitatea pacienților HD infectați cu VH nu a fost semnificativ crescută comparativ cu pacienții fără hepatită. Este posibil ca acest fenomen să se datoreze vârstei medii mai mici la care se inițiază hemodializa în România, comparativ cu statele din vestul Europei.

9.2. BIBLIOGRAFIE

1. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Miller LG, Daar ES, Gjertson DW, Kopple JD, Greenland S: Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1584–1593.
2. Fabrizi F, Messa P, Martin P: Hepatitis B virus infection and the dialysis patient. *Semin Dial* 2008; 21: 440–446.
3. Annual Report of the Romanian Renal Registry 2012: Ministry of Health – ‘Dr Carol Davila’ Nephrology Clinic. Bucharest, România, 2013.
4. Covic A, Iancu L, Apetrei C, Scripcaru D, Volovat C, Mititiuc I, Covic M: Hepatitis virus infection in haemodialysis patients from Moldavia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 40–45
5. Vladutiu DS, Cosa A, Neamtu A, State D, Braila M, Gherman M, Patiu IM, Dulau-Florea I: Infections with hepatitis B and C viruses in patients on maintenance dialysis in România and in former communist countries: yellow spots on a blank map? *J Viral Hepat* 2000; 7: 313-319
6. van de Luitgaarden MW, Jager KJ, Stel VS, Kramer A, Cusumano A, Elliott RF, Geue C, MacLeod AM, Stengel B, Covic A, Caskey FJ: Global differences in dialysis modality mix: the role of patient characteristics, macroeconomics and renal service indicators. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1264–1275
7. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, Gheorghe C: The prevalence and risk factors of hepatitis B virus infection in an adult population in România: a nationwide survey. *Eur J Gastroenterol. Hepatol* 2013; 25: 56–64.

8. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, Gheorghe C, Smira G, Regep L: The prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in adult population in Romania: a nationwide survey 2006–2008. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 373–379.
9. Finelli L, Miller JT, Tokars JL, Alter MJ, Arduino MJ: National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005; 18: 52–61.
10. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Hedderwick SA, Kurokawa K, Combe C, Saito A, LaBrecque J, Port FK, Young EW: Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2003; 63: 2222–2229
11. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, Greenwood RN, Akiba T, Young EW: Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65: 2335–2342.
12. Yakaryilmaz F, Gurbuz OA, Guliter S, Mert A, Songur Y, Karakan T, Keles H: Prevalence of occult hepatitis B and hepatitis C virus infections in Turkish hemodialysis patients. *Ren Fail* 2006; 28: 729–735.
13. Telaku S, Fejza H, Elezi Y, Bicaj T: Hepatitis B and C in dialysis units in Kosova. *Virol J* 2009; 6: 72.
14. Institutul National de Statistica Romania, Repere economice și sociale regionale: statistica teritorială 2013. <http://www.insse.ro/cms/ro/content/indicatori-de-statistica-regionala-publicatii>.
15. Natov SN, Lau JY, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJ: Serologic and virologic profiles of hepatitis C infection in renal transplant candidates. New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 920–927
16. Demir C, Demir M: Vitamin D levels in patients with chronic hepatitis B virus infection and naturally immunized individuals. *Internal Medicine Inside* 2013, DOI: 10.7243/2052-6954-1-2.
17. Ladero JM, Torrejón MJ, Sánchez-Pobre P, Suárez A, Cuenca F, de la Orden V, Devesa MJ, Rodrigo M, Estrada V, López-Alonso G, Agúndez JA: Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2013; 12: 199–204.
18. Miroliaee A, Nasiri-Toosi M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, Abdollahi A, Mazloumi M: Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: a cross-sectional study. *Hepatol Int* 2010; 4: 634–640.
19. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Miller LG: Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive haemodialysis patients: a population based study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1662–1669.
20. Goral V, Simsek M, Mete N: Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1639–1643.
21. Fabrizi F, Dixit V, Messa P: Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat* 2012; 19: 601–607
22. Josselson J, Kyser BA, Weir MR, Sadler JH: Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program: lack of influence on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 456–461.
23. Jha R, Kher BA, Naik S, Elhance R, Gupta A, Sharma RK: Hepatitis B associated liver disease in dialysis patients: role of vaccination. *J Nephrol* 1993; 6: 98–103.
24. Voiculescu M, Ilescu L, Ionescu C, Micu L, Ismail G, Zilisteanu D, Radasan A, Micu G, Pertache I: A cross-sectional epidemiological study of HBV, HCV, HDV and HEV prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern regions of Romania. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 43–48.
25. Schiller A, Timar R, Siriopol D, Timar B, Bob F, Schiller O, Drug V, Mihaescu A, Covic A: Hepatitis B and C Virus Infection in the Hemodialysis Population from Three Romanian Regions, *Nephron* 2015; 129: 202–208

10. TULBURĂRILE METABOLISMULUI MINERAL ȘI OSOS ASOCIATE BOLII CRONICE DE RINICHI

Tulburările metabolismului mineral și osos (TMO-BCR), (definite prin modificări ale calcemiei, fosfatemiei, parathormonului și metabolismului vitaminei D, sau calcificări vasculare și ale țesuturilor moi sau osteodistrofie) reprezintă un factor de risc de deces al bolnavilor dializați [29]. Stratificând riscul de deces al acestor bolnavi Block și colab. au evidențiat că dializa insuficientă crește riscul de deces cu 5,1%, anemia ($Hb < 11g/dl$) cu 11,3% iar TMO-BCR ($PO_4 > 5mg/dl$, $Ca > 10 mg/dl$, $PTH > 600pg/ml$) cu 17,5% [30]. În realitate fenomene similare au fost descrise și în legătură cu scăderea nivelului seric de 25 OH vitamina D și creșterea FGF 23. Mai mult mortalitatea pentru PO_4 , Ca și PTH pare să aibă aspectul unei curbe „J” [31,32]. De altfel deficiența de vitamină D este întâlnită și în populația generală fiind însoțită de creșterea mortalității generale, creșterea prevalenței cancerelor și bolilor autoimune.

Rolul și influența vitaminei D la bolnavii cu BCR terminal este un subiect abordat pe larg în literatura de specialitate și studiul nostru publicat în 2014 se înscrie pe aceasta linie: **Prognostic significance of 25-hydroxivitamin D entirely explained by a higher comorbidity burden: Experience from a South-Eastern European Dialysis Cohort** Schiller A, Apetrii M, I, Onofriescu M, Siriopol D, Veisa G, Schiller O, Bob F, Timar R, Mihaescu A, Kanbay M, Covic A *Hemodialysis International* 2014, DOI:10.1111/hdi.12226

10.1. SEMNIFICAȚIA PROGNOSTICĂ A 25-HIDROXIVITAMINEID

Semnificația prognostică a 25-hidroxivitaminei D explicată de povara comorbidităților: Experiența unei cohorte de dializă din Europa de Sud-Est Schiller A, Apetrii M, I, Onofriescu M, Siriopol D, Veisa G, Schiller O, Bob F, Timar R, Mihaescu A, Kanbay M, Covic A *Hemodialysis International* 2014, DOI:10.1111/hdi.12226 este varianta în limba română a acestui articol.

INTRODUCERE

Vitamina D exercită numeroase acțiuni pe metabolismul osos și fosfo-calcic: susține absorbția intestinală de calciu și fosfor, interferează cu secreția parathormonului (PTH), și crește mineralizarea osoasă. Pe lângă aceste efecte clasice, joacă un rol esențial în menținerea funcțiilor și stemelor cardiovascular, imun, hematopoietic și metabolic [1].

Pe parcursul ultimelor două decade, definiția deficienței de vitamină D a variat semnificativ. În prezent, nu este nici un consens în ceea ce privește concentrația optimă a 25 hidroxivitaminei D pentru sănătatea scheletală și extrascheletală. În general, nivel sub 30 ng/ml sunt considerate insuficiente, și nivele sub 15 sau 20 ng/ml sunt considerate deficiente [2]. deși în ultimii ani au fost depuse numeroase eforturi pentru a reduce incidența deficienței de vitamină D în rândul populației generale (prin expunerea la soare și fortificarea produselor

lactate cu vitamina D), deficiența este încă o problemă comună, mai ales în cazul vârstnicilor și ai celor cu afectare renală [3, 4].

Pacienții cu boala cronică de rinichi (BCR) au deficiență a 1,25 hidroxivitaminei D ([1,25 (OH)D] ca urmare a scăderii activității 1 α OH, dar deficiența/insuficiența 25 (OH)D poate apărea de asemenea, destul de frecvent [4-6]. Aceasta din urmă a fost raportată în cazul pacienților aflați în program de dializă, respectiv în pacienții predialitici [4-6]. Un studiu cross-sectional pe diferite latitudini, incluzând pacienți din USA cu BCR stadiile 3 și 4 a raportat insuficiența de 25 (OH) D la 71-83% dintre pacienți [4], rezultate concordante și cu alte studii cu pacienți din alte state [6]. Într-un studiu pe 242 pacienți pe dializă, deficiența de vitamina D (<15 ng/ml) a fost evidentă în până la 28% dintre pacienți [6]. Pacienții de sex feminin cu diabet zaharat și pacienții cu dializă peritoneală au avut risc mai mare de a dezvolta deficiență de vitamina D. În plus, concentrațiile 25 (OH)D s-au asociat pozitiv cu denistatea osoasă la nivelul coloanei lombare [1].

Deficiența de vitamină D în pacienți cu BCR avansată este relevantă deoarece ar putea fi corelată cu un prognostic mai prost ca urmare a interferențelor multiplelor mecanisme patogene: secreția și acțiunea insulinei, secreția reninei și controlul tensiunii arteriale, proliferare celulară, și răspunsul inflamator asociat cu ateroscleroza [7-11]. Cu toate acestea, este încă neclar dacă îmbunătățirea nivelelor de 25 (OH)D ar fi benefică pacienților, cu ameliorarea parametrilor de mortalitate și morbiditate [7, 12, 13]. De fapt, studii anterioare care analizează asocierea dintre concentrațiile circulante ale 25 (OH)D și mortalitate au arătat rezultate heterogene.

METODE

Pacienți și design-ul studiului. Acest studiu prospectiv observațional multicentric a inclus un total de 570 de pacienți aflați în hemodializă cronică de cel puțin 6 luni, din șapte centre de dializă, toți pacienții înrolați în Septembrie 2010 au fost urmăriți pentru 14 luni. Toți pacienții au efectuat 3 sedințe /săptămână de hemodializă de câte 4 ore. Am inclus toți pacienții la care le-a fost măsurată 25 (OH) D la inițierea studiului. Datele demografice, antecedente de hipertensiune, diabet, AVC și boala cardiovasculară, consumul de medicamente incluzând activatori de receptori ai vitaminei D au fost consemnate la inițiere. Tensiunea arterială sistolică și diastolică a fost măsurată într-o manieră standardizată.

Criteriile de excludere au inclus speranța de viață de sub un an și pacienți cu malignități, insuficiența cardiacă congestivă, și evenimentele cardiovasculare recente (de exemplu infarctul miocardic) apărute cu 3 luni înainte de perioada înrolării în studiu, precum și pacienții pe hemodializă datorat injuriei renale acute. Toate comisiile de etică ale instituțiilor asociate au aprobat studiul, iar pacienții au semnat un consimțământ scris.

Măsurători biochimice. Concentrațiile plasmatice ale 25 (OH)D au fost măsurate prin metoda disponibilă în comerț prin chemiluminiscenta competitivă. Tuturor pacienților le-a fost măsurată vitamina D în octombrie și noiembrie, fapt de luat în considerare având în vedere variabilitatea sezonieră a nivelelor de vitamina D. Date suplimentare în ceea ce privește anemia, inflamația, parametri CKD-MBD au fost colectați. Rezultatul urmărit în cadrul acestui studiu a fost timpul până la decesul de orice cauză în cursul perioadei de follow-up.

Analiza statistică. Valorile medii și frecvența parametrilor a fost comparate prin analiza variației sau testul chi-square. Diferențele în supraviețuirea la sfârșitul perioadei de

follow-up au fost evaluate prin testul log-rank și prin curbele Kaplan Meier. Momentul de incipit al acestor curbe a fost prima data la care 25 (OH)D a fost măsurată. Am efectuat de asemenea și o analiză multivariată a mortalității de orice cauză utilizând modelele Cox ajustate pentru vârsta și sex, comorbidități și vechimea în dializă. Atât curbele Kaplan Meier cât și modelul Cox au utilizat același moment de încheiere (momentul decesului). Pacienții au fost eliminați din studiu în cazul transferului la alt centru, sau în cazul transplantului, sau dacă încă erau pe hemodializă la momentul observației finale (31 decembrie 2011). Când s-a aplicat modelul de regresie proporțională Cox, metode etapizate s-au aplicat pentru a obține cel mai bun model multivariat. Riscurile relative estimate (HR) și intervalele de încredere de 95% (CI) au fost calculate în baza coeficienților de regresie estimați și a erorilor lor standard. Contribuția covariabilelor pentru a explica dependența variabilelor s-a evaluat prin testul two-tailed Wald, cu un $p < 0,05$ considerat semnificativ. Analiza statistică a fost efectuată utilizând programul SPSS. Versiunea 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

REZULTATE

Caracteristici la includerea în studiu Vârsta medie în cohortă de studiu fost 54.7 ± 13.4 ani, cu 45.4% de sex feminin. Toți pacienții urmau hemodializa standard 4 ore/zi de trei ori pe săptămână, cu un ekt/v mediu de 1.4 ± 0.31 . 92 (16.1%) au fost pacienți cu diabet, 368 (64.8%) coronarieni, și 97 (17%) au prezentat antecedente de AVC. Pacienții înrolați au fost împărțiți în trei grupe de studiu în funcție de nivelele 25 (OH)D: suficient 25 (OH)D $>30 \text{ ng/mL}$, insuficient.

Tabel 1 Caracteristici demografice ale populației studiate

	Total N = 570	Nivele Vitamin D			
		$>30 \text{ ng/mL}$ N = 162	$10-30 \text{ ng/mL}$ N = 290	$<10 \text{ ng/mL}$ N = 118	
vârsta (ani)	55 ± 13	51 ± 12^a	55 ± 13^b	59 ± 14^c	
Sex masculin (%)	54.6%	75.9%	46.6%	44.9%	
Durata HD (ani)	4 ± 4	4 ± 4	4 ± 4	4 ± 4	
eKt/V	1.4 ± 0.31	1.38 ± 0.35	1.42 ± 0.28	1.4 ± 0.34	
IMC (kg/m^2)	26 ± 5	25 ± 4	26 ± 5	25 ± 5	
Hb (g%)	11.3 ± 1.5	11.4 ± 1.4	11.3 ± 1.5	11.0 ± 1.7	
Feritina	654 ± 499	691 ± 490	674 ± 512	554 ± 467	
CRP (mg/dL)	6.6 ± 15.2	6.3 ± 12.9	6 ± 11	8.4 ± 24.2	
Ca (mg/dL)	8.6 ± 1.0	8.6 ± 0.8	8.6 ± 1.2	8.5 ± 0.9	
Albumina (g/dL)	43 ± 6	44 ± 6	44 ± 6	41 ± 6^c	
iPTH	612 ± 579	629 ± 534	586 ± 557	650 ± 684	
Fosfataza alcalina	156 ± 319	131 ± 202	139 ± 168	229 ± 606^d	
25(OH)D (ng/mL)	22.8 ± 13.88	40.8 ± 8.79^a	19.13 ± 5.65^b	6.86 ± 1.98^c	
fosfat (mg/dL)	5.7 ± 1.7	5.7 ± 1.5	5.8 ± 1.7	5.6 ± 1.8	
Darbepoetin ($\mu\text{g/month}$)	101 ± 72	108 ± 80	105 ± 70	82 ± 66^c	
Pacienți pe suplimente de vitamin D	40.1%	37%	39.6%	45.8%	
Cardiomiopatie ischemica	64.6%	51.2%	66.6%	78.0%	$P < 0.001$
PVD	25.8%	16.0%	26.6%	37.3%	$P < 0.001$
AVC	17.0%	13.0%	14.8%	28.0%	$P = 0.002$
Diabet	16.1%	10.5%	15.5%	25.4%	$P = 0.003$
Hepatita B	9.1%	6.8%	9.3%	11.9%	$P = 0.34$
Hepatita C	26.8%	22.8%	25.5%	35.6%	$P = 0.045$

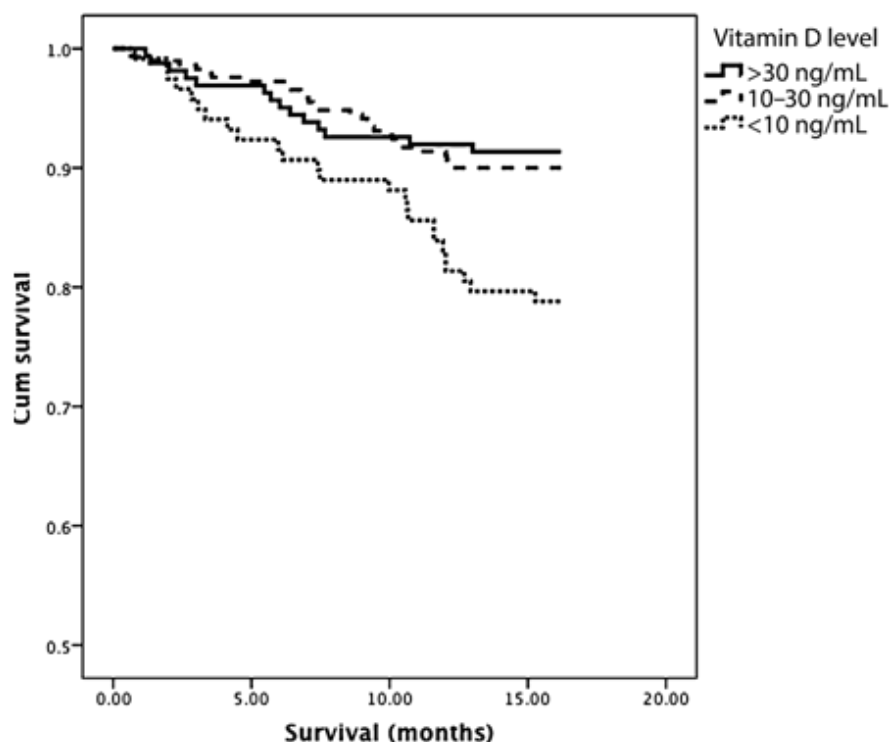


Figura 1 Analiza de supraviețuire Kaplan-Meier a arătat diferențe semnificative ale supraviețuirii când pacienții au fost stratificați în funcție de nivelele de vitamina D (log rank $p=0.002$)

25 (OH)D între 10-29 ng/ml și deficient 25 (OH)D <10 ng/ml. Aceste praguri sunt conforme cu recomandările KDIGO și cu rezultatele altor studii [14,16]. Participanții cu deficiență de 25 (OH)D au avut mai mari șanse să fie mai în vârstă, să aibă o prevalență mai mare a diabetului zaharat sau a bolii coronariene sau antecedente de AVC. (Tabel 1)

Concentrațiile plasmatice ale 25 (OH)D și asocierea cu mortalitatea în cursul urmăririi de 14 luni, 68 de pacienți (11,9%) au murit, iar curbele Kaplan Meier au demonstrat diferențe semnificative între mortalitatea de toate cauzele ale pacienților cu BCR în diversele grupe de 25 (OH)D ($p=0.0002$). Analiza regresiei Cox neajustate a relevat diferențe semnificative în supraviețuire. Comparativ cu grupul >30 ng/ml, HR pentru mortalitate decelat în grupul cu nivele ale vitaminei D <10 ng/ml a fost 2.572 (IC 95%: 1.337-4.948, $p=0.005$), iar în grupul cu vitamina D 10-30 ng/ml, HR a fost 1.152 (IC 95%, 0.609-2.180, $p=0.664$)

Analiza regresiei Cox univariate a arătat ca în populația noastră doar nivelele de vitamina D, vârsta, cardiomiopatia ischemică, AVC, diabetul au influențat semnificativ supraviețuirea (Tabel 2). Regresia Cox multivariată a fost efectuată ajustând datele demografice (vârsta, sex, vechimea în dializa) și comorbiditățile din momentul inițial (cardiomiopatie ischemică, boala vasculară periferică, AVC, diabet), și suplimentarea cu vitamina D. Modelul de regresie Cox multivariată a arătat lipsa diferențelor semnificative în supraviețuire în funcție de nivelele vitaminei D. HR pentru deces în grupul < 10 ng/ml, a fost 1.619 (IC 95%: 0.787–3.327, $P = 0.190$), iar în grupul 10-30 ng/ml 0.837 (CI: 0.425–1.651, $P = 0.609$) (Tabel 3).

Table 2 Analiza univariată a regresiei Cox pentru mortalitate în pacienții hemodializați incluși în cohorta noastră

	Analiza univariată		
	P	Hazard ratio	95% CI
Vârsta	0.002	1.031	1.011–1.051
Vitamina D	0.008	0.973	0.954–0.993
Boala vasculară periferică	<0.001	3.012	1.872–4.846
Cardiomiopatia ischemică	0.002	2.659	1.425–4.960
AVC	0.013	1.956	1.152–3.322
Diabet	0.002	2.277	1.351–3.836

Am efectuat și o subanaliză pentru a evalua efectul tratamentului cu vitamina D pe supraviețuire, folosind aceiași factori confunder (vârsta, sex, antecedente de AVC, BAP, diabet). Pentru acei pacienți care urmau tratament cu vitamina D, am găsit o supraviețuire semnificativ mai scăzută în grupul < 10 ng/ml (deficiența severă), atât în analiza de supraviețuire Kaplan-Mayer (neajustată), și în analiza de regresie Cox (ajustată pentru confunderi)

Table 3 Analiza de regresie Cox (neajustată și ajustată pentru vârstă, sex, vechime în dializă, BAP, cardiomiopatie ischemică, AVC, diabet, suplimentare de vitamina D)

	Neajustat			Ajustat		
	HR ^a	CI (95%)	P	HR ^a	CI (95%)	P
Vitamin D 10–30 ng/mL	1.152	0.609–2.180	0.664	0.837	0.425–1.651	0.609
Vitamin D <10 ng/mL	2.572	1.337–4.948	0.005	1.619	0.787–3.327	0.190

Pe de altă parte, analiza pacienților fără tratament cu vitamina D arată lipsa diferențelor pe supraviețuire în funcție de nivelele de 25 (OH)D.

DISCUȚII

În acest studiu observațional prospectiv care a inclus pacienți dializați, am găsit ca nivelele foarte joase ale 25 (OH)D sunt asociate cu mortalitate mai mare. Cu toate acestea, asocierea statistică puternică dispare după ajustarea pentru factorii de risc comuni deja cunoscuți, fapt care contrastează cu studiile publicate până acum. Aceasta sugerează că în populația dializată cu numeroase comorbidități, un nivel scăzut al vitaminei D ar reprezenta doar un marker non-specific pentru un status precar al sănătății, cu efect minimal intrinsec pe mortalitate. Acest fapt este relevant în mod particular datorită faptului că în regiunea de Sud-Est a Europei, climatul este însorit, iar stilul de viață Balcanic/Mediteranean. Într-adevăr, nivelele 25 (OH)D sunt intens corelate cu timpul petrecut afară [17], care este de obicei mai scăzut la pacienții cu sănătate mai precară [18]

Sunt din ce în ce mai numeroase studii în ceea ce privește vitamina D, mai ales din prisma legăturii dintre deficiența de vitamina D și anumite disfuncții non-scheletale în populația generală, datele sunt solide, confirmând că nivelurile 25 (OH)D sunt asociate cu mortalitate de toate cauzele [18] și că o creștere a 25 (OH)D este asociată cu o scădere a

riscului mortalității [19,20) Într-un review recent care a inclus 290 de studii prospective de cohorta și 172 trialuri randomizate, Autier et al au raportat o asociere inversă moderat-puternică între concentrațiile 25 (OH)D și boala cardiovasculară, concentrațiile lipidelor serice, inflamație, metabolismul glucidic, obezitate, boli infecțioase, scleroza multiplă, tulburări afective, funcție fizică scăzută și mortalitate de orice cauză. Cu toate acestea, rezultatele din studiile intervenționale nu au arătat nici un efect al suplimentării vitaminei D pe apariția bolii, sugerând ca 25 (OH)D poate fi mai degrabă un marker al statusului slab al sănătății decât un factor cauzal.

În populația renală, ghidurile KDIGO subliniază marea prevalență de deficienței de 25(OH)D în stadiile avansate ale BCR, care teroretic pot fi parțial responsabile pentru riscul crescut al mortalității. O metaanaliza mai recentă al lui Pilz et al incluzând 10 studii cu un număr total de 6853 pacienți confirmă că nivele mai mari de 25(OH)D sunt asociate cu supraviețuire mai bună a pacienților cu BCR(22). Heterogenitate, confunderii neluați în considerare și caracterul observațional al studiilor analizate pot limita validitatea acestei concluzii. [14] Mai mulți decât atât, Kendrick et al au găsit ca nivele plasmatice scăzute ale 1,25 (OH)2D și nu concentrații scăzute ale 25(OH)D au fost asociate cu deces în pacienții cu BCR avansat.[23]

Motivele principale pentru utilizarea metaboliților de vitamina D la pacienții cu BCR sunt de a menține sănătatea osului și de a controla valorile PTH. Cu toate acestea, această indicație nu este susținută de trialuri mari intervenționale randomizate. Deci, în mod similar populației generale (vezi mai sus) încercările de a corecta nivelele serice de 25(OH)D la pacienții dializați cu multiple comorbidități ar putea doar adăuga încă un medicament la schema terapeutică, fără a avea efecte dovedite pe endpointuri cardiovasculare și osoase. În plus, administrarea vitaminei D poate (în doze mari) promova calcificările cardiovasculare și poate influența suplimentar negativ supraviețuirea.

În afara de biasul unui studiu observațional, consideram că studiul nostru mai are și alte câteva limitări. În primul rând, perioada relativ scurtă de follow-up poate fi un motiv de bias, luând în considerare faptul că o perioadă de urmărire mai lungă poate expune la mai puține biasuri potențiale datorate cauzalității reversibile, i.e. indivizi care sunt bolnavi și pot dezvolta deficiența de 25 (OH)D ca urmare a expunerii scăzute la soare și a nutriției insuficiente. Deci, studii pe termen lung cu măsurători repetate ale 25(OH)D sunt necesare pentru elucidarea importanței acestei limitări, fapt care se aplică tuturor studiilor de cohortă care măsoară biomarkerii o singură dată [24] Variabilitatea sezonieră crescută, care nu este evidentă la o singură măsurătoare a 25(OH)D poate subestima variabilitatea mare a acestui marker și poate explica deci absența observată a acestui marker și poate explica absența asocierii cu mortalitatea. Deși suplimentarea directă cu vitamina D a fost luată în considerare, nu s-a efectuat nici o evaluare a dietelor, deci contribuția vitaminei D din alimente nu a fost cuantificată. Alte limitări ale studiului nostru sunt reprezentate de lipsa măsurătorilor FGF23, care este un confounder important al nivelului mortalității la pacienții dializați.

Nu am găsit nici o asociere între nivelele scăzute plasmatice ale 25(OH)D și deces în modelul ajustat și aceasta poate fi și datorită nivelurilor mai mari ale FGF23 la pacienții cu BCR avansat, la care FGF23 inhibă 1 α -hidroxilaza din rinichi dar poate afecta și metabolismul extrarenal al vitaminei D. Asadar, datorită faptului că țesuturile și organele nu pot converti 25(OH)D în 1,25(OH)2D local, determinarea 1,25(OH)2D poate fi mai

importantă decât determinarea 25 (OH)D, mai ales în contextul concentrațiilor FGF23 crescute. [23,25]

Din punctul clasic de vedere, cel mai activ metabolit al vitaminei D 1,25dihidroxitaminaD (1,25OH₂D) este secretat de enzima 1 alfa hidroxi-laza I rinichi, iar acest proces este strâns reglat de PTHh, FGF23, sau de declinul funcției glomerulare, și nu este de regula strâns asociat cu nivelele 25(OH)D. Recent, s-a studiat ca și alte organe sunt implicate în producția de 1,25(OH)₂D la nivel local [26]. Într-o subanaliză a pacienților tratați cu compuși activi ai vitaminei D, am găsit o supraviețuire semnificativ mai mică în grupul <10 ng/ml (deficiența severă) atât în analiza non ajustată Kaplan Mayer, cât și în regresia Cox (ajustată pentru confunderi). La pacienții cu nivele depletizate ale vitaminei, sursele de conversie tisulare ale 1,25(OH)₂D sunt modalitatea de menținere a 1,25(OH)₂D și nu prin intermediul nivelelor 1,25(OH)₂D circulant. [27,28]

Sumarizând, nivelele 25(OH)D<10 ng/ml sunt asociate independent cu mortalitate de orice cauză la pacienții hemodializați, în modelele neajustate, și nu în modelele complet ajustate. Aceste rezultate contrastează cu ceea ce s-a decelat în populația generală, în care nivele scăzute ale 25(OH)D sunt asociate cu un risc de mortalitate crescut și trebuie luate măsurări specifice pentru corectarea deficitelor. La pacienții cu BCR, situația este mult mai complicată, la fel ca și în cazul celorlalți markeri (lipide, anemie, hipertensiune). Sunt necesare studii ulterioare pentru explorarea legăturilor ce ar putea explica nivelele scăzute de vitamina D și mortalitate și dacă suplimentarea vitaminei D native ar putea reduce ratele de mortalitate la pacienții dializați. În așteptarea acestor studii, rămânem încă la întrebarea fără răspuns concret dacă ar trebui prescrisa vitamina D la pacienții hemodializați.

10.2. BIBLIOGRAFIE

1. Kopple JD, Massry SG, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D in kidney disease. In: Kopple JD, Massry SG, Kalantar-Zadeh K, eds. *Nutritional Management of Renal Disease –Third Edition*. Elsevier Inc. 2013; 309–319.
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; **96**:1911–1930.
3. Cherniack EP, Florez H, Roos BA, Troen BR, Levis S. Hypovitaminosis D in the elderly: From bone to brain. *J Nutr Health Aging*. 2008; **12**:366–373.
4. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: A cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2005; **45**:1026–1033.
5. Bouchard J, Ouimet D, Vallée M, et al. Comparison of the prevalence of calcidiol insufficiency in predialysis and osteoporotic populations. *Int Urol Nephrol*. 2009; **41**:983–988.
6. Zehnder D, Landray MJ, Wheeler DC, et al. Crosssectional analysis of abnormalities of mineral homeostasis, vitamin D and parathyroid hormone in a cohort of pre-dialysis patients. The chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Nephron Clin Pract*. 2007; **109**:c109–c116.

8. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, et al. Associations of plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations with death and progression to maintenance dialysis in patients with advanced kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2012; **60**:567–575.
9. Holick M. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; **79**:362–371.
10. Oh J, Weng S, Felton SK, et al. 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2009; **120**:687–698.
11. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002; **110**:229–238.
12. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension.* 1989; **13**:954–959.
13. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008; **168**:1340–1349.
14. Jassal SK, Chonchol M, von Mühlen D, Smits G, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular mortality in older adults: The Rancho Bernardo Study. *Am J Med.* 2010; **123**:1114–1120.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009; (113):S1–S130.
16. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: Implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr.* 2005; **135**:317–322.
17. Hollis BW. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; **15**:489–494.
18. Scragg R, Camargo CA Jr. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2008; **168**:577–586.
19. Ben S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2013; **12**:708–718.
20. Wang TJ, Pencina M, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; **117**:503–511.
21. Melamed ML, Michos E, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008; **168**:1629–1637.
22. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: A systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; **2**:76–89.
23. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: A metaanalysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis.* 2011; **58**:374–382.
24. Kendrick J, Cheung A, Kaufman JS, et al. Associations of plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations with death and progression to maintenance dialysis in patients with advanced kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2012; **60**:567–575.
25. Hutchinson MS, Grimnes G, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: The Tromsø study. *Eur J Endocrinol.* 2010; **162**:935–942.

26. Bacchetta J, Sea J, Chun RF, et al. Fibroblast growth factor 23 inhibits extrarenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in human monocytes. *J Bone Miner Res.* 2013; **28**:46–55.
27. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; **357**:266–281.
28. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest.* 2005; **35**:290–304.
29. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, et al. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: Results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; **26**:1024–1032.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Supl 113): S1–S130.
31. Block GA, Klassen PS, Lazarus GM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis, *JASN*, **2004 vol. 15** no. 8 2208-2218
32. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, McAllister CJ, Budoff MJ, Salusky IB, Kopple JD Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients *Kidney International* (2006) 70, 771–780.
33. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 2792–2796

Analiza publicată de noi anterior sugerează faptul că vitamina D este un marker de severitate a bolilor pe care le prezintă un bolnav dializat. Această constatare contrazice multe din publicațiile apărute în ultimii ani în literatura de specialitate care consideră deficitul de vitamin D factor de prognostic negativ la bolnavii cu BCR terminal în program de hemodializă. Întrebarea care ne-am pus-o este dacă rezultatele obținute de noi în studiul anterior sunt valabile în diverse subgrupe de bolnavi dializați (bolnavi cu DZ, bolnavi cu infecții hepatice). Studiul recent publicat în PLOS ONE pare să sugereze contrariul la bolnavii diabetici (diabetul zaharat fiind în prezent principala cauză de BCR terminală ce necesită tratament prin dializă).

10.3. DEFICITUL DE VITAMINA D LA BOLNAVII CU BCR SI DIABET TRATATI PRIN HRMODIALIZA

Deficitul de vitamina D – marker de prognostic sau factor de risc la pacienții cu diabet zaharat și boala cronică de rinichi în stadiul final tratați prin hemodializă – studiu prospectiv multicentric. Schiller A, Gadalean F, Schiller O, Timar R, Bob F, Munteanu M, Stoian D, Mihaescu A, Timar B. *PLoS ONE* 10(5):e0126586.doi: 10.1371/journal.pone. 0126586 [60]

INTRODUCERE

Numărul pacienților cu boală cronică de rinichi (BCR) în stadiul final este într-o rapidă și continuă creștere în întreaga lume [1]. Diabetul zaharat (DZ) reprezintă principala cauză de BCR în stadiul final ce necesită instituirea tehnicilor de suplere a funcției renale (BCR stadiul V-D). În ultima decadă, prevalența BCR în stadiul terminal asociată DZ (BCR-DZ) a crescut de peste 2,5 ori [2]. Conform datelor epidemiologice în unele țări, jumătate din pacienții nou intrați în programele de suplere a funcției renale prin diferite tehnici de dializă prezintă ca diagnostic principal cel de BCR asociată DZ [2].

Pacienții diabetici tratați prin dializă au un risc crescut de deces comparativ cu pacienții dializați fără diabet [3]. Conform datelor statistice din Registrul Renal al SUA (United States Renal Data System (USRDS) database), pacienții hemodializați au o mortalitate de 7 ori mai ridicată comparativ cu populația generală [1]. În prezența DZ, mortalitatea pacienților dializați crește de peste 44 ori [Brown et al, 1994], astfel încât 50% din pacienții cu BCR-DZ decedează în primii 3 ani de la inițierea hemodializei (HD) și doar 30% din pacienții diabetici supraviețuiesc peste 5 ani de la începerea HD [1, 4].

Prevalența crescută a factorilor de risc cardiovascular clasici (tradiționali) nu explică riscul cardiovascular înalt precum și rata extrem de crescută a mortalității cardiovasculare sau de orice cauză a pacienților cu BCR în stadiul final. Astfel, în cazul pacienților cu BCR, evaluarea riscului cardiovascular pe baza ecuației Framingham ce include în formula s-a factorii de risc clasici (ex: vârsta, sex, DZ, fumat, colesterolemia, tensiunea arterială, hipertrofia ventriculară stângă, etc) este o metodă cu sensibilitate scăzută în predicția mortalității cardiovasculare [5- 7].

Conform datelor recente din literatura de specialitate, tulburarea metabolică mineral osoasă asociată BCR (ex anomalii ale calcemiei, fofatemie, parathormonului, vitaminei D, calcificările vasculare și valvulare cardiace, modificările osoase), se asociază de asemenea cu creșterea mortalității. Astfel, rezultatele studiilor populaționale efectuate pe cohorte mari de indivizi, au relevat că atât în populația generală cât și la pacienții cu BCR, deficitul de vitamina D se asociază cu creșterea riscului cardiovascular și a mortalității cardiovasculare sau de orice altă cauză [8, 9].

Deficitul de vitamină D reprezintă o problemă de sănătate publică având o prevalență în creștere atât în populația generală [Wang et al 2012], cât și la indivizii cu BCR [Ravani et al, 2009]. 25-OH vitamina D reprezintă biomarkerul standard pentru aprecierea statusului vitaminei D, deficitul de vitamina D fiind definit la valori ale 25-OH vitaminei D circulante < 25nmol/L, respectiv insuficiența de vitamina D fiind considerată la valori între 25 – 50 nmol/L (pentru conversia în ng/ml, se împarte la 2.496) [8, 9, 10, 11]. La pacienții cu BCR stadiul V –D, deficitul de vitamina D este semnificativ mai mare comparativ cu pacienții cu BCR în stadiile predialitice și poate afecta până la 90% din indivizi [12]. Mai mult, în populația dializată, o serie de studii au evidențiat faptul că deficitul de vitamina D se asociază independent cu creșterea stiffnessului arterial [13], cu calcificările vasculare [14], accidentele vasculare cerebrale (AVC) [15], hipertrofia respectiv dilatarea ventriculului stâng [16] precum și cu augmentarea riscului de deces de orice cauză sau de cauză cardiovasculară [15].

La pacienții cu DZ s-a constatat ca prevalența deficitului de vitamină D este mai mare comparativ cu indivizii non-diabetici, atât în stadiile inițiale ale BCR cât și în stadiul final al BCR [17, 18]. Mai mult, studiile observaționale au observat ca există o asocieră puternică între nivelurile joase de vitamină D și mortalitatea crescută a pacienților cu DZ atât de tip 2

cât și de tip 1 ce prezintă o reducere ușoară/ moderată a funcției renale [19, 20]. Cu toate acestea însă, în cazul pacienților cu DZ și BCR stadiul V-D există foarte puține date privind asocierea deficitului de vitamină D cu riscul crescut de mortalitate [15].

Scopul studiului nostru a fost de a evalua prevalența deficitului de vitamină D și relația deficit de vitamină D – mortalitate la pacienții cu DZ și BCR stadiul V-D.

MATERIAL și METODA

Studiul a inclus un număr de 600 de pacienți hemodializați în 7 centre de hemodializă din România, care au fost urmăriți prospectiv, începând din noiembrie 2010 pe o perioadă de 3 ani sau respective până la deces. La includerea în studiu, datele demografice ale pacienților au fost obținute din fisele medicale personale. Astfel, au fost înregistrate date personale (vârsta, sex), antecedente personale patologice (etiologia BCR, boală coronariană (BC), boală vasculară periferică (BVP), AVC, DZ), parametri legați de dializă (durata terapiei prin dializa, media pe ultimele 6 luni a eKt/V, durata și numărul de ședințe de dializă/săptămână, tipul de dializor, Qb), date antropometrice (înălțime, greutate, indicii de masă corporală – IMC). Parametri de laborator determinați la includerea în studiu au fost: hemoglobina, feritina serică, saturația transferinei (TSAT), proteina C-reactivă (PCR), albumina serică, Ca, PO₄, produsul fosfo-calcic (Ca \times PO₄), bicarbonatul seric (HCO₃⁻), intact-parathormonul (iPTH), fosfataza alcalină (FAL), 25-OH vitamina D, *alanin aminotransferaza* (ALAT), *aspartat aminotransferaza* (ASAT), infecția cu virusul hepatitic B (HBV) respective infecția cu virusul hepatitic C (HCV). Pacienții au fost dializați cu filtre de unică folosință folosind capilare cu suprafață mare și membrane high flux din polysulfone (Xevonta) și fluid de dializă ready to use (B. Braun acidice bicarbonate hemodialysis concentrate). Anemia renală respective boală mineral osoasă asociată BCR au fost tratate conform recomandărilor ghidurilor KDIGO. Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă de 3 ani sau până la deces. Nici un pacient nu a fost pierdut din urmărire.

25-OH vitamina D a fost măsurată o singură dată, la includerea în studiu. Metoda folosită s-a bazat pe tehnica de imunochimie prin chemiluminescență, coeficientul de variație între două determinări fiind cuprins între 5.5% și 9.2%. Probele biologice au fost prelevate înainte de începerea sedintelor de HD, în luna noiembrie. De menționat că nu a fost posibilă utilizarea cromatografiei lichide, considerată standardul de aur al tehnicilor de măsurare a vitaminei D circulante.

În prezent, nu există un consens în ceea ce privește valoarea cut-off a 25-OH vitaminei D ce definește deficitul de vitamină D. Institutul de Medicină al SUA (IOM) definește deficitul de vitamină D la valori ale 25-OH vitaminei D serice < 12 ng/ml [21]. În opinia experților IOM, nivelurile serice ale 25-OH vitaminei D > 12 ng/ml se asociază cu o bună stare de sănătate a sistemului osos [21]. Mai mult, conform rezultatelor unui studiu recent efectuat de Schöttker și colaboratorii, cut-off-ul recomandat de către IOM pentru deficitul de vitamină D pare să fie un predictor sensibil și pentru mortalitate [22]. Pe de altă parte, alți autori consideră deficitul de vitamină D la valori ale 25-OH vitaminei D < 20 ng/ml [23]. Utilizarea unor valori de cut-off mai mari vor duce însă la o falsă creștere a prevalenței deficitului de vitamină D [21], motiv pentru care în studiul actual am considerat că valoarea prag pentru deficitul de 25-OH vitamina D, valoarea de 12 ng/ml recomandată de IOM.

La includerea în studiu toți pacienții au fost evaluați privind DZ. Astfel, un pacient a fost considerat ca având DZ dacă boala cronică de rinichi asociată DZ a fost cea care a dus la BCR stadiul V-D sau dacă DZ a fost prezent ca și comorbiditate. Persoanele care au dezvoltat DZ pe parcursul desfășurării studiului, au continuat a fi incluse în grupul de pacienți non-diabetici.

Analiza statistică. Datele au fost analizate utilizând programul de statistică SPSS v.17 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) fiind reprezentate ca medie \pm deviație standard pentru variabilele continue cu distribuție Gaussiană, mediane (interval interquartilic) pentru variabilele continue cu distribuție non-Gaussiană respectiv procente pentru variabilele categorice. Valorile inferioară respectiv superioară a intervalului de încredere 95% (95%CI), folosit pentru estimarea prevalenței au fost calculate folosind testul Wilson pentru variabile cu distribuție de tip Poisson. Pentru calculul 95% CI al odds ratio (OR) am utilizat metoda mid-p pentru distribuție binomială. Supraviețuirea a fost analizată cu metoda Hazard Ratio (HR) și prezentată ca diagramă Kaplan-Meier. Pentru evaluarea diferențelor între grupuri am utilizat testul t-Student (valori medii, distribuție gaussiană), testul U-Mann-Whitney (valori mediane, distribuție non-gaussiană), testul Chi-patrat (proporții) și testul log-rank (diferențe privind curbele de supraviețuire și hazard ratio). Pentru aprecierea distribuției gaussiene am folosit testul Shapiro-Wilk, iar pentru egalitatea varianței testul Levene. Pentru evaluarea rolului factorilor de tip confounder au fost construite modele de regresie logistică multiplă, a căror putere statistică a fost testată prin metoda Hosmer-Lemeshov. De asemenea, în analiza riscului, pentru excluderea acțiunii factorilor de tip confounder au fost construite modele de tip Cox proporțional-hazards. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la o valoare a $p < 0.05$. Caracteristicile grupului studiat în momentul includerii sunt prezentate în tabelul nr. 1.

Tabel 1. Caracteristicile grupului studiat în momentul includerii

Parametru	Rezultat
Bărbați (%)	332 [55.3%]
Vârsta (ani) ^a	56 (19)
Durata de la prima dializa (ani) ^a	2.8 (5)
Durata săptămânală a sedintelor de hemodializa (ore) ^a	12 (3)
eKt/V ^b	1.35 \pm 0.46
IMC (kg/ m ²) ^b	25.4 \pm 4.8 kg/m ²
BC (%)	375 (62.5%)
BVP (%)	150 (25.1%)
AVC (%)	98 (16.3%)
Diabet zaharat (%)	92 (15.3%)

^a Distribuție non-gaussiană. Data prezentată ca mediana și [interval interquartilic]; ^b Data este prezentată ca medie \pm DS; IMC –indice de masă corporală; BC –boala coronariană; BVP – boala vasculară periferică; AVC – accident vascular cerebral

În funcție de prezența diabetului zaharat respectiv a deficitului de 25-OH vitamină D, grupul studiat a fost împărțit în trei subgrupuri: pacienți dializați fără DZ; pacienți dializați cu DZ cu valori normale ale 25-OH vitaminei D respectiv pacienți dializați cu DZ și deficit de 25-OH vitamină D.

Declarația de etică: Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al BBraun Avitum Ltd România. Anterior includerii în studiu, fiecare pacient a semnat consimțământul de informare.

REZULTATE

Prevalența DZ în lotul studiat a fost de 15.3% (92 pacienți). Acei pacienți care au dezvoltat DZ după începerea studiului au continuat să fie incluși în grupul de pacienți non-diabetici, datorită faptului că în acord cu datele din literatura de specialitate, debutul de scurtă durată a unui DZ nu influențează semnificativ mortalitatea, vechimea DZ fiind de altfel unul din parametrii determinanți ai riscului de deces la pacienții diabetici [24]. Deficitul de vitamina D a fost prezent la 37.0% din pacienții cu DZ ([25.6% to 51.6%] 95% CI), fiind semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără DZ 24.0% ([19.9% to 28.7%] 95%CI), ($p=0.009$). Pacienții cu DZ au avut o vechime mai mică a terapiei prin hemodializă (2 vs. 3 ani, $p<0.001$), niveluri mai mici ale iPTH-ului (258.0 vs. 441.9 pg/ml, $p=0.002$) și 25-OH vitaminei D serice (valoarea mediană: 15.0 vs. 21.0 ng/ml, $p=0.001$). Diferențe cu semnificație statistică la limita (marginală) au fost constatate și în ceea ce privește următorii parametri: vârsta (59 vs. 56 ani, $p=0.078$), albumina serică (3.7 vs. 3.9 g/dL, $p=0.052$) și IMC-ul (26.3 vs. 25.3 kg/m², $p=0.079$). Cealți parametri evaluați nu au diferit semnificativ între loturile studiate. (Tabel nr. 2)

Tabel 2. Evaluarea pacienților cu DZ comparativ cu pacienții fără DZ

Parametru	Pacienți fără DZ (n=508)	Pacienți cu DZ (n=92)	p
Vârsta (ani) ^a	56 [17]	59 [13]	0.078
Durata dializei (ani) ^a	3 [5]	2 [2]	<0.001*
Durata săptămânală a dializei (ore) ^a	12 [1.5]	12 [1.6]	0.064
eKt/V ^b	1.35 ± 0.46	1.32 ± 0.46	0.58
IMC (kg/m ²) ^b	25.3 ± 4.9	26.3 ± 4.8	0.079
Hemoglobina (g/dL) ^b	11.2 ± 1.6	11.3 ± 1.5	0.55
Ferritina (ng/mL) ^a	549.5 [514.3]	498.0 [422.0]	0.165
TSAT (%) ^a	19.0 [29.7]	15.0 [33.3]	0.297
hsPCR (mg/dL) ^a	2.0 [4.0]	2.0 [6.0]	0.096
Albumina (g/dL) ^b	3.9 ± 0.7	3.7 ± 0.7	0.052
Ca (mg/dL) ^b	8.5 ± 1.1	8.4 ± 0.9	0.433
PO ₄ (mg/dL) ^b	5.7 ± 1.7	5.6 ± 1.7	0.480
CaxPO ₄ (mg ² /dL ²) ^b	48.9 ± 15.5	47.4 ± 14.4	0.957
HCO ₃ (mmol/L) ^b	19.3 ± 4.4	20.2 ± 4.4	0.099
iPTH (pg/ml) ^a	441.9 [663.0]	258.0 [476.3]	0.002*
25-OH vitamina D (ng/ml) ^a	21.0 [21.0]	15.0 [16.5]	0.001*
FAL ^a	96.5 [63.3]	99.5 [73.5]	0.799
Tratament de suplere cu calcitriol (%) ^c	120 (23.6%)	58 (26.1%)	<0.001*

*Diferențe semnificative ^a Distribuții non-Gausiene. Datele sunt prezentate ca mediane și [interval interquartilic] ^b Datele sunt prezentate ca medii±SD; ^c Datele sunt prezentate ca număr și (procent din total). p a fost calculat folosind testul chi-patrat. IMC – indexul de masă corporală; FAL – fosfataza alcalină; TSAT- saturația transferinei; hsPCR - proteina C reactivă înalt senzitivă

Pacienții cu DZ tratați prin HD au prezentat prevalențe semnificativ mai mari ale BC (87.0% vs. 58.1%, $p<0.001$), BVP (67.4% vs. 17.3%, $p<0.001$) și antecedentelor personale patologice de AVC (29.3% vs. 14.0%, $p<0.001$). Prevalența infecțiilor cu virusuri hepatice B și C nu a fost diferită între pacienții cu DZ vs. pacienții fără DZ. De asemenea, nu am constatat diferențe semnificative privind terapia anemiei (substituția cu eritropoetina, terapia cu fier) sau terapia tulburării metabolice mineral osoase asociate BCR (paricalcitol, preparate de vitamin D3 sau chelatori de fosfat).

În modelul construit s-a observat că DZ se asociază cu deficitul de vitamina D, deși o serie de alți factori aflați în relație cu DZ precum obezitatea, vârsta înaintată sau alte comorbidități ca BC sau BVP, ar putea fi incriminați în producerea deficitului de vitamina D. Pentru a stabili dacă DZ reprezintă un factor independent asociat cu deficitul de vitamina D, am creat un model de analiză statistică de tip regresie multivariată, având ca parametru dependent deficitul de vitamina D, respectiv ca factori independenți de predicție: vârsta, IMC-ul, DZ, BC și BVP, rezultatele obținute fiind prezentate în tabelul nr 3.

Tabel 3. Model de regresie logistică multivariată

Predictor	B	Exp (β)	p
Vârsta (ani) ^a	0.023	1.023	0.004*
IMC (kg/m ²) ^a	-0.009	0.991	0.678
DZ (dichotomic) ^b	0.254	1.289	0.037*
BC (dichotomic) ^b	0.613	1.848	0.010*
BVP (dichotomic) ^b	0.151	0.092	0.535

* Factori independenți de predicție a deficitului de vitamina D, după ajustarea pentru confunderi ^a Predictorii adăugați în model ca variabile de tip numeric ^b Predictorii adăugați ca variabile calitative dichotomice IMC – indexul de masă corporală; BC – boala coronariană; DZ – diabet zaharat; BVP – boala vasculară periferică

Modelul construit a relevat faptul că după ajustarea pentru factorii de tip confounder, DZ, vârsta respectiv BC reprezintă factori independenți asociați cu deficitul de 25-OH vitamina D în cohorta studiată.

Pe lotul studiat mortalitatea pe durata celor trei ani de urmărire a fost de 25.5% (153 indivizi), fiind semnificativ mai mare la pacienții cu DZ (33.7% vs. 24.0%; $p=0.049$). Prognosticul funcției de durată de urmărire a fost de asemenea influențat de prezența DZ. Analiza supraviețuirii a relevat un Hazard Ratio (HR) pentru deces de 1.52, [1.03 to 2.26] 95%CI, $p=0.037$ la pacienții hemodializați cu DZ comparativ cu hemodializați fără DZ, (Figura 1).

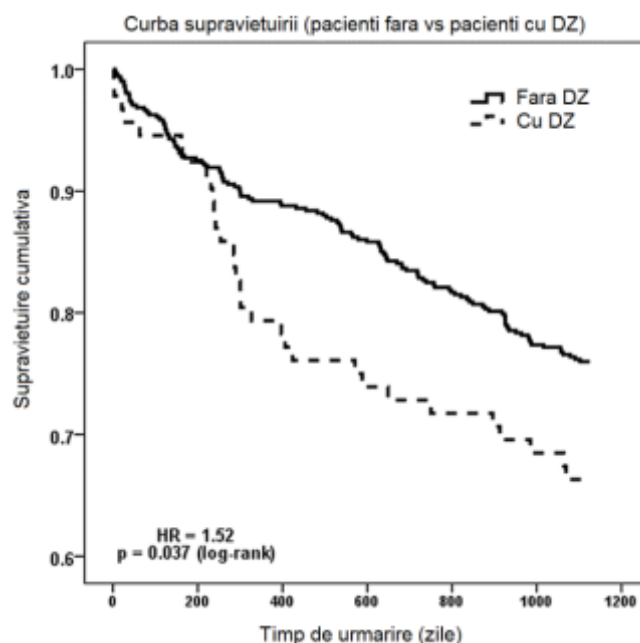


Figura 1. Analiza supraviețuirii: pacienții hemodializați cu DZ vs. pacienții hemodializați fără DZ.

Rezultatele analizei comparative a pacienților hemodializați cu DZ și deficit de 25-OH vitamina D vs. pacienții cu DZ fără deficit de 25-OH vitamina D sunt prezentate în Tabelul nr 4

Tabelul 4. Evaluarea comparativa a pacienților hemodializați cu DZ și deficit de 25-OH vitamina D vs. Pacienții fără deficit de 25-OH vitamina D

Parametru	Fara deficient de vit D (n=58)	Cu deficient de vit.D (n=34)	p
Vârsta (ani) a	58 [15]	61 [10]	0.092
Durata dializei (ani) a	2 [2.8]	1 [3.1]	0.066
Durata saptamanala a dializei (ani) a	12 [4]	12 [0.5]	0.157
eKt/V b	1.31 ± 0.44	1.35 ± 0.50	0.701
IMC (kg/m2) b	26.3 ± 4.7	26.4 ± 5.0	0.925
Hemoglobina (g/dL) b	11.5 ± 1.4	11.0 ± 1.8	0.090
Ferritina (ng/mL) a	478.5 [309]	625 [557]	0.214
TSAT (%)a	16 [33.8]	15.0 [32.0]	0.401
hsPCR (mg/dL)a	2.0 [5.0]	3.5 [13.0]	0.273
Albumina (g/dL) b	3.85 ± 0.75	3.56 ± 0.70	0.073
Ca (mg/dL) b	8.41 ± 0.87	8.54 ± 1.12	0.524
PO4 (mg/dL) b	5.73 ± 1.76	5.33 ± 1.66	0.294
CaxPO4 b	48.7 ± 15.2	45.3 ± 13.0	0.274
HCO3 b	20.6 ± 3.9	19.4 ± 5.1	0.209
iPTH a	261.4 [491.1]	227.5 [356.3]	0.502
FALa	101 [70]	91 [75]	0.900
PTX (%) c	2 (3.4%)	2 (5.9%)	0.581
FAV (%) c	46 (79.3%)	26 (76.5%)	0.750
Mortality (%) c	14 (24.1%)	17(50.0%)	0.011*
Suplimentare cu calcitriol (%) c	12 (20.7%)	12 (35.3%)	0.124

*Diferențele sunt semnificative ^a Distribuții non-Gaussiene. Datele sunt prezentate ca mediane și [interval intercuartilic], p a fost calculat cu testul Mann-Whitney U ^b Date prezentate ca medii±SD; p a fost calculat cu testul t student. Date prezentate ca număr (procent din total). P a fost calculat cu testul chi-patrat Distribuția normală a variabilelor continue a fost testată folosind testul Shapiro-Wilk iar distribuția egalității varianței a fost verificată prin testul Levene.

Prezența DZ la pacienții dializați, s-a asociat cu creșterea prevalenței deficitului de 25-OH vitamina D (37.0% vs. 24.0%; p=0.009). Pacienții cu DZ și deficit de 25-OH vitamina D au avut o probabilitate crescută de deces în cei trei ani de urmărire (50.0% vs. 24.1%; p=0.011). Analiza supraviețuirii a relevat asocierea deficitului de 25-OH vitamina D cu un prognostic sever (HR= 2.71, [1.34 to 5.52]95%CI; p=0.006). (Figura 2).

DISCUȚII

Acesta este primul studiu desfășurat pe o cohorta reprezentativă de pacienți hemodializați din Europa de Est care a evidențiat faptul că pacienții hemodializați cu DZ prezintă o prevalență crescută a deficitului de 25-OH vitamina D ce se asociază cu o creștere semnificativă a mortalității. Pe cohorta studiată, la înrolare, prevalența DZ a fost de 15.3% (mai mică comparativ cu rezultatele obținute pentru Europa de Est în studiul COSMOS, respectiv 24.1%) [25]. De remarcat că pe perioada celor trei ani de urmărire, prevalența DZ în lotul studiat a crescut la 22.2%. De asemenea, mortalitatea grupului studiat, pe perioada celor trei ani de urmărire a fost mai mică comparativ cu datele din registrul ERA-EDTA [26], aspect legat probabil de faptul că vârsta medie a pacienților incluși a fost mai mică raportată la datele din Registrul European ERA-EDTA, deși pacienții diabetici incluși au avut media vârstei mai mare comparativ cu indivizii non-diabetici.

În studiul nostru am observat că mortalitatea pacienților cu DZ a fost semnificativ mai mare. Date similare au fost raportate de studiul DOPPS care inclus o cohortă semnificativă de pacienți dializați japonezi [27], precum și de studiul NECOSAD efectuat pe pacienți dializați din Olanda [29], respectiv de studiul HEMO care a inclus pacienți hemodializați din SUA [28]. Mai mult, s-a constatat că mortalitatea pacienților dializați cu DZ este semnificativ mai mare față de non-diabetici, independent de faptul că DZ reprezintă cauza BCR stadiul V-D sau DZ este prezent ca o comorbiditate [29]. De asemenea, pacienții tratați prin dializa peritoneală cu DZ prezintă o mortalitate semnificativ mai ridicată comparativ cu non-diabeticii [30]. Mortalitatea excesiv de ridicată la pacienții cu DZ și BCR în general, respectiv cu BCR stadiul V în mod special, se datorează unui efect de potentare a riscurilor semnificativ mai mare decât cel obținut prin simpla sumare a riscurilor conferite individual de fiecare din aceste două condiții patologice. [28, 31].

În studiul actual, am utilizat 25-OH vitamina D pentru estimarea statusului vitaminei D, valoarea cut-off pentru definirea deficitului de vitamina D fiind 25-OH vitamina D < 12 ng/ml, conform recomandărilor IOM [21]. Pacienții cu DZ au prezentat o prevalență a deficitului de vitamina D semnificativ mai mare față de cei fără DZ. Rezultate similare au fost observate în studii care au inclus pacienți diabetici cu BCR în predializa [18; 17; 32] sau pacienți diabetici cu BCR dependenți de dializa [34; 33]. Prevalența semnificativ crescută a deficitului de vitamina D la pacienții diabetici s-a datorat pierderilor urinare [Mehrotra et al, Clin JASN 2008] sau rezistenței la tratamentul de corecție a deficitului vitaminic [35].

Privind prevalența deficitului de vitamina D la pacienții cu BCR stadiul V-D se remarcă o heterogenitate marcantă a rezultatelor diferitelor studii. Acest fapt se datorează în primul rând absenței unui cut-off clar pentru definirea deficitului de vitamina D respectiv suficienței de vitamina D. Astfel, Jean și colaboratorii în studiul lor ce a inclus o cohortă de 648 de pacienți hemodializați din Franța au utilizat pentru definirea deficitului de vitamina D o valoare cut-off de 18 ng/ml [34]. Pe un alt lot studiat de Anand și colaboratorii, valoarea mediană a 25-OH vitaminei D serice a fost de 10.6 ng/ml, autorii definind deficitul sever de vitamina D la valori < 10.6 ng/ml [36]. Pe o cohortă de pacienți dializați cu DZ, Drechsler și colaboratorii, au definit deficitul sever de vitamina D la valori ale 25-OH vitaminei D < 10.04 ng/ml, respective deficitul moderat de vitamina D la valori cuprinse între 10.04 ng/ml și 20.08 ng/ml [33].

La pacienții cu BCR stadiul V-D aflați în program de HD, Del Valle considera deficitul de vitamina D la valori ale 25-OH vitaminei D < 15 ng/ml [37]. Bansal și colaboratorii definesc deficitul de vitamina D la pacienții hemodializați atunci când 25-OH vitamina D este < 20 ng/ml, deficitul sever fiind definit în opinia autorilor la valori < 10 ng/ml [38]. Un alt grup de autori, considera ca și cut-off al deficienței de vitamina D la pacienți cu BCR, valori ale 25-OH vitaminei D < 15 ng/ml [39]. În studiul Accelerated Mortality on Renal Replacement (ArMORR) ce a inclus pacienți incidenti în program de HD cronică, Bhan și colaboratorii au utilizat valoarea cut-off < 30 ng/ml pentru definirea deficitului de vitamina D [40].

Pe durata celor trei ani de desfășurare a studiului, pacienții cu DZ au prezentat un risc de deces semnificativ mai mare comparativ cu cei fără DZ. Supraviețuirea pacienților cu deficit de vitamina D a fost semnificativ mai mică în (HR=2.71, p=0.006). De asemenea, la pacienții cu DZ, alături de deficitul de vitamina D, vârsta, boala coronariană și boala vasculară periferică au crescut semnificativ riscul de mortalitate.

În prezent, în cazul pacienților cu DZ și BCR stadiul V-D există puține dovezi privind rolul deficitului de vitamina D în creșterea riscului de mortalitate de orice cauză, respectiv mortalitatea de cauză cardiovasculară [33]. Pe de altă parte, numeroase studii populaționale și studii de tip metaanaliză au demonstrat faptul că valorile scăzute ale 25-OH vitaminei D se asociază cu risc crescut de mortalitate cardiovasculară sau de orice cauză, atât în populația generală [41, 42], cât și la indivizii cu BCR în stadiile predialitice [43, 44] sau stadiul final de BR dependent de dializă [33, 36]. Recent, o serie de studii de tip trialuri randomizate sau metanalize au evidențiat faptul că tratamentul deficitului de vitamina D prin administrare de derivați de vitamina D reduce semnificativ mortalitatea generală respectiv mortalitatea cardiovasculară atât în populația generală cât și la indivizii cu BCR în stadiile predialitice respectiv BCR stadiul V-D [45, 46].

Asocierea deficienței de vitamina D cu alți factori de risc cardiovascular (diabetul zaharat, boala coronariană, stroke, boala arterială periferică, malnutriția, obezitatea și inflamația), ar putea teoretic să justifice mortalitatea crescută la pacienții cu niveluri joase ale 25 - OH vitaminei D. În studiul nostru, corecția pentru acești factori de risc a avut un impact scăzut și nesemnificativ asupra rezultatelor obținute. Rezultă deci, că riscul crescut de mortalitate asociat deficitului de vitamina D este mediat prin alte mecanisme.

Rolul vitaminei D în scăderea mortalității pare să fie în relație cu multiplele acțiuni ale acesteia. Astfel, vitamina D interferă în procesele de proliferare /diferențiere celulară, influențează funcțiile sistemului imunitar de apărare și controlează multiple procese biologice țesut-dependente [47]. Secundar acestor acțiuni, studii experimentale și studii clinice, au relevat faptul că vitamina D exercită efecte cardioprotective prin reducerea aterogenezei (inhibă transformarea macrofagelor în celule spumoase) și prin reducerea hipertrofiei ventriculare stângi. De asemenea, vitamina D are un rol și neuroprotectiv prin diminuarea tromboogenezei respectiv prin creșterea sintezei de factor -1 de creștere insulin-like [48]. La nivel renal, vitamina D joacă un rol renoprotectiv. Astfel, la acest nivel vitamina D exercită efecte de tip antifibrotic, antiapoptotic și antiinflamator mediate prin supresia căii NF-κB respectiv prin inhibarea expresiei locale a citokinelor profibrotice și proinflamatorii [49, 50]. De asemenea, vitamina D inhibă sistemul renina – angiotensina – aldosteron prin scăderea sintezei de renina și reducerea expresiei intrarenale a receptorului AT1 a angiotensinei II [51,

52]. Astfel, prin aceste mecanisme, acțiunile vitaminei D se asociază cu efecte cardio și nefroprotective prin controlul valorilor tensionale, prin scăderea proteinuriei, respectiv prin reducerea progresiei BCR [49]. În cazul pacienților cu DZ, vitamina D blochează efectele negative ale produsilor de glicozilare avansate (AGEs) asupra vaselor, ameliorând disfuncția endotelială și stîfness-ul arterial [53].

Un alt aspect important relevat de studiul nostru constă în faptul că relația de asociere între deficitul de vitamina D și mortalitatea crescută nu a fost influențată semnificativ de parametrii metabolismului mineral osos, respective de calciu, fosfor, FAL, PTH. Rezultate similare au fost evidențiate și de studiile experimentale conduse de Bouillon și colaboratorii care au demonstrat că efectele negative ale deficitului de vitamina D asupra mortalității pot fi mediate prin mecanisme PTH-independente [54]. De altfel, recent, studiul ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities study) a demonstrat că PTH-ul seric nu reprezintă per se un factor independent de risc cardiovascular [55]. În studiul actual, am remarcat că pacienții hemodializați cu DZ prezintă o valoare a PTH seric semnificativ mai mică comparativ cu pacienții non-diabetici. Nivelurile joase ale PTH-ului seric la pacienții cu DZ și BCR atât în stadiile pre-dialitice cât și în stadiul final de BCR stadiul V-D, s-ar datora fie unui control glicemic insuficient (hiperglicemiile având efect inhibitor asupra celulelor paratiroidiene producătoare de PTH) sau nivelurile crescute ale produsilor finali de glicozilare avansată (AGEs) care inhibă de asemenea sinteza de PTH [56; 57, 58].

Ținând cont de designul observațional, rezultatele studiului nostru nu permit stabilirea unei relații de cauzalitate directă între deficitul de vitamina D și rata crescută a mortalității la pacienții cu DZ aflați în program de HD. Conform unor studii recente, se pare că acțiunile pleiotrope ale vitaminei D sunt influențate și de polimorfismul receptorilor de vitamina D (RVD) [Levin et al, 2012; JAMA]. Astfel, rolul determinant în creșterea susceptibilității la diverse afecțiuni, respectiv în creșterea riscului de mortalitate ar reveni interacțiunii RDV – 25-OH vitamina D circulantă [Levin et al, 2012; JAMA].

Pe de altă parte, la pacienții cu BCR deficitul de vitamina D poate fi considerată și un marker de severitate a alterării stării de sănătate. Nivelurile joase de vitamina D pot fi consecința scaderii sintezei de provitamina D₃ la nivelul pielii prin reducerea expunerii la soare ca urmare a cumulului dizabilităților fizice ori, în cazul BCR stadiul V, prin inhibarea sintezei de către toxinele uremice. De asemenea în BCR, nivelurile joase de vitamina D se pot datora și malnutriției prin restricție proteică [59].

Studiul actual se remarcă prin calitățile lui, având însă și câteva aspecte limitative. Acest studiu este remarcabil prin faptul că din punct de vedere geografic, a inclus o cohortă de pacienți hemodializați reprezentativă pentru Europa de Est, perioada de monitorizare fiind și ea suficient de îndelungată (3 ani). De asemenea, prelucrarea statistică prin modelul de analiză multivariată a permis încadrarea vitaminei D ca predictor independent de mortalitate și a exclus rolul vitaminei D de simplu marker pentru alți factori de risc. Pe de altă parte, în studiul actual nu au fost incluși anumiți parametri legați de activitatea fizică a pacienților, precum nici date privind expunerea la soare sau dieta urmată de pacienți. De asemenea nu a fost posibilă determinarea și a FGF-23 seric precum nici evaluarea genetică privind polimorfismul RVD.

CONCLUZII

În concluzie, studiul nostru prospectiv a relevat faptul că deficitul sever de vitamina D (niveluri ale 25-OH vitaminei D < 12 ng/ml) reprezintă un predictor independent pentru riscul crescut de mortalitate prin orice cauza la pacienții cu DZ și BCR stadiul V-D tratați prin HD. Corecția deficitului de vitamina D ar reduce risul crescut de mortalitate în rândul acestei categorii de pacienți.

10.4. BIBLIOGRAFIE

1. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, Johansen K, Kasiske BL, Kutner N, Liu J, St Peter W, Guo H, Hu Y, Kats A, Li S, Maloney J, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Thompson B, Weinhandl E, Xiong H, Yusuf A, Zaun D, Arko C, Chen SC, Daniels F, Ebben J, Frazier E, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Berrini D, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1 Suppl):A7. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.11.001. Review. PubMed PMID: 24360288
2. Hill CJ, Fogarty DG. Changing trends in end-stage renal disease due to diabetes in the United kingdom. *J Ren Care.* 2012 Feb;38 Suppl 1:12-22.
3. Burrows NR, Cho P, McKeever Bullard K, Narva AS, Eggers PW. Survival on dialysis among American Indians and Alaska Natives with diabetes in the United States, 1995-2010. *Am J Public Health.* 2014 Jun;104 Suppl 3:S490-5. doi: 10.2105/AJPH.2014.301942. Epub 2014 Apr 22. PubMed PMID: 24754656; PubMed CentralPMCID: PMC4035878
4. Brown JH, Hunt LP, Vites NP, Short CD, Gokal R, Mallick NP. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(8):1136-42. PubMed PMID: 7800214.
5. Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int.* 2005;68(5):1973-81.
6. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000 ;58(1):353-62.
7. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol.* 2002;57(5):327-35.
8. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;75(1):88-95
9. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:819-29
10. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:91-100.
11. Fraser A, Williams D, Lawlor DA. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors: analysis of 3 NHANES cycles (2001-2006). *PLoS One.* 2010;5(11):e13882
12. Krassilnikova M, Ostrow K, Bader A, Heeger P, Mehrotra A. Low Dietary Intake of Vitamin D and Vitamin D Deficiency in Hemodialysis Patients. *J Nephrol Ther.* 2014;4(3).

13. London GM, Guérin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:613-20.
14. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 ;24:611-8
15. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J.* 2010;31:2253-61.
16. Bucharles S, Barberato SH, Stinghen AE, Gruber B, Meister H, Mehl A, et al. Hypovitaminosis D is associated with systemic inflammation and concentric myocardial geometric pattern in hemodialysis patients with low iPTH levels. *Nephron Clin Pract.* 2011;118:c384-91.
17. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, Salusky IB, Mao SS, Gao YL, et al Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1144-51.
18. Ureña-Torres P, Metzger M, Haymann JP, Karras A, Boffa JJ, Flamant M, et al. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2011 ;58:544-53
19. Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Vitamin D Levels and Mortality in Type 2 Diabetes *Diabetes Care.* 2010; 33: 2238-2243.
20. Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:1081-5
21. IOM (Institute of Medicine). 2011. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC: The National Academies Press
22. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhrle J, Perna L, Müller H, et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):782-93
23. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30
24. Brun E, Nelson RG, Bennett PH, Imperatore G, Zoppini G, Verlato G, et al. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2000;23(8):1119-23.
25. Fernández-Martín JL, Carrero JJ, Benedik M, Bos WJ, Covic A, Ferreira A, et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1922-35
26. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2012. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2014; ISBN 817480-4-9
27. Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, et al. Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia.* 2007;50:1170-7.
28. Sattar A, Argyropoulos C, Weissfeld L, Younas N, Fried L, Kellum JA, et al. All-cause and cause-specific mortality associated with diabetes in prevalent hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2012;13:130.
29. Schroyen MA, Dekkers OM, Grootendorst DC, Noordzij M, Romijn JA, Krediet RT, et al. Survival in dialysis patients is not different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition. *BMC Nephrol.* 2011; 9:12:69

30. Ozener C, Arikan H, Karayaylali I, Utas C, Bozfakioglu S, Akpolat T, et al. The impact of diabetes mellitus on peritoneal dialysis: the Turkey Multicenter Clinic Study. *Ren Fail.* 2014;36:149-53
31. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:302-8.
32. Echida Y, Mochizuki T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with chronic kidney disease. *Intern Med.* 2012;51:845-50
33. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Dekker FW, Krediet RT, Ritz E, et al. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):1024-32.
34. Jean G, Lataillade D, Genet L, Legrand E, Kuentz F, Moreau-Gaudry X, et al. Impact of hypovitaminosis D and alfacalcidol therapy on survival of hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Nephron Clin Pract.* 2011;118:c204-10
35. Alshayeb HM, Wall BM, Showkat A, Mangold T, Quarles LD. Chronic kidney disease and diabetes mellitus predict resistance to vitamin D replacement therapy. *Am J Med Sci.* 2013; PubMed PMID: 23221508
36. Anand S, Kaysen GA, Chertow GM, Johansen KL, Grimes B, Dalrymple LS, et al. Vitamin D deficiency, self-reported physical activity and health-related quality of life: the Comprehensive Dialysis Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3683-8.
37. Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int.* 2007;11(3):315-21.
38. Bansal B, Bansal S, Mithal A, Kher V, Marwaha R. Vitamin D deficiency in hemodialysis patients. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(2):270-3.
39. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Boitte F, Choukroun G, et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6):1128-35.
40. Bhan I, Burnett-Bowie SA, Ye J, Tonelli M, Thadhani R. Clinical measures identify vitamin D deficiency in dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:460-7
41. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot Ld et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ.* 2014; 348: g3656.doi: 10.1136/bmj.g3656
42. Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Yetley EA, Looker AC, Schleicher RL, et al. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3001-9
43. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int.* 2009;76:977-83
44. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:374-82.
45. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomized intervention studies. *BMJ.* 2014;1;348:g1903.
46. Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol.* 2013;14:199.

47. de Boer IH, Thadhani R. Vitamin D deficiency: consequence or cause of CKD? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1844-6.
48. Balden R, Selvamani A, Sohrabji F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats. *Endocrinology.* 2012;153:2420-35.
49. Lang CL, Wang MH, Chiang CK, Lu KC. Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist's Viewpoint. *ISRN Endocrinol.* 2014; 2014:1054 -56.
50. Achinger SG, Ayus JC. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney Int Suppl.* 2005;(95):S37-42.
51. Li YC. Vitamin D in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2013;180:98-109
52. Canale D, de Bragança AC, Gonçalves JG, Shimizu MH, Sanches TR, Andrade L et al. Vitamin D Deficiency Aggravates Nephrotoxicity, Hypertension and Dyslipidemia Caused by Tenofovir: Role of Oxidative Stress and Renin-Angiotensin System *PLoS One.* 2014; 9(7): e103055. doi: 10.1371/journal.pone.0103055
53. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:186-92.
54. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29:726-76
55. Folsom AR, Alonso A, Misialek JR, Michos ED, Selvin E, Coresh J, et al. Parathyroid hormone concentration and risk of cardiovascular diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J.* 2014;168:296-302.
56. Wahl P, Xie H, Scialla J, Anderson CA, Bellovich K, Brecklin C, et al. Earlier onset and greater severity of disordered mineral metabolism in diabetic patients with chronic kidney disease. *Diabetes Care.* 2012;35:994-1001.
57. Dan S, Aditya P, Samanta M, Jothimalar R, Soundarajan P. Effect of glycemic control on intact parathyroid hormone level in end stage renal disease patients on maintenance hemodialysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014. pii:S0168-8227(14)00180-6. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.002.
58. Murakami R, Murakami S, Tsushima R, Ueda C, Mikami K, Ebina T, et al. Glycaemic control and serum intact parathyroid hormone levels in diabetic patients on haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:315-20
59. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:76-89
60. Schiller A, Gadalean F, Schiller O, Timar R, Bob F, Munteanu M, Stoian D, Mihaescu A, Timar B Vitamin D Deficiency—Prognostic Marker or Mortality Risk Factor in End Stage Renal Disease Patients with Diabetes Mellitus Treated with Hemodialysis—A Prospective Multicenter Study *PLoS ONE* 10(5):e0126586. doi:10.1371/journal.pone.0126586

11. MECANISME DE PROGRESIE ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI

În prezent este susținută din ce în ce mai mult ideea că indiferent care ar fi mecanismul prin care se induce în rinichi un proces inflamator cronic (mecanism imun, mecanism ischemic, mecanism toxic, mecanism biomecanic, etc), acest proces inflamator va genera fibroza, cu reducerea treptată a masei funcționale renale prin fibroza extensivă. [27]. Procesul presupune o cale lezională comună cu initiatori diferiți. În această cale comună spre fibroza un rol important îl joacă activarea fibroblastelor la miofibroblaste sau transdiferențierea celulelor endoteliale și epiteliale în celule mezenchimale capabile să sintetizeze fibre de colagen. Din punct de vedere clinic acest proces poate debuta cu mult înaintea posibilităților noastre actuale de a-l identifica (albuminurie, eRFG, sau unii markeri tubulari) [28].

Din acest motiv și posibilitățile noastre de intervenție se reduc la măsuri profilactice de combatere și corectare a factorilor favorizanți. Din nefericire mijloacele actuale de intervenție nu ne pot spune că am intervenit la timp, înaintea începerii procesului inflamator și de fibroza. O altă cale importantă de intervenție ar putea fi combaterea proceselor care accelerează progresia, odată ce BCR a fost depistat. Între aceste două repere nu posedăm mijloace intermediare eficiente și aplicabile la populații mari care să ne semnaleze modul și timpul optim ale unor intervenții posibile. Este cert însă faptul că dacă intervenția (oricare ar fi ea) este tardivă, până în prezent, nu putem reface țesutul funcțional renal pierdut ci eventual putem stabiliza procesele de fibroza [28, 29].

Grupul nostru de studiu a abordat unele din aceste aspecte atât din punct de vedere histopatologic cât și al posibilităților markeri care ar putea cuantifica acest proces. **Immunohistochemical study of tubular epithelial cells and vascular endothelial cells in glomerulonephritis** Bob F, Gluhovschi G, Herman D, Petrica L, Bozdog G, Gluhovschi C, Velciov S, Gadalean F, Timar R, Potencz E, Dema A, Schiller A. *Renal Failure*, DOI: 10.3109/0886022X.2014.929525 este unul din studiile publicate de noi, recent (2014) [30].

Celulele epiteliale tubulare și celule vasculare endoteliale în glomerulonefrita - un studiu imunohistochimic

INTRODUCERE

Boala cronică de rinichi, indiferent de etiologia sa, progresează către boala cronică de rinichi în stadiul terminal, iar componenta finală a acestui proces pare a fi fibroza [1]. Un rol important este jucat de către fibroza tubulo-interstitală, care este cel mai puternic predictor morfologic al răspunsului clinic, și este puternic legat de progresia bolii, chiar dacă boala de bază este de origine glomerulară [2]. Într-un studiu anterior, am arătat că modificările histologice interstițiale mai ales scorurile care indică leziuni fibrotice/sclerotice se corelează cu prezența miofibroblastilor interstițiali, un rol important fiind jucat de TGF β [3]. Asadar, efectorul celular principal în acest proces este miofibroblastul interstițial, care este responsabilă de matricea interstițială implicată în fibrogeneză.

În studiul prezent desfășurat pe biopsii renale umane, am urmărit investigarea prin intermediul imunohistochimiei, în comparație cu datele histologice și biologice, posibilul rol al TEC și VEC în fibroza interstitală.

După cum s-a demonstrat în studii experimentale, aceste celule sunt considerate a fi posibili progenitori celulari pentru miofibroblasti. În cursul fibrozei renale la soareci, aproximativ 30% dintre miofibroblasti sunt derivați via tranziția epitalial-mezenchimală a TEC renale. Mai mult, a fost demonstrat că alte 35% dintre miofibroblasti sunt derivate via tranziția endotelial-mezenchimală din celulele endoteliale normale rezidente la nivel renal. Porțiunea restantă este speculată ca apare ca urmare a activării fibroblastilor rezidenți sau a altor celule mezenchimale, precum celulele musculare netede perivasculare, pericite, fibrocite, sau sunt fibroblasti derivați din maduva osoasă [4, 5]. În ciuda acestor date experimentale, originea miofibroblastilor interstitali rămâne încă incertă, deoarece date în vivo sunt limitate.

Pentru a evalua rolul jucat de TEC și VEC interstitali în glomerulonefrita umană, am studiat expresia markerilor mezenchimali, care sunt markerii fibroblastilor activați – actina musculară netedă, vimentina, și factorul de creștere TGFβ la nivelul acestor celule.

MATERIALE ȘI METODE

Pacienți Am studiat retrospectiv 41 de pacienți internați în Secția de Nefrologie din Timișoara, cu glomerulonefrita cronică (17 femei, 24 bărbați, vârsta medie 45.5 +/- 12.9 ani, între 18-74 ani). Doar acele cazuri au fost incluse care au avut suficient material inclus în parafină pentru a permite secțiuni adiționale pentru imunohistochimie. Cazurile cu sub 5 glomeruli au fost excluse din studiu [6].

Pacienții au prezentat fie glomerulonefrita primară (30 de cazuri), fie glomerulonefrite secundare (vasculita sistemică 4 cazuri, infecțioasă 3 cazuri, colagenoză 2 cazuri, neoplazie 2 cazuri). Diagnosticul histopatologic a fost: glomerulonefrita mezangio-proliferativă (12 cazuri), glomerulonefrita mezangiocapilară (1 caz), nefropatie membranoasă (5 cazuri), leziuni minime (5 cazuri), glomeruloscleroza segmentală și focală (15 cazuri) și glomerulonefrita crescentică (3 cazuri). Am utilizat ca și lot de control țesut renal obținut de la pacienți care au fost supuși nefrectomiei pentru tumori. S-a utilizat doar țesut renal normal. Toți pacienții din lotul de control au prezentat creatinina normală, RFG > 60 ml/min, și nu au prezentat proteinurie în momentul nefrectomiei. Toate biopsiile au fost efectuate după obținerea consimțământului informat al pacienților în ceea ce privește procedura și utilizarea materialului în scop de cercetare. Prezentul studiu a fost aprobat de comisia locală de etică.

Histologie. Secțiunile renale fixate și procesate de rutină au fost colorate cu hematoxilina-eozina, acid Schiff periodic (PAS) și tricoma Gomori, ca și colorații de rutină. Toate lamele colorate au fost evaluate separat de către doi anatomopatologi. Pentru a cuantifica mai bine leziunile histologice, s-a adoptat un sistem de scor adaptat de către Neumann et al pentru vasculitele ANCA, bazat pe un sistem standardizat de scor pentru activitatea și cronicitatea nefritei lupice. Leziunile tubulo-interstiale au fost evaluate semicantitativ: <30% din tubuli sau interstitiu afectat s-a considerat ușor (1 punct), 31-60%: moderat (2 puncte), >60% sever (3 puncte) [7].

Imunohistochimie. Detecția a SMA, Vim, TGFβ a fost efectuată pe secțiuni cu grosime de 4 mm, fixate la formalină, incluse la parafină, utilizând metoda LSAB2-HRP (un

sistem intentionat pentru utilizarea impreuna cu anticorpi monoclonal anti Vim (Vim3B4 antibody, DAKO, Carpinteria, CA), anticorpi anti actina muschi neted (clone 1A4, DAKO, Carpinteria, CA); și anticorpi contentruati moncolonali anti TGF b(MCA 797, Serotec, Raleigh, NC). Sectiunile au fost mai intai deparafinizate și rehidratate conform protocolului de rutina, ulterior incubate cu peroxid de hidrogen 3% în apa distilata pentru 5 minute, mai apoi uscate cu apa distilata și plasate în soluție salina Tris pentru 5 minute. Urmatorul pas a fost incubarea cu anticorpusul primar, diluat 1/75 pentru 10-30min, urmate de incubari secvențiale de 10 minute. Marcarea TGFb, a SMA, imunoreactivitatea Vim la nivelul TEC și VEC au fost gradate pentru evaluare statistica utilizând scara semicantitativa de intensitate de la 0-3, similara cu cea utilizata de Alexoupoulos et al [8]. Am considerat 0- fără marcaj, 3- marcajul cel mai intens, 1si 2- marcaj intermediar. Scara semicantitativa de intensitate a fost utilizata pentru marcajul interstitial al Vim.

Parametri clinici. Pe langa datele histologice aditionale, am obținut parametri clinici și biologici la momentul biopsiei din fisele pacienților. Tuturor pacienților le-au fost consemnate: funcția renală (creatinina serica și rata de filtrare glomerulara), tensiunea arterială, proteinuria/24h, hemoglobina serica. RFG a fost estimat prin intermediul formulei MDRD4 [9].

Analiza statistica. Datele au fost înregistrate într-un fisier Microsoft Excel, care a fost organizat în forma unei baze de date. Corelatii între parametri histologici, imunohistochimici și biologici au fost efectuate utilizând testul parametric Pearson's t test. Analiza regresiei lineare a coeficientilor de corelație au fost prezentate în relație cu valorile p. Semnificatia coeficientului de corelație r este după cum urmeaza: $r \leq 0.25$ indica corelație slaba sau deloc, $0.25 < r \leq 0.5$ indica o corelație usoara $0.5 < r \leq 0.75$ indica o corelati moderata –buna, $0.75 < r \leq 1$ indica o corelație foarte buna- excelenta [10]. Pentru a efectua aceste teste am folosita WinStat pentru Microsoft Excel și Epi 3.2.2.

REZULTATE

În cele 24 de cazuri studiate am găsit marcaj pozitiv imunohistochimic Vim la nivelul TEC în 5 dintre cazuri, fie la nivel tubular proximal (2cazuri), fie distal (3 cazuri). Expresia medie a Vim în TEC a fost 0.77 ± 0.87 în tubii proximali și 0.71 ± 0.76 în tubii distali. Nu a fost însă nici o diferenta semnificativ statistica dintre cele două segmente la nivel global.

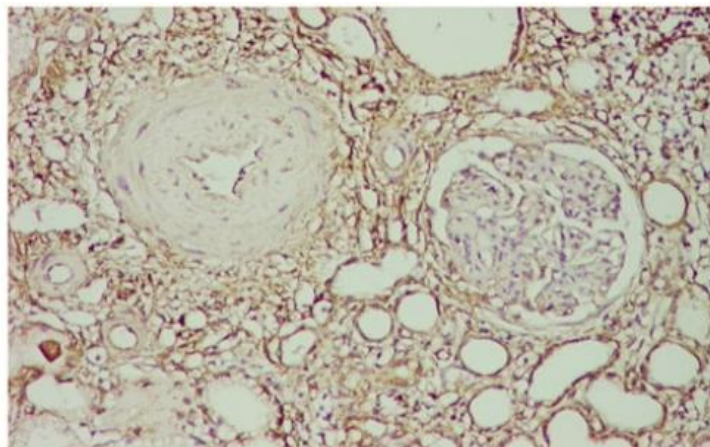


Figura 1. Colorare intens pozitiva pentru Vimentina la nivel interstitial, peritubular si periglomerular. (Vimentin stain LSAB2-DAB _ 100).

Expresia Vim a fost slabă sau moderată la nivelul TEC la pacienții noștri, doar un pacient (cu glomerulonefrită mezangiocapilară) a exprimat puternic marcaj cu Vim (nivel 3). Expresia Vim a fost pozitivă la pacienții cu glomeruloscleroză focală și segmentală (nouă pacienți la nivel proximal 7 pacienți la nivel distal), boala cu leziuni minime (2 pacienți proximal și 3 distal), glomerulonefrită mezangioproliferativă (5 pacienți la nivel distal și proximal) (Figura 1)

În 13 cazuri marcajul imun cu α SMA a fost prezent la nivelul TEC. Expresia medie a α SMA a fost \pm în TEC :0.55 \pm 0.64 în TEC proximal și 0.57 \pm 0.69 în TEC distal. Imunomarcajul pozitiv α SMA a apărut la 6 pacienți cu glomerulonefrită mezangioproliferativă, la trei pacienți cu glomeruloscleroză focală și la doi pacienți cu modificări minime, la un pacient cu nefropatie membranoasă și la un pacient cu glomerulonefrită crescentică (Figura 2).

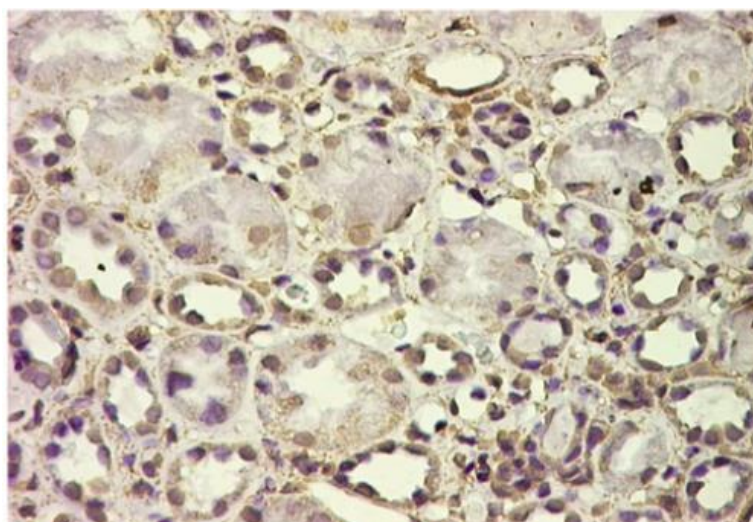


Figura 2. Colorare pozitivă cu α SMA la nivelul citoplasmei și nucleilor structurilor epiteliale tubulare a (α SMA stain LSAB2-DAB _ 200).

Imunomarcajul TGF β TEC a fost prezent în 29 dintre cazurile studiate, fără diferență semnificativă statistic între segmentele proximale sau distale ale tubilor. Expresia medie a TGF β a fost 0.98 \pm 0.85 în TEC proximal și 1.04 \pm 0.86 în TEC distal. Similar cu Vim, TGF β de la nivel tubular a fost exprimat slab, cu excepția a doi pacienți, în care am găsit un imunomarcaj puternic (grad 3). Un imunomarcaj pozitiv TGF β la nivel TEC a fost întâlnit la 10 pacienți cu glomerulonefrită mezangioproliferativă, 9 pacienți cu glomeruloscleroză focală și segmentală, 5 pacienți cu leziuni minime, 3 pacienți cu nefropatie membranoasă, 1 pacient cu GN crescentică, și 1 pacient cu GN mezangio-capilară. (Figura 3)

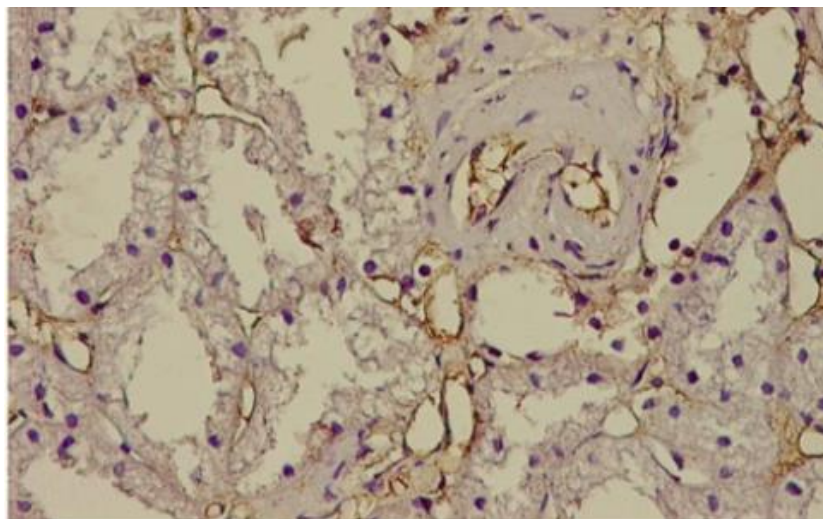


Figura 3. Capilare interstitiale și endoteliu arteriolar pozitiv pentru colorarea cu TGFβ (TGFb stain LSAB2-DAB_200).

La nivelul VEC, expresia Vim a fost prezentă în 27 cazuri, iar TGFb în 35 cazuri. Expresia medie a Vim a fost 0.78 ± 0.58 iar pentru TGFb 0.92 ± 0.4 . La nivelul VEC, Vim a fost pozitiv în 11 pacienți cu GN mezangioproliferative, 10 pacienți cu glomeruloscleroza focala și segmentala, 5 pacienți cu leziuni minime, 4 pacienți cu nefropatie membranoasă și 1 pacient cu GN mezangiocapilară, respectiv nici unul cu GN crescentică. TGF b a fost prezent în 11 pacienți cu GN mezangioproliferativă, 13 pacienți cu glomeruloscleroza focală și segmentală, 4 pacienți cu leziuni minime, 3 pacienți cu nefropatie membranoasă, 1 pacient cu GN mezangiocapilară, și 3 pacienți cu GN crescentică. În lotul de control 'normal', imunofixarea a fost negativă pentru Vim, a SMA, TGFb la nivelul TEC și VEC. În aceste piese obținute de la lotul normal de control, am găsit aSMA în media vaselor interstițiale.

După cum am menționat anterior, la pacienții cu glomerulonefrită, au fost întâlnite la nivelul TEC și VEC, aSMA și Vim ca și markeri ai miofibroblastilor, precum și TGFb implicat în acest proces cu formarea de fibroblaste activi. Acest proces arată variabilitatea mare a fiecărui pacient, fapt care face ca corelațiile statistice cu cele biologice și histologice să fie dificile. Cu toate acestea, am întâlnit câteva corelații. În primul rând, am studiat corelațiile dintre aspectul histologic al compartimentului interstițial, evaluat prin microscopie optică.

Leziunile tubulo-interstițiale au fost studiate pe colorații standard în microscopia optică (HE, PAS tricroma Gomori), folosind sistemul de scor adaptat de Neumann et al. După cum am menționat anterior în secțiunea Material și metoda, următoarele componente au fost evaluate semi-cantitativ: leziuni inflamatorii (edem și infiltrat interstițial), leziuni sclerotice/fibrotice (fibroza interstițială și atrofie tubulară).

Am întâlnit un grad slab de corelație semnificativ statistic între scorurile pentru expresia Vim la nivelul TEC proximal și infiltrat interstițial pe de-o parte ($r = 0.31$, $p = 0.05$), și fibroza interstițială ($r = 0.25$, $p = 0.05$) pe de altă parte. Așa cum apare prezentat în Tabelul 1, nu sunt alte corelații semnificative statistic între parametrii imunohistochimici la nivelul TEC și scorurile histologice interstițiale.

Cand am comparat diferitii paramteri imunohistochimici, am intalnit următoarele corelatii: expresia Vim la noveul tubular (atat proximal cât și distal) s-a corelat cu expresia Vim interstiaa (r 0,38, p 0.05) și cu expresia TGFb tubular (doar în tubii distali) (r .24, p 0.05). S-a intalnit o corelație indirecta între aSMA și Vim la nivelul tubilor: distal (r 0.42, p <0.05) și proximal (r 0.3, p <0.05)

Am comparat datele imunohistochimice de la nivel tubular cu datele clinice (creatinina serica eGFR, proteinurie, hemoglobina) și am găsit ca expresia Vim la nivelul TEC distal s-a corelat statistic semnificativ cu funcția renală: creatinina serica (r 0.32, p <0.05), respectiv RFG (R 0.36 P <0.05). Proteinuria s-a corelat indirect cu expresia Vim în TEC proximal (r 0,27, p <0.005) și TGFb (R 0.3, p <0.05).

Ca urmare a numărului redus de pacienți cu tipuri diverse de glomerulonefrita, nu am reușit sa gasim modele de expresie imunohistochimica la nivelul TEC. Cu toate acestea, am studiat două subgrupuri de pacienți care au fost mai bine reprezentati: pacienți cu glomeruloscleroza segmentala și focala (FDGD 15 pacienți) și pacienți cu GN mezangioproliferative (MPGN 12 pacienți)

La pacienții cu MPGN am găsit o corelație indirecta puternica între Vim tubular și funcția renală: Vim de la nivelul TEC proximal cu creatinina serica (r 0.6, p <0.05) și cu eRFG (r 0.06, p <0.05). Pentru TGFb de la nivelul TEC distal, am gasit aceeasi corelație cu eRFG (r 0.51, p >0.05). Suprinzator, în același grup de pacienți (MPGN), expresia aSMA în TEC s-a corelat direct cu eRFG atât în tubii distali (r 0.59, p <0.05) cât și proximali.

La pacienții cu FSGS, am gasit ca expresia Vim în tubii proximali se coreleaza direct cu scorul de fibroza interstiiala (r 0.4, <0.1), pe când expresia aSMA în tubul proximal se coreleaza indirect cu scorul pentru infiltrat interstitial (r 0.62, p <0.1) și fibroza interstitiala (r 0,58, p <0.1). În acest subgrup de pacienți, am găsit ca TGFb de la nivelul TEC proximali s-a corelat indirect c proteinuria (r 0.39, p <0.1). În ceea ce priveste VEC, expresia Vim la acest nivel s-a corelat indirect cu infiltratul interstiial (r 0.32, p <0,05), și cu fibroza interstitiala (r 0,54 p <0,01). În ceea ce priveste fdatele clinice, am intalnit doar o corelație indirecta între proteinurie și expresia TGFb la nivelul VEC (r 0.25, p <0.05) (Tabel2). Nu s-au intalnit corelatii statistic semnificative între expresia Vim și TGFb la nivelul VEC cu funcția renală sau anemia.

Tabel 1. Corelații între scorurile de marcaj imunohistochimic la nivelul TEC și scorurile histologice, respectiv datele clinice.

Pearson correlation	Interstitial edema	Interstitial infiltrate	Interstitial fibrosis	Tubular atrophies	Proteinuria	Serum creatinine	eGFR
α SMA prox. TEC							
<i>r</i>	0.21009156	-0.08227098	0.03898	0.0850556	-0.0757	-0.12323	0.221282
<i>p</i>	0.14644391	0.34165263	0.42346	0.3365800	0.3566	0.27014	0.133666
α SMA dist. TEC							
<i>r</i>	0.1994508	-0.16858008	-0.0587	-0.1302433	0.063622	-0.15351	0.32015
<i>p</i>	0.1592839	0.20029769	0.38548	0.2586517	0.378748	0.222297	0.051761
Vimentin prox. TEC							
<i>r</i>	0.099812798	0.313162826	0.25943603	0.06529312	-0.2786578	0.21132465	-0.34791524
<i>p</i>	0.275512236	0.02778171	0.04279996	0.34846625	0.0474500	0.10139955	0.01616026
Vimentin dist. TEC							
<i>r</i>	0.256134317	0.223258053	0.05042303	-0.00074431	-0.14634197	0.32781289	-0.36793017
<i>p</i>	0.060307715	0.088932234	0.38184585	0.49823070	0.19371777	0.02225947	0.01152254
TGF β prox. TEC							
<i>r</i>	-0.189164364	-0.172968478	-0.1383094	-0.1537955	-0.3027728	-0.02682417	0.01553297
<i>p</i>	0.118104471	0.139745243	0.19423911	0.16851610	0.02878059	0.43389092	0.46160562
TGF β dist. TEC							
<i>r</i>	-0.083709401	-0.183802808	-0.1107815	-0.1665446	-0.23749043	0.05062329	-0.06327586
<i>p</i>	0.301413153	0.125000099	0.2452423	0.14900329	0.07002606	0.37663731	0.34714952

Tabel 2. Corelații între scorurile imunohistochimice pentru marcajul VEC și scorurile histologice respectiv datele clinice

	Interstitial edema	Interstitial infiltrate	Interstitial fibrosis	Tubular atrophies	Proteinuria	Serum creatinine	eGFR
Vimentin VEC							
<i>r</i>	-0.199299803	-0.329175908	-0.3469841	-0.4079876	-0.05671652	-0.17901234	0.20386943
<i>p</i>	0.118485114	0.023328144	0.01768722	0.0060939	0.3712464	0.14454750	0.11308439
TGF β VEC							
<i>r</i>	0.203251664	0.17368135	0.19315847	0.16755051	-0.25851234	0.10722386	-0.23323048
<i>p</i>	0.101234127	0.138741544	0.1131387	0.14752826	0.0436287	0.2523020	0.07111387

DISCUȚII

Rezultatele studiului nostru au arătat ca la nivelul tubilor și a vaselor interstițiale, se întâlnește o variabilitate mare a expresiei markerilor imunohistochimici studiați (Vim și α SMA), și a factorului de creștere TGF β . În ciuda acestei variabilități mari, unele aspecte în ceea ce privește modelul de marcaj a acestor tipuri celulare ramane în discuție.

La nivelul TEC, expresia markerilor mezenchimali SMA și Vim ar putea indica procesul de EMT, un proces biologic de dezvoltare embriologică [11]. În diverse studii, în vitro, sau la modele experimentale pe animale s-a încercat să se stabilească dacă EMT poate apărea și în celulele renale epiteliale, după injuria renală acută, și să se demonstreze că celulele mezenchimale formate pot deveni miofibroblasti care populează interstiul renal, cauzând fibrozarea acestuia.[12,13].

În cazurile studiate de noi, expresia Vim ca și marker mezenchimal la nivelul TEC proximal s-a corelat cu markerii histologici interstitali de activitate (infiltrat interstital) și de cronicitate (fibroza interstitală- în special la pacienții cu FSGS). Am întâlnit de asemenea corelații între expresia Vim tubulară și interstitală. A fost deja anterior demonstrat de către alți autori că în biopsiile umane cu leziuni fibrotice, Vim este pozitiv la nivel tubular [14]. Rastaldi et al au demonstrat că în biopsiile umane Vim tubular s-a corelat cu infiltratul interstital și fibroza interstitală. În același studiu, s-a demonstrat pe de altă parte că α SMA

tubular a fost rar, în ciuda faptului ca expresia sa interstitală este un bun marker al progresiei bolii renale [15]. Rezultatele noastre confirmă aceste date, αSMA a fost prezent doar în 13 cazuri la nivel tubular, mai mult decât atât, atunci când a fost evaluat cantitativ s-a corelat indirect cu expresia Vim. Am putut observa de asemenea ca mai ales în grupul FSGS, αSMA tubular s-a corelat indirect cu fibroza interstitală, sugerând un pattern diferit fără de expresia Vim tubulară.

TGFβ, celălalt marker utilizat de către noi, are abilitatea de a induce expresia proteinelor matriceale extracelulare în celulele mezenchimale și de a stimula producția inhibitorilor de proteaze care previn degradarea enzimatică a ECM. Creșterea TGFβ exprimat în organele afectate, și dereglarea consecutivă a funcției TGFβ se corelează cu depuneri anormale de țesut conjunctiv în cursul debutului bolilor fibrotice [16]. În consecință, am folosit anticorpii anti TGFβ în studiul nostru pentru a remarca dacă există vreo implicare a acestui factor de creștere în activarea TEC. Conform Fragiadaki et al, nu există dubiu ca TEC proximal pot suferi EMT în vitro ca răspuns la TGFβ-1 sau alți stimuli proinflamatorii [12]. Consecința stimulării TGFβ, ca urmare a injuriei, este creșterea expresiei Vim în epiteliul tubular [17].

La pacienții noștri, expresia TGFβ s-a corelat cu marajul Vim la nivelul tubulilor distali. Dacă am menține această ipoteză, dovedită pe studii experimentale, ca TGFβ poate induce EMT la nivel tubular, atunci se poate explica corelația pozitivă dintre cele două colorații (Vim și TGFβ).

Expresia markerilor mezenchimali la nivel tubular poate fi corelată cu funcția renală la momentul prelevării biopsiei renale. Într-un studiu al lui Rastaldi et al, Vim tubular s-a corelat cu creatinina serică [15]. În alt studiu al lui Matos et al pe 49 de transplantati renal, s-a demonstrat ca expresia înaltă a Vim tubular s-a asociat cu reducerea funcției renale a grefei [18]. Toate aceste date sunt conforme cu rezultatele noastre în ceea ce privește corelația dintre Vim tubular și funcția renală (creatinina serică și eRFG) la momentul biopsiei renale. Acest fapt este în mod deosebit adevărat în subgrupul de pacienți cu MPGN. În acest subgrup de pacienți, suprinzător, αSMA s-a corelat direct cu eRFG.

Proteinele urinare de la pacienții cu leziuni minime și FSGS induc în culturi celulare expresia αSMA și Vim [19]. Într-un studiu menționat anterior, efectuat pe biopsii renale umane de către Rastaldi et al, s-a întâlnit o corelație puternică între proteinurie și Vim tubular. Suprinzător, proteinuria s-a corelat indirect cu Vim tubular în lotul nostru de pacienți. Asemănător cu rezultatele noastre, Yonemoto et al au demonstrat ca în cazul pacienților cu nefropatie diabetică ca Vim exprimat la nivelul mezangial a scăzut la pacienții cu proteinurii masive [20]. De asemenea, într-un studiu efectuat pe pacienți cu sindrom nefrotic congenital de tip Finlandez (NPHS1), proteinuria masivă nu a condus la tranziția TEC în miofibroblaste [21]. Mai mult, la pacienții noștri (mai ales cei cu FSGS), s-a întâlnit o corelație inversă între TGFβ tubular și proteinurie. Am întâlnit o corelație indirectă interesantă între Vim la nivelul TEC și hemoglobina. Aceasta se poate explica prin faptul că fibroblastele producătoare de EPO se transformă în miofibroblaste în detrimentul producției de EPO [22]. Acest aspect ar putea clarifica legătura dintre fibroza renală și anemie.

Studiile care utilizează tehnici de hibridizare în situ și soareci transgenici indică faptul ca EPO este produsă în principiu de fibroblastele interstitală din corticală și medulara externă a rinichiului. Sada et al demonstrează existența fibroblastilor producători de EPO în interstiul

renal, fibroblasti ce se pot transdiferenția în miofibroblasti cicatrizanți, care își pierd capacitatea de producție EPO după injurie renală acută.

Faptul că pacienții studiați de către noi au prezentat corelații indirecte între Vim tubular și hemoglobin poate indica faptul că fibroblastele producătoare de EPO au fost înlocuite de miofibroblaste ce exprimă Vim. Este însă interesant că pentru SMA (celelalt marker miofibroblastic) aceste corelații nu s-au obținut.

Puținele studii efectuate pe biopsii umane, incluzând cel de față, arată corelația între expresia Vim cu infiltratul interstitial și fibroza, cu funcția renală și anemie. Rezultatele noastre în ceea ce privește TEC pot susține ipoteza demonstrată în studii experimentale *in vitro*, că aceste celule pot dobândi markeri ai celulelor mezenchimale, proces cunoscut ca EMT. Aceasta posibilă origine a miofibroblastelor interstiale rămâne discutabilă.

Humphreys et al au arătat *in vivo*, într-un model experimental de soarece cu obstrucție ureterală, că după injurie, TEC nu migrează și nu se transformă în miofibroblaste [23]. În alt studiu efectuat pe culturi de TEC proximale, s-a demonstrat că stresul apărut în cursul hiperfiltrării conduce la generarea matricii și fibrogenza, dar inhibă motilitatea celulelor tubulare, astfel excluzând EMT. În contrast, incubarea cu TGFβ induce motilitatea celulară și expresia Vim în celulele tubulare de cultură. Autorii concluzionează că fibroza renală și EMT s-ar putea exclude una pe cealaltă [24]. Acesta ar putea explica faptul că la pacienții cu FSGS, SMA tubular s-a corelat indirect cu fibroza interstitală, și direct cu eRFG (la pacienții cu MPGN). Rămâne însă dificil de explicat de ce la pacienții noștri Vim și SMA au prezentat patternuri diferite de expresie și corelație în TEC. Este posibil că cei doi markeri să nu fi fost prezenți în același timp în TEC care au suferit transformări. Faptul că nu am putut efectua colorație dublă (Vim și aSMA) poate fi considerat o limitare a acestui studiu. Este posibil de asemenea că sunt patternuri diferite de expresie ai acestor markeri în diferite tipuri histologice de glomerulonefrite, după cum am demonstrat în FSGS sau MPGN, dar numărul redus de pacienți nu ne permite să tragem o concluzie pertinentă.

EndoMT, un nou tip de transdiferențiere celulară, se distinge ca o nouă sursă de miofibroblasti. EndoMT este un proces biologic complex în care celulele endoteliale pierd markerii specifici și dobândesc un fenotip miofibroblastic, respectiv exprimă markeri mezenchimali. Asemănător cu EMT, EndoMT poate fi indus de TGFβ [25]. A fost demonstrat în nefropatia diabetică experimentală la soareci că tranziția celula endotelială-miofibroblast apare și contribuie la dezvoltarea și progresia fibrozei interstiale renale [26]. În cazurile studiate de către noi, am găsit că, spre deosebire de TEC, expresia Vim în VEC a prezentat o corelație indirectă cu scorurile histologice interstiale. Acest fapt surprinzător, precum și absența altor corelații între expresia Vim sau TGFβ la nivelul VEC cu parametrii clinico-biologici, poate conduce la concluzia că aceste celule nu suferă tranziția în celule mezenchimale. Prezența acestor markeri la acest nivel deschide, însă, noi perspective de studiu în această arie.

CONCLUZII

Studiul nostru efectuat pe biopsii umane reflectă complexitatea implicării VEC și mai ales a TEC în fibroză. Nu se poate afirma că TEC sunt fără îndoială transformate în miofibroblaste în cursul injuriei renale, dar s-a arătat cu expresia markerilor mezenchimali la

nivelul celulelor tubulare (mai ales Vim) se corelează cu modificările interstițiale histologice, cu scăderea funcției renale și anemie.

Această legătură posibilă între fibroza renală și anemie poate fi importantă în dezvoltarea noilor strategii de tratament cu scopul de a ținti atât anemia cât și reversibilitatea fibrozei.

11.1. BIBLIOGRAFIE

1. Okada H, Strutz F, Danoff TM, Neilson EG. Possible pathogenesis of renal fibrosis. *Kidney Int.* 1996;49(Suppl. 54):S37–S38.
2. Barnes JL, Glass 2nd WF. Renal interstitial fibrosis: a critical evaluation of the origin of myofibroblasts. *Contrib Nephrol.* 2011; 169:73–93.
3. Bob FR, Gluhovschi G, Herman D, et al. Histological, immunohistochemical and biological data in assessing interstitial fibrosis in patients with chronic glomerulonephritis. *Acta Histochem.* 2008; 110(3):196–203.
4. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest.* 2003;112: 1776–1784.
5. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1420–1428.
6. Ponticelli C, Mihatsch MJ, Imbasciati E. Renal biopsy: indications for and interpretation. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, et al., eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
7. Neumann I, Kain R, Regele H, et al. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:96–104.
8. Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, Pantzaki A, Papadimitriou M. Factors influencing the course and response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1348–56.
9. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67:2089–2100.
10. Dawson B, Trapp RG. *Basic and Clinical Biostatistics*. New York: McGraw-Hill; 2004.
11. Eriksson JE, Dechat T, Grin B, et al. Introducing intermediate filaments: from discovery to disease. *J Clin Invest.* 2009; 119(7):1763–1771.
12. Fragiadaki M, Mason RM. Epithelial-mesenchymal transition in renal fibrosis – evidence for and against. *Int J Exp Pathol.* 2011; 92(3):143–150.
13. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, Xue C, Okada H, Neilson EG. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest.* 2002;110(3):341–350.
14. Essawy M, Soylemezoglu O, Muchaneta-Kubara EC, et al. Myo fibroblasts and the progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:43–50.
15. Rastaldi MP, Ferrario F, Giardino L, et al. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies. *Kidney Int.* 2002;62(1):137–146.
16. Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor beta and fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(22):3056–3062.

17. Kaneyama T, Kobayashi S, Aoyagi D, Ehara T. Tranilast modulates fibrosis, epithelial–mesenchymal transition and peritubular capillary injury in unilateral ureteral obstruction rats. *Pathology*. 2010; 42(6):564–573.
18. de Matos AC, Caˆmara NO, Tonato EJ, et al. Vimentin expression and myofibroblast infiltration are early markers of renal dysfunction in kidney transplantation: an early stage of chronic allograft dysfunction? *Transplant Proc*. 2010; 42(9):3482–3488.
19. Wen Q, Huang Z, Zhou SF, Li XY, Luo N, Yu XQ. Urinary proteins from patients with nephrotic syndrome alters the signalling proteins regulating epithelial–mesenchymal transition. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(1):63–74.
20. Yonemoto S, Machiguchi T, Nomura K, Minakata T, Nanno M, Yoshida H. Correlations of tissue macrophages and cytoskeletal protein expression with renal fibrosis in patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Nephrol*. 2006; 10(3):186–192.
21. Kuusniemi AM, Lapatto R, Holmberg C, Karikoski R, Rapola J, Jalanko H. Kidneys with heavy proteinuria show fibrosis, inflammation, and oxidative stress, but no tubular phenotypic change. *Kidney Int*. 2005;68(1):121–132.
22. Asada N, Takase M, Nakamura J, et al. Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *J Clin Invest* 2011;121(10):3981–3990.
23. Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am J Pathol*. 2010;176(1):85–97.
24. Grabias BM, Konstantopoulos K. Epithelial–mesenchymal transition and fibrosis are mutually exclusive responses in shearactivated proximal tubular epithelial cells. *FASEB J*. 2012; 26(10):4131–4141.
25. Piera-Velazquez S, Li Z, Jimenez SA. Role of endothelial–mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am J Pathol*. 2011;179(3):1074–1080.
26. Li J, Qu X, Bertram JF. Endothelial–myofibroblast transition contributes to the early development of diabetic renal interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice. *Am J Pathol*. 2009; 175(4):1380–1388.
27. López-Novoa JM, Rodríguez-Peña AB, Ortiz A, Martínez-Salgado C, Hernández FJL. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: Clinical implications *Journal of Translational Medicine* 2011, 9:13
28. Boor P., Ostendorf T., Floege J. Renal fibrosis: novel insights into mechanisms and therapeutic targets 2010, *Nat. Rev. Nephrol*. 6, 643–656
29. Declèves AE, Sharma K. Novel targets of antifibrotic and anti-inflammatory treatment in CKD *Nature Reviews Nephrology* 10, 257–267 (2014)
30. Bob F, Gluhovschi G, Herman D, Petrica L, Bozdog G, Gluhovschi C, Velciov S, Gadalean F, Timar R, Potencz E, Dema A, Schiller A. Immunohistochemical study of tubular epithelial cells and vascular endothelial cells in glomerulonephritis. *Renal Failure*, DOI: 10.3109/0886022X.2014.929525

12. EVALUAREA NEINVAZIVĂ A PROCESELOR DE FIBROZĂ RENALĂ

Un alt subiect important este evaluarea neinvazivă a procesului de fibroză renală. Până în prezent evaluarea gradului de fibroză renală se poate efectua utilizând exclusiv mijloace anatomopatologice, deci biopsie renală. În fața unei retenții azotate deciziile pe care trebuie să le ia un clinician sunt în primul rând legate de modul de evaluare a leziunilor renale. Spre exemplu existența unui proces extensiv de fibroză care stă la baza retenției azotate limitează indicația de biopsie renală atât datorită riscurilor crescute cât și datorită utilității limitate pentru pacient a rezultatului biopsiei. În contextul în care fibroză este extensivă utilitatea intervențiilor terapeutice patogenice este limitată de riscurile vitale crescute, deci beneficiu discutabil pentru pacient. Din aceste motive introducerea unor tehnici fiabile de evaluare imagistică a extensiei fibrozei renale este un deziderat important într-o nefrologie modernă.

Grupul nostru de cercetare a abordat această problemă din punctul de vedere al unor tehnici imagistice moderne și rezultatele au fost publicate recent: **Kidney Shear Wave Speed Values in Subjects with and without Renal Pathology and Inter-Operator Reproducibility of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) - Preliminary Results** Bob F, Bota S, Sporea I, Sirli R, Petrica L, Schiller A PLoS ONE 9(11): e113761. doi:10.1371/ journal.pone.0113761 November 26, 2014 [46], rezultatele obținute de noi le prezentăm mai jos:

Valorile vitezei undelor de forfecare la nivelul rinichiului în cazul subiecților cu sau fără patologie renală și reproductibilitatea interoperatorie a Elastografiei ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Elastography) - rezultate preliminare

INTRODUCERE

Fibroza este mecanismul final comun ce conduce la boala cronică de rinichi în stadiu avansat, indiferent de cauza de fond: boala glomerulară, tubulo-interstitală sau vasculară. Biopsia renală, cu toate potențialele ei complicații este metoda curentă de evaluare a fibrozei renale [1]. Prin urmare, este importantă cercetarea noilor metode non invazive de evaluare a fibrozei renale. Actual, tehnicile elastografice sunt utilizate pentru stadializarea non-invazivă a fibrozei hepatice. Aceste metode se pot clasifica în calitative (elastografie strain)- Real Time Tissue Elastography (Hi-RTE) (Hitachi, Japonia) [2, 3] și cantitativă (elastografie shear wave) cum ar fi elastografia care utilizează un dispozitiv de tip FibroScan (Echosens, Paris, Franța) [4, 5], elastografia ARFI utilizând aplicația Virtual Touch Tissue Quantification (Siemens AG, Erlangen, Germania) [6, 7], respectiv elastografia 2d utilizând un dispozitiv Aixplorer (Supersonic Imagine S.A. Aix-en Provence, Franța) [8, 9]. Ca urmare a faptului că metodele elastografice sunt utile în evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice, este posibil ca ele să fie utile și în evaluarea bolilor renale.

Elastografia ARFI se bazează pe propagarea undelor de forfecare, care sunt atenuate progresiv ca urmare a absorbției acestora în țesuturile moi, iar viteza propagării undelor de forfecare este principalul parametru măsurat [6]. Spre deosebire de TE, elastografia ARFI are avantajul de a fi integrată într-un sistem de ecografie standard și este utilizată extensiv în evaluarea altor țesuturi (sân, glanda tiroidă, tract gastrointestinal, prostata, mușchi, etc) [10-14]. Un studiu pilor efectuat de Arndt et al [15] în alogrefe renale a arătat că rigiditatea parenchimului renal, măsurată prin TE reflectă fibroza interstitală, dar, luând în considerare

faptul că morfologia heterogena a rinichiului poate afecta măsurătorile efectuate prin TE [16], alte metode au fost propuse pentru evaluarea vitezei de proagare a undei de forfecare la transplantati: Elastografia ARFI [17-20] și elastografia 2D (Aixplorer, Supersonic shear Imaging) [21, 22]. Cu toate acestea, date recente arata ca este posibil ca fibroza renală sa nu fie unicul factor care influenteaza rigiditatea parenchimului renal [22, 24]. Este posibil ca viteza undelor de forfecare la nivel renal sa fie influențate și de fluxul sanguin [25, 26].

Pentru a valida aceste metode în bolile renale este necesar a se cunoaste reproductibilitatea lor pentru diferiti utilizatori. Asadar, am urmărit sa evaluam reproductibilitatea inter-operatorie a vitezei undei de forfecare prin elastografie ARFI, și factorii care o influenteaza. De asemenea, am studiat valorile vitezei undei de forfecare în subiecții cu sau fără patologie renală.

SUBIECTI ȘI METODA

Studiul nostru prospectiv a inclus subiecți carora le-a fost evaluată viteza undei de forfecare prin metoda ARFI în perioada Noiembrie-Martie 2013. Au fost incluși în studiu subiecți cu și fără patologie renală. Subiecții fără patologie renală ("subiecți sănătoși") au fost voluntari sănătoși (studenți, asistente și doctori din cadrul spitalului), sau pacienți care aparțineau diverselor secții din spital. Voluntarii sănătoși au fost subiecții fără antecedente de patologie renală, fără hipertensiune arterială, diabet zaharat, însă nu am efectuat investigații suplimentare (teste biologice/urinare). Toți au prezentat examen ecografic abdominal standard normal, iar diferența dintre lungimea rinichiului drept și stâng a fost sub 15 mm. Pacienții internați în diverse secții ale spitalului au fost definiți ca fiind subiecți fără patologie renală dacă nu au prezentat antecedente de boala renală, iar parametri biologici (creatinina și uree serică) erau normali, precum și proteinurie și hematurie absente. De asemenea, acești subiecți au prezentat examen ultrasonografic renal normal, iar diferența în lungimea rinichilor nu a fost mai mare de 15 mm.

Pacienții cu diverse patologii acute sau cronice au fost pacienți diagnosticați și internați în Clinica de Nefrologie. Doar pacienți cu ambii rinichi au fost incluși în studiu. Toți subiecții incluși în studiu au semnat un consimțământ informat, iar studiul a fost aprobat de comisia local de etică, și a fost în acord cu Declarația de la Helsinki din 1975. Autorii sunt subiecții reprezentați în imaginile acestui manuscris. Toți autorii și comisia locală de etică au aprobat folosirea acestor imagini.

Examinarea ultrasonografică a fost efectuată la fiecare subiect în cadrul unei sesiuni, măsurătorile elastografiei ARFI fiind obținute utilizând un sistem Aemens Acuson S2000 (Siemens AG, Erlangen, Germany), cu un transducer convex de 4-9 MHz (Siemens AG, Erlangen, Germania). Lungimea rinichiului, a parenchimului renal și structura renală (ecogenitate, prezența litiazei, tumorilor, sau hidronefrozei) a fost raportată.

Elastografia ARFI a fost efectuată pe toți subiecții cu un sistem Siemens ACUSON s 2000 utilizând aplicația Virtual Touch Tissue Quantification, versiunea 2.0, de către 2 operatori: un gastroenterolog cu 5 ani experiență în evaluarea ultrasonografică conventională, cu peste 600 de măsurători ARFI efectuate la nivelul ficatului, splinei, tiroidei, înainte de inițierea acestui studiu, și un nefrolog cu 10 ani de experiență în ultrasonografia conventională, respectiv 50 de măsurători ARFI renale înainte de inițierea acestui studiu.

Evaluarea a fost realizata cu pacientul în decubit lateral. "Box"-ul cu o dimensiune predefinita de 5 mm în latime și 10 mm în lungime a fost pozitionat de operator în portiunea mediorenală, în corticala, perpendicular. Iar pacienții au fost rugati sa opreasca respirația pentru a minimiza miscarea din timpul actului respirator. Deoarece este cunoscut faptul că arhitectura tisulara – gradul mare de anizotropie, are un impact mare asupra valorilor vitezei de propagare a undelor de forfecare, am standardizat poziția pacientului în cursul examinării ARFI. Conform unui studiu recent efectuat de grupul nostru, masuratorile trebuie sa fie efectuate în portiunea medio-renală a parenchimui, în decubit lateral sau decubit ventral, conform ferestrei ecografice. Ambii operatori au realizat masuratorile ARFI aplicand presiune de scanare minima, în vederea reducerii variațiilor date de modificări ale presiunii. În fiecare subiect s-au obținut 5 masuratori valide (mai precis 5 masuratori pentru care s-au obținut valori numerice) de catre fiecare operator, și s-a calculat o valoare mediana, rezultatul fiind exprimat în m/s. dacă masuratoarea nu a fost valida, X.XX s-a afisat pe ecran. Adancimea maxima pentru care s-a putut efectua elastografie ARFI a fost 8 cm [27-30]. Masuratorile vitezei de propagare a undei de forfecare au fost efectuate de 2 operatori în aceeasi zi (1-3 ore între masuratori), operatorii necunoscand rezultatele masuratorile anterioare, respectiv a existentei patologiei renale. Deoarece, precum am menționat anterior, fluxul sanguin are o influenta mare asupra vitezei de propagare a undei de forfecare, tensiunea arterială a fost masurata înainte de fiecare evaluare, fără a exista o diferență mai mare de 10 mmHg între determinari.

Analiza statistica. Analiza statistica a fost efectuată utilizând programul MedCalc, versiunea 12.4.0. (MedCalc, Belgia). Distribuția variabilelor numerice a fost mai întâi testată prin testul Kolmogorov Smirnov [31]. În cazul variabilelor numerice cu distribuție normală (indice de masa corporala, valorile vitezelor undei de forfecare), s-a calculat media și deviația standard, iar în cazul valorilor cu distribuție non-normală s-au utilizat mediane și intervale. Variabilele calitative au fost prezentate ca numere și procentaje. Pentru compararea valorilor vitezelor undelor de forfecare obținute de catre cei doi operatori s-a utilizat testul parametric paired t-test, deoarece valorile vitezelor au avut o distribuție normală. Coeficientul de corelație intraclasa (ICC) a fost utilizat pentru evaluarea reproductibilității interoperatorie a valorilor vitezei undei de forfecare. Valorile ICC obținute au fost interpretate ca: acord slab (ICC 0-0.20), acord ușor (ICC 0.30-0.40), acord moderat (ICC 0.5-0.6), acord puternic (ICC 0.7-0.8) și acord excelent (ICC > 0.8) [32, 33]. Un ICC de 1 a însemnat ca întreaga variabilitate a depins de pacient (efect de pacient) și ca nu exista variabilitate legata de operator (efect de operator) [32, 33].

Pe măsura scaderii ICC, efectul de operator începe sa predomine asupra efectului de pacient. Acordul interoperator a fost calculat ca și acordul dintre masuratorile vitezei undei de forfecare ARFI ale celor doi observatori [32, 33]. Intervale de încredere de 95% au fost calculate pentru toate testele statistice. O valoare p sub 0.05 a fost considerata semnificativă statistic.

REZULTATE

Viteza undei de forfecare renală masurată prin elastografie ARFI a fost evaluată în cazul a 107 de pacienți. Dintre acestia, 5 au fost excluși deoarece prezentau rinichi unic, iar 14 subiecți "sănătoși" au fost excluși deoarece prezentau diferențe între rinichi de peste 15 mm. Asadar, 88 de subiecți au fost incluși și evaluați în analiza finală. Nici unul nu a prezentat litiaza renală, tumori sau hidronefroza. Principalele caracteristici ale pacienților sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1 Caracteristicile principale ale subiecților incluși în studiu.

Vârsta {ani}		47 (19–83)
Sex	masculin	N 540 (45.5%)
	feminin	n548 (54.5%)
IMC (kg/m²)		25.6~5.8
Patologie renală	Fara patologie	N=68 (77.3%) (33 healthy volunteers and 35 hospitalized subjects)
	Pielonefrita acuta	N=5 (5.7%)
	LAR	N=3 (3.5%)
	Glomerulonefrita cronica	N=4 (4.5%)
	Pielonefrita cronica	N=1 (1.1%)
	Nefropatie diabetica	N=4 (4.5%)
	Boala chistica medulara	N=1 (1.1%)
	BCR de etiologie neprecizata	N=2 (2.2%)

Cinci masuratori valide ARFI au fost ibtinite în toți subiecții de catre ambii operatori, iar valoarea mediana a celor 5 masuratori a variat între 0.58 și 4.14 m/s. Numărul de masuratori invalide a variat între 0 și 5 pentru un rinichi. Ca urmare a faptului ca valorile vitezei undei de forfecare masurate prin elastografie ARFI au fost similare în ambii rinichi pentru ambii operatori, și pentru ca ICC a fost similar atât pentru rinichiul drept cât și pentru cel stâng, am decis studiul reproductibilitatii elastografiei ARFI doar la nivelul unui rinichi, mai precis, rinichiului drept. ICC mai reduse au fost obținute în “subiecții sănătoși”, comparativ cu pacienții cu boli renale; în cazul femeilor în comparație cu bărbații; la subiecții sub 50 de ani, comparativ cu subiecții peste 50 de ani; în cazul subiecților obezi în comparație cu cei normo sau supraponderali, și în cazul adancimii masuratorii <4 cm, sau >6 cm, comparativ cu cele efectuate la 4-6 cm de la piele (Tabel 2).

Tabel 2 Influenta diferitelor factori asupra reproductibilitatii inter operator a masurarii vitezei undei de forfecare la nivel renal eval uat prin elastografie ARFI.

Factor		Nr. of patients	ICC
Gender:	- men	40	0.78 (95% CI: 0.53–0.83)
	- women	48	0.59 (95% CI: 0.22–0.79)
Age:	- <50 years	45	0.63 (95% CI: 0.29–0.82)
	- ≥50 years	43	0.71 (95% CI: 0.41–0.87)
BMI:	- <25 kg/m ²	44	0.66 (95% CI: 0.33–0.84)
	- 25–29.9 kg/m ² (overweight subjects)	29	0.78 (95% CI: 0.51–0.90)
	- ≥30 kg/m ² (obese subjects)	15	0.36 (95% CI: 0.19–0.76)
Kidney pathology:	- without kidney pathology	68	0.68 (95% CI: 0.45–0.82)
	- with kidney pathology	20	0.75 (95% CI: 0.30–0.93)
Measurement depth	<4 cm	22	0.32 (95% CI: 0.129–0.595)
	4–6 cm	29	0.81 (95% CI: 0.605–0.919)
	>6 cm	16	0.60 (95% CI: 0.177–0.863)

Media valorilor vitezei undei de forfecare obținută de către operatori a fost similară în ceea ce privește vârsta, sexul, IMC-ul, adâncimea măsurătorii, sau prezența/absența patologiei renale. (Tabel 3)

Tabel 3. Influența factorilor diverși asupra vitezei undelor de forfecare la nivel renal obținute prin elastografie ARFI de cei doi operatori ($p < 0,05$ este considerat semnificativ și marcat în tabel)

Factor		Nr of patients	Kidney shear wave speed values (m/s)		p
			Operator 1	Operator 2	Operator 1 vs 2
Gender:	men	40	2.15±0.66	2.19±0.86	0.82
	women	48	2.51±0.76	2.66±0.77	0.33
	p (men vs women)		0.02	0.009	
Age:	- <50 years	45	2.53±0.65	2.71±0.74	0.22
	- ≥50 years	43	2.13±0.78	2.17±0.89	0.81
	p (<50 vs ≥50 years)		0.008	0.002	
BMI:	<25 kg/m ²	44	2.37±0.68	2.57±0.87	0.22
	25–29.9 kg/m ² (overweight subjects)	29	2.14±0.80	2.18±0.87	0.85
	≥30 kg/m ² (obese subjects)	15	2.68±0.63	2.59±0.61	0.70
	p (normal vs overweight):		0.08	0.04	
	p (normalweight vs obese):		0.12	0.93	
	p (overweight vs obese):		0.02	0.11	
Kidney pathology:	without kidney pathology	68	2.42±0.70	2.54±0.83	0.35
	with kidney pathology	20	2.11±0.79	2.14±0.84	0.92
	p (without vs with pathology):		0.11	0.06	
Measurement depth	<4 cm	22	2.61±0.78	2.29±0.64	0.15
	4–6 cm	29	2.20±0.87	2.23±0.90	0.90
	>6 cm	16	2.18±0.85	2.17±0.59	0.95
	p (<4 vs 4–6 cm)		0.04	0.79	
	p (<4 vs>6 cm)		0.06	0.55	
	p (4–6 vs>6 cm)		0.94	0.81	

Media vitezelor undelor de forfecare renală a fost mai mare, dar nu statistic semnificativ, în cazul subiecților fără patologie renală cunoscută, în comparație cu cei cu patologie renală, în cazul ambilor operatori: 2.42 ± 0.70 vs. 2.11 ± 0.79 , $p = 0.11$ (operator 1) and 2.54 ± 0.83 vs. 2.14 ± 0.84 , $p = 0.06$ (operator 2).

DISCUȚII

Datele existente în literatura în ceea ce privește utilitatea elastografiei ARFI ca metoda de evaluare a rinichiului sunt minime, în ciuda unei eventuale posibilități de corelație cu nivelul fibrozei renale [18]. Se pare că elastografia renală oferă valori mai mari decât în ficatul sau pancreasul normal, dar cu o deviație standard mai mare [34, 35]. Majoritatea studiilor în ceea ce privește elastografia ARFI au fost efectuate pe rinichi transplantați [17, 18, 36].

După cum s-a menționat deja în introducere, înainte de validarea acestei metode și de a o utiliza extensiv în cazul diverselor patologii, pe rinichi netransplantați, este important să demonstrăm că această metoda este reproductibilă, după cum s-a dovedit deja în cazul fibrozei hepatice [37, 38]. Studiul nostru reprezintă prima analiză în ceea ce privește factorii

ce influenteaza reproductibilitatea masuratorii vitezei undei de forfecare renală prin elastografie ARFI, în rinichiul netransplantat.

Am obținut un acord interoperator puternic în cazul masuratorilor elastografiei ARFI efectuate în rinichiul drept (ICC50.71 în rinichiul drept și 0.69 în rinichiul stâng). Acordul interoperator obținut în cazul vitezei undei de forfecare renale este mai mic decât cel obținut în literatura în cazul rigidității hepatice, în care ICC-ul a variat între 0.81-0.86 [38, 37]. Aceasta diferență ar putea fi explicată de faptul că rinichiul este mai dificil de abordat ecografic ca urmare a poziției și a mărimii, în comparație cu ficatul.

Cu toate acestea, acordul interoperator a fost mai puternic decât cel raportat de Syversveen et al [36] și Ozkan et al [19] pe rinichi transplantați, unde ICC-ul a variat între 0.31 și 0.47, respectiv cel raportat de Guo et al [39] pe 40 de voluntari sănătoși: ICC 0.6. și în aceste studii au fost utilizați doi operatori pentru a evalua reproductibilitatea metodei ARFI renale. O explicație pentru ICC-ul semnificativ mai înalt raportat în studiul nostru, în comparație cu cele din studiile lui Syversveen et al, și Ozkan et al, este faptul că noi am evaluat pacienți non-transplantați, și ca poate exista o diferență între reproductibilitatea vitezei undei de forfecare în rinichiul transplantat respectiv cel non-transplantat. În ceea ce privește ICC-ul nostru mai bun decât cel obținut de Guo et al, o explicație ar putea fi reprezentată de experiența în ultrasonografie, respectiv în rasele diferite ale pacienților (europeni în studiul nostru, asiatici în celălalt studiu). Acordul inter-operator puternic obținut în studiul nostru ar putea sugera ca un operator experimentat în ultrasonografia standard poate efectua măsurători elastografice ARFI, după un scurt instructaj. Am remarcat ca următoarele subgrupe au fost asociate cu ICC-uri mai mici: sexul feminin, subiecții fără patologie renală, vârsta sub 50 de ani, obezitatea, și adâncimea măsurătorii între 4-6 cm de la piele.

În ceea ce privește influența IMC-ului asupra reproductibilității măsurătorilor vitezei undei de forfecare renale, am obținut un acord bun și foarte bun în subiecții normali și supraponderali (ICC 0.66 și respectiv 0.78), în timp ce la subiecții obezi acordul interoperator a fost ușor (ICC 0.36), cu mențiunea că numărul pacienților obezi incluși a fost mult mai mic decât cel al normosau supraponderalilor. Explicația pentru reproductibilitatea măsurătorilor ARFI la pacienții obezi este probabil asociată cu fereastra ecografică mult mai slabă în cazul acestor pacienți. Aceste rezultate au fost similare cu cele existente în literatura, în care s-a evaluat rigiditatea hepatică prin măsurătoare ARFI [38] sau TE [40].

Am obținut o reproductibilitate mai bună a măsurătorilor vitezei undei de forfecare în cazul bărbaților comparativ cu femeile, acestea fiind rezultate similare cu cele raportate în studii care au evaluat reproductibilitatea rigidității hepatice prin elastografie ARFI [38]. Diferențele legate de sex în cazul IMC-ului nu pot explica variația de reproductibilitate a elastografiei ARFI atât la femei cât și la bărbați, deoarece procentul subiecților obezi a fost mai mare în cazul bărbaților decât în cazul femeilor: 25% vs 10.4%. O explicație ar putea fi dispoziția abdominală a obezității, care de regulă este mai mare la femei decât la bărbați, dar în acest studiu nu am măsurat circumferința abdominală. În ceea ce privește influența patologiei renale asupra reproductibilității elastografiei ARFI, am observat un acord bun interoperator atât în "subiecții sănătoși" ca și în subiecții cu patologie renală, cu rezultate ușor mai bune în cazul pacienților cu patologie renală. Aceasta este o observație foarte importantă, deoarece pentru ca această metodă să fie utilizabilă în practica clinică, trebuie să fie reproductibilă la pacienții cu boala de rinichi.

În studiul de față, am observat o reproductibilitate mai bună a vitezei undei de forfecare renală evaluată prin elastografie ARFI la subiecții peste 50 de ani, în comparație cu cei sub 50 de ani: 68.8% vs. 41.4% ($p=0.01$). Este posibil ca acest procentaj mai mare de femei, în care acordul interoperator a fost mai mic, să depășească procentul mai mare (deși nu semnificativ statistic) al subiecților obezi din categoria de vârstă >50 de ani: 21.9% vs. 11.9% ($p=0.33$), conducând astfel la un acord inter-operator mai puternic la subiecții mai vârstnici. Am observat că cea mai bună reproductibilitate a vitezei undei de forfecare renală a fost obținută în cazul măsurătorilor efectuate la 4-6 cm de la piele. Trebuie specificat că și în cazul evaluării rigidității hepatice prin elastografie ARFI, studiile publicate [41] au demonstrat o eficiență redusă a acestei metode atunci când măsurătorile sunt prea superficiale sau prea profunde.

În studiul de față, trendul valorilor vitezei propagării undei de forfecare renală evaluată prin elastografie ARFI a fost să scadă în cazul pacienților cu patologie renală cunoscută, dar fără a fi statistic semnificativă, probabil ca urmare a numărului relativ mic de pacienți incluși în studiu. Acesta este un rezultat interesant, diferit față de rezultatele elastografiei hepatice, dar concordant cu rezultatele obținute recent de Guo et al [39] și recent de noi [42]. Aceste date sugerează faptul că mai există și alți factori decât fibroza interstitală care afectează măsurătorile vitezei undei de forfecare, una dintre ele fiind reprezentată de fluxul sanguin [26].

Valorile vitezei undelor de forfecare obținute de către cei doi operatori în subiecții „normali” au fost mai mari decât cele prezentate de Gallotti et al [34] și Guo et al [39]: 2.42 m/s respectiv 2.54 m/s VS 2.24 m/s și 2.15 m/s. O explicație pentru rezultatele diferite poate fi reprezentată de parametrii demografici diferiți, sau adâncimea diferită a măsurătorilor ARFI.

De asemenea, comparativ cu studiul lui Guo et al [39], rasa subiecților a fost diferită. Trebuie menționat faptul că în ceea ce privește rigiditatea hepatică la pacienții cu hepatită cronică HCV, pentru aceleași stadii de fibroză s-au obținut valori ARFI diferite la pacienții caucasieni, respectiv asiatici [43].

Studiul nostru are câteva limitări, incluzând: numărul relativ mic de pacienți cu boală renală, lipsa biopsiilor la acești pacienți, includerea voluntarilor sănătoși ca și „pacienți normali” fără a efectua teste renale, sau a evalua gradul de hidratare/umplere a vezicii urinare. Trebuie menționat însă că toate studiile în ceea ce privește viteza undei de forfecare renală nu au luat în considerare hidratarea sau umplerea vezicii urinare [34, 36, 39]. De asemenea, în studiul nostru, nu am analizat influența regiunii de interes, toate măsurătorile fiind efectuate mediorenal, în parenchim, nici una la nivelul polilor renali. Într-un studiu anterior efectuat de grupul nostru, am arătat că rata de succes în efectuarea elastografiei renale a fost mai mică la nivelul polilor renali, comparativ cu regiunea medio-renală [27], probabil din cauza anizotropiei, deci nu am încercat să măsurăm reproductibilitatea metodei la acest nivel. În ceea ce privește această limitare, trebuie specificat că aceasta nu a influențat comparația rezultatelor noastre cu cele publicate de Gallotti et al [34] și de Guo et al [39], deoarece am utilizat aceeași regiune de interes. Altă limitare este analiza influenței adâncimii măsurătorii: doar la 76.1% dintre subiecți, deoarece aceasta nu a fost disponibilă în cazul tuturor pacienților din baza de date, dar chiar și în această cohortă s-au găsit rezultate utile și interesante (reproductibilitatea cea mai mare la 4-6 cm adâncime de la piele). În studiul nostru am folosit doar 2 operatori în evaluarea reproductibilității măsurătorilor ARFI, iar aceasta poate fi altă

limitare a studiului nostru. Dar, trebuie menționat faptul că și celelalte studii prezente în literatura au utilizat tot doi operatori [19, 36-38, 44,45].

În concluzie, studiul nostru a demonstrat ca elastografia ARFI este o metoda non-invaziva reproductibilă pentru evaluarea vitezei propagării undei de forfecare renală. Cu toate acestea, reproductibilitatea ARFI este mai scăzută la femei, subiecți “sănătoși”, subiecți sub 50 de ani, și mai ales la subiecții obezi sau cei carora măsuratoarea li s-a efectuat <4 cm, respectiv >6cm de la piele. Trendul valorilor vitezei propagării undei de forfecare renală a fost să scadă în patologia renală, dar sunt necesare alte studii în aceasta privință.

12.1. BIBLIOGRAFIE

1. Topham PS, Chen Y. (2010) Renal biopsy, in Floege J, Johnson RJ, Feehally J Comprehensive Clinical Nephrology, 4th Ed. Elsevier Saunders 75–82.
2. Frey H. (2003) Real time elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. *Radiology* 43: 850–855.
3. Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, et al. (2011) Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography-establishment of the method for measurement. *Radiology* 258: 610–617.
4. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, et al. (2003) Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 29: 1705–1713.
5. Caste´ra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, et al. (2005) Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 128: 343–350.
6. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. (2008) Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol* 2008: 546–558.
7. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, et al. (2012) Performance of Acoustic Radiation Force Impulse-imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 19: e212–e219.
8. Bercoff J, Tanter M, Fink M. (2004) Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 51: 396–409.
9. Bavu E, Gennisson JL, Couade M, Bercoff J, Mallet V, et al. (2011) Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol* 37: 1361–1373.
10. Wojcinski S, Brandhorst K, Sadigh G, Hillemanns P, Degenhardt F. (2013) Acoustic radiation force impulse imaging with Virtual Touch tissue quantification: mean shear wave velocity of malignant and benign breast masses. *Int J Womens Health* 30;5: 619–27.
11. Calvete AC, Rodríguez JM, de Dios Berna´-Mestre J, Rí´os A, Abella´n-Rivero D, Reus M. (2014) Interobserver agreement for thyroid elastography: value of the quality factor. *33(6)*: 1031–40.
12. Palmeri ML, Frinkley KD, Zhai L, Gottfried M, Bentley RC, et al. (2005) Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging of the gastrointestinal tract. *Ultrason Imaging* 27(2): 75–88.

13. Zheng X, Ji P, Mao H, Hu J. (2012) A comparison of virtual touch tissue quantification and digital rectal examination for discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Radiol Oncol* 46(1): 69–74.
14. Badea I, Tamas-Szora A, Chiorean I, Fildan F, Ciulea E, Badea M. (2014) Quantitative assessment of the masseter muscle's elasticity using Acoustic Radiation Force Impulse. *Med Ultrason* 16(2): 89–94.
15. Arndt R, Schmidt S, Loddenkemper C, Grünbaum M, Zidek W, et al. (2010) Noninvasive evaluation of renal allograft fibrosis by transient elastography-a pilot study. *Transpl Int* 23: 871–877.
16. Sommerer C, Scharf M, Seitz C, Millonig G, Seitz HK, et al. (2013) Assessment of renal allograft fibrosis by transient elastography. *Transpl Int* 26: 545–551.
17. Stock KF, Klein BS, Vo Cong MT, Sarkar O, Ro'misch M, et al. (2010) ARFI-based tissue elasticity quantification in comparison to histology for the diagnosis of renal transplant fibrosis. *Clin Hemorheol Microcirc* 46: 139–148. ARFI Kidney Reproducibility PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0113761 November 26, 2014 12 / 14
18. Stock KF, Klein BS, Cong MT, Regenbogen C, Kemmner S, et al. (2011) ARFI-based tissue elasticity quantification and kidney graft dysfunction: first clinical experiences. *Clin Hemorheol Microcirc* 49: 527– 535.
19. Ozkan F, Yavuz YC, Inci MF, Altunoluk B, Ozcan N, et al. (2013) Interobserver variability of ultrasound elastography in transplant kidneys: correlations with clinical-Doppler parameters. *Ultrasound Med Biol* 39: 4–9.
20. Grenier N, Gennisson JL, Cornelis F, Le Bras Y, Couzi L. (2013) Renal ultrasound elastography. *Diagn Interv Imaging* 94: 545–550.
21. Grenier N, Poulain S, Lepreux S, Gennisson JL, Dallaudie` re B, et al. (2012) Quantitative elastography of renal transplants using supersonic shear imaging: a pilot study. *Eur Radiol* 22: 2138– 2146.
22. Wang L, Xia P, Lv K, Han J, Dai Q, et al. (2014) Assessment of renal tissue elasticity by acoustic radiation force impulse quantification with histopathological correlation: preliminary experience in chronic kidney disease. *Eur Radiol* 24(7): 1694–9.
23. Urban MW, Amador C, Greenleaf JF. (2013). *In vivo* measurement of renal transplant viscoelasticity. *IEEE International Ultrasonics Symposium IUS*; Article number 6724857; Code 102752.
24. Hu QA, Kang L-K, Wang X-Y, Wu C-Q, Chen H-N, et al. (2014) Virtual touch tissue quantification in staging of chronic kidney disease. *30(3): 453–456.*
25. Gennisson JL, Grenier N, Combe C, Tanter M. (2012) Supersonic shear wave elastography of *in vivo* pig kidney: influence of blood pressure, urinary pressure and tissue anisotropy. *Ultrasound Med Biol* 38(9): 1559–67.
26. Asano K, Ogata A, Tanaka K, Ide Y, Sankoda A, et al. (2014) Acoustic radiation force impulse elastography of the kidneys: is shear wave velocity affected by tissue fibrosis or renal blood flow? *J Ultrasound Med* 33(5): 793–801.
27. Bob F, Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, et al. (2014) Where should kidney stiffness by means of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography in non-transplanted kidney be measured? (abstract) 26th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB), EUROSON Tel Aviv, Israel 26–28 May 2014.
28. Syversveen T, Midtvedt K, Berstad AE, Brabrand K, Strøm EH, et al. (2012) Tissue elasticity estimated by acoustic radiation force impulse quantification depends on the applied transducer force: an experimental study in kidney transplant patients. *Eur Radiol* 22(10): 2130–7.

29. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, et al. (2013) EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 34(2): 169–84.
30. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, et al. (2011) Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 55(3): 666–72.
31. Neter J, Wasserman W, Whitmore GA. (1988) *Applied statistics*. 3rd ed. Boston: Allyn and Bacon, Inc.
32. Landis JR, Koch GG. (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33: 159–174.
33. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. New York: John Wiley and Sons. 1986; pp 7.
34. Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R. (2010) Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiol Med* 115: 889–897.
35. Goertz RS, Amann K, Heide R, Bernatik T, Neurath MF, et al. (2011) An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry—a feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry of human organs. *Eur J Radiol* 80: e226–e230.
36. Syversveen T, Brabrand K, Midtvedt K, Strøm EH, Hartmann A, et al. (2011) Assessment of renal allograft fibrosis by acoustic radiation force impulse quantification—a pilot study. *Transpl Int* 24: 100–105.
37. Guzmán-Aroca F, Reus M, Berna-Serna JD, Serrano L, Serrano C, et al. (2011) Reproducibility of shear wave velocity measurements by acoustic radiation force impulse imaging of the liver: a study in healthy volunteers *J Ultrasound Med* 30: 975–979.
2. ARFI Kidney Reproducibility PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0113761 November 26, 2014 13 / 14
38. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, et al. (2012) Intra- and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography—preliminary results. *Ultrasound Med Biol* 38: 1103–1108.
39. Guo LH, Xu HX, Fu HJ, Peng A, Zhang YF, et al. (2013) Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive evaluation of renal parenchyma elasticity: preliminary findings. *PLoS One* 8: e68925.
40. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, et al. (2007) Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 56: 968–973.
41. Sporea I, Sirli RL, Deleanu A, Popescu A, Focsa M, et al. (2011) Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies. *Ultraschall Med* 32: S46–S52.
42. Bob F, Bota S, Sporea I, Popescu A, Sirli R, et al. (2013) Is Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography a useful method for predicting kidney pathology? 25th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB), October 9–12 2013 Stuttgart, Germany; *Eur J Ultrasound*, 34, S16.
43. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, et al. (2012) Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol* 18: 4112–4118.

44. Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Dib N, et al. (2010) Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22(9): 1074–84.
45. Piscaglia F, Salvatore V, Di Donato R, D'Onofrio M, Gualandi S, et al. (2011) Accuracy of VirtualTouch Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging for the diagnosis of cirrhosis during liver ultrasonography. *Ultraschall Med* 32(2): 167–75.
46. Bob F, Bota S, Sporea I, Sirli R, Petrica L, Schiller A. Kidney Shear Wave Speed Values in Subjects with and without Renal Pathology and Inter-Operator Reproducibility of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) - Preliminary Results *PLoS ONE* 9(11): e113761. doi:10.1371/ journal.pone.0113761 November 26, 2014

Studiile de imagistica în domeniul evaluării fibrozei renale sunt încă la început. încă nu stim care va fi domeniul tehnologic de imagistica care va oferi cele mai bune raspunsuri. Este în schimb evident faptul că imagistica ultrasonografica datorita lipsei totale de contraindicatii și efecte secundare pare cea mai atragatoare. Cu tehnologia existenta în prezent utilitatea imagisticii în fibroza renală, este limitata. Evoluția concomitenta a tehnologiilor imunitare, imuno-histochimice, a biomarkerilor pare sa fie calea ce va deschide drumul spre viitor în cercetare, iar structurile infraimagistice ne vor da probabil raspunsururi. Aceste priviri aruncate în viitor nu ar trebui totusi sa întunece perspectivele cercetarilor din imagistica, mai ales datorita aplicabilitatii clinice imediate ale acestor cercetari și beneficiilor cost-eficacitate considerabile.

13. PERSPECTIVE IN DEZVOLTAREA ACADEMICA ȘI DE CERCETARE

De la lansarea conceptului din 2002 de grupul KDOQI [1] și până în prezent, Boala cronică de Rinichi (BCR) a deschis mai multe perspective de abordare a patologiei cronice legate de pierderea funcției renale:

1. Perspectiva de prevenție primara cu cele trei componente:
 - a. Depistarea precoce a factorilor de risk ai BCR
 - b. Tratamentul energic al factorilor de risc modificabili în vederea reducerii riscului de BCR
 - c. Depistarea precoce a BCR
2. Perspectiva de prevenție secundara privind
 - a. Progresia BCR spre uremie
 - b. Preventia, depistarea, investigarea și tratamentul complicațiilor

Avantajele pentru populația generală, pacienți, sistemul medical și de finanțare a sistemului sunt numeroase iar cost-eficacitatea pe timp mediu și lung sunt indiscutabile. În țările care au aplicat conceptul și au actionat coerent în direcția celor recomandate de grupul KDOQI evoluția spre uremie, și incidența anuală cazurilor noi de persoane care au fost incluse în programele de dializa au scăzut [2]. În România aceasta incidența a rămas deosebit de mare astfel încât populația dializată crește anual cu 7-7,5% [3]. Un alt aspect remarcabil este reducerea mortalității cardiovasculare ținând cont de faptul că BCR este factor major de risc cardiovascular [2]. Modalitățile de intervenție până în prezent s-au rezumat aproape strict la intervenții preventive (controlul tensiunii arteriale, controlul diabetului, corectarea dislipidemiilor)

Este evident faptul că acest tip de abordare, ca să genereze efecte care să conteze, necesită pe de o parte o evaluare epidemiologică cât mai obiectivă la nivelul României cât și aplicare pe scară cât mai largă și implicarea multor specialități: medici de familie, cardiologi, diabetologi, nefrologi, endocrinologi.

Pe această linie, împreună cu Grupul de Cercetare în Nefrologie al Universității de Medicină „Grigore T Popa” din Iași, condus de Prof Dr Adrian Covic, cu suportul Societăților Române de Nefrologie, Diabet și Cardiologie, precum și sprijinul Companiei „Avitum – BBraun” România am inițiat un program de cercetare și evaluare a epidemiologiei BCR și a complicațiilor ei în România iar rezultatele au fost publicate în reviste internaționale și naționale (vezi mai sus). Participarea la proiectul European EUROASPIRE se înscrie de asemenea pe această linie. Această cale de cercetare rămâne o direcție de urmat în anii care vor veni și deschide în același timp calea studiilor prospective intervenționale în domeniu.

În același timp, întrucât conceptul de BCR și abordarea preventivă în nefrologie reprezintă o schimbare semnificativă de paradigmă în gândirea medicală, în esență, este nevoie de o acceptare a acestei noi paradigme de un număr cât mai mare de medici din diverse specialități. Din acest motiv, încă din 2004 am inițiat cursuri de informare despre BCR, concept și modul de implementare în practică, pentru medicii din diferite specialități. Din

2010, cu sprijinul Societății Române de Nefrologie, Societății Române de Cardiologie, Societății Române de Diabet Nutriție și Boli Metabolice, Societății Române de Medicina Interna și a Universității de Medicina și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara am organizat Conferința Națională (cu participare internațională) de Nefrologie-Cardiologie-Diabet - NEFROCARDIA® (patru ediții până în prezent) și am participat în calitate de „speaker” invitat la manifestări internaționale organizate pe această temă (Sarajevo, Skopje, Londra, etc). Activitatea depusă în această direcție mi-a fost recompensată în 2009 când Societatea de Medicina internă din România mi-a decernat „Premiul special pentru activitate interdisciplinară”. Această activitate educatională postuniversitară am intenția să o continui atât în colaborare cu UMF Timișoara cât și împreună cu societățile de specialitate tocmai în ideea celor prezentate anterior.

Un aspect relativ puțin remarcat până în 2010 a fost faptul că mulți factori, foarte diversi, induc la nivel renal un răspuns comun care finalizează prin fibroza renală iar în plan funcțional prin pierderea funcției renale. Caile lezionale glomerulară, tubulo-interstitală sau vasculară par să fie activate cu mult înaintea modificărilor clinice și biologice utilizate în prezent în vederea depistării BCR (albuminurie, RFG) [4]. Se pare că albuminuria interpretată astfel nu este un marker precoce de leziune renală ci în contextul cunostintelor actuale este cel mai precoce marker de care dispunem în prezent [4]. Identificarea unor noi markeri (biomarkeri) utilizabili în depistarea precoce a leziunilor cronice din BCR reprezintă una din direcțiile de cercetare la care particip în prezent împreună cu grupul nostru de cercetare. Proiectul UE CKD-Bio în care grupul nostru este implicat alături de cercetători din Macedonia, Italia, Germania, Albania, etc, explorează prin proteomica urinară și metabolica posibilitățile de diagnostic precoce în nefropatiile glomerulare primare.

O altă ipoteză identifică mecanisme lezionale renale comune independente de structura histologică (glomerul tubi, vase): mecanism hipoxic (având componente de stres oxidativ, stres carbonilativ, nitrozativ, etc), mecanism toxic (proteine, toxice tubulare diverse, citokine), mecanisme biomecanice (tensiune arterială, forțe de stretch, hipertensiune intraglomerulară, obstrucții ale căilor urinare, etc), mecanism biochimic (lipide, glucoză, Ca etc) [4- 7]

Modalitatea prin care aceste mecanisme lezionale generează fibroza interstitală și implicit duc la progresia BCR este încă în studiu. S-ar părea că un pas intermediar obligator pentru toate caile lezionale o reprezintă inflamația tubulointerstitală. Fenomenul a fost cercetat de puțini autori. Wolkow și colab. Investigând bolnavi cu DZ1 și microalbuminurie, pe un lot restrâns de pacienți, a demonstrat că la o inflamație sistemică și albuminurie similară pacienților cu eliminări crescute de citokine proinflamatorii au prezentat o rată crescută de degradare a funcției renale [8]. Până în prezent există extrem de puține date care să suporte aceste rezultate la bolnavii cu DZ2. În cadrul proiectului de cercetare privind factorii de progresie ai BCR în DZ2 vom investiga această ipoteză. (cercetare în curs de desfășurare).

Procesul inflamator tubulointerstital poate fi inițiat de oricare dintre mecanismele lezionale citate mai sus atât pe calea activării/lezării celulelor endoteliale vasculare sau epiteliale tubulare (în funcție de mecanismul lezional). Cel puțin două căi principale de activare au fost evidențiate: calea USF 1 și 2 (Upstream stimulatory factor 1 and 2) care stimulează sinteza de TGF beta, CTGF, etc și calea NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). NF-κB este un complex proteic prezent în toate celulele care controlează transcripția ADN, producția de citokine și supraviețuirea celulelor și este implicat

în răspunsul celular la diversi stimuli, stress, radicali liberi, cytokine, LDL oxidat, etc [9]. De activarea acestei cai este legata eliberarea unor factori implicați în inflamație (PAI-1, IL-1, IL-6, MCP1, RANTES, TNF α etc) [10, 11]. Sub stimulul citokinic compartimentul tubulointerstitial este infiltrat cu monocitomacrofage, celule dendritice, mastocite și limfocite care devin promotori de inflamație și marca a inflamatiei pe biopsiile renale [11]. O parte din citokinele proinflamatorii activeaza fibroblastele compartimentului interstitial și le transforma în miofibroblaste. Celule migrate din epiteliul tubular și endoteliul vascular sufera de asemenea un proces de transdiferentiere în celule mezenchimale (miofibroblaste) și amplifica astfel sinteza de fibre de collagen. Transdiferentierea celulelor endoteliale tubulare în celule mezenchimale am demonstrat-o și noi într-un studiu publicat recent la pacienții cu glomerulonefrite [12]. Aceasta linie de abordare a progresiei BCR este o preocupare constanta a grupului nostru de cercetare și ea va fi dezvoltata în continuare.

Fibroza initiata pe calea prezentata mai sus se datoreaza unui fenomen complex. Pe de o parte are loc o depunere excesiva de fibre având diferite origini: componente ale matricei extracelulare (colagen I, III, V, VII, XV, fibronectina), componente normale ale membrane bazale tubulare (collagen IV și laminina) precum și protein sintetizate de novo (tenascina, izoforme de fibronectina, lanturi de laminina, SPARC, trombospondina, decorin și biglicani). Fenomenul este însoțit concomitent și de alterare a activității collagenazelor renale și are drept coscinta colapsul parenchimului renal [13-15]. Aceasta teorie unificatoare am argumentat-o în tratatul care aparut în octombrie 2015 **Schiller A, Covic A, Segal L. Chronic tubulointerstitial nephritis: overview** in **Lamiere N, Goldsmith D, Winearls C, Himmelfarb J, Remuzzi G (eds) „Oxford textbook of Clinical Nephrology” 4th edition Oxford University Press ISSN 978-0-19-959254-8**

În baza acestei teorii unificatoare a progresiei BCR s-au dezvoltat multe strategii de cercetare interventionala abordand progresia spre fibroza a bolnavilor renali cronici. Toate aceste strategii tind să atace atât inflamația cât și fibroza tubulointerstitiala atât pe modele animale de BCR cât și pe modele umane. Voi exemplifica cateva din aceste studii interventionale și rezultatele obținute de diverse grupuri pentru a scoate în evidenta faptul că aria de cercetare este larga și grupul nostru într un viitor foarte apropiat va aborda aceasta directie.

Pirfenidona (original Esbriet, generic Pirfenex – Romania) este un preparat utilizat în terapia fibrozei pulmonare idiopatice. Se pare ca dezvolta efecte anticitokinice și antifibrotice printr-un mecanism incomplet cunoscut. Testat pe un numar mic pacienți cu BCR asociat DZ pe tmp de 1 an a ameliorat RFG fără a reduce albuminuria [16]. Tranilast un produs antialergic care blocheaza degranularea mastocitara, aprobat în strainatate pentru tratamentul astmului bronic și sub forma de unguent pentru reducerea cicatricilor cheloide, se pare ca ar modula fibroza, ar reduce transdiferentierea epiteliomezenchimala și ar atenua BCR experimentală [17, 18]. Studii clinice de faza I sunt în curs de desfasurare. Strategii de terapie anticitokinica directa au fost de asemenea elaborate. Tratamentul anti TGF β (Transforming growth factor) cu Fresolimumab în glomerulonefrita cu scleroze segmentale și focale a fost testat [19] dar rezultatele clinice nu sunt încă publicate. CTGF (connective tissue growth factor) se asociaza practic cu toate procesele patologice de fibroza fiind un co activator împreuna cu TGF β în activarea și susținerea proceselor de fibroza. Anticorpi anti CTGF (FG 3019) administrati bolnavilor cu DZ 1 și 2 și GSFS sunt bine tolerati și reduc proteinuria. O parte a rezultatelor nu sunt încă publicate [11, 20].

O alta cale de abordare o reprezintă inhibarea căii NF- κ B prin stimularea Nrf2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2). Nrf 2 este un factor de transcripție care generează un răspuns antioxidant, reprezentând primalinie de apărare a celulelor împotriva stresului oxidativ. Stimularea Nrf2 utilizând Bardoxolona a crescut (doza dependent) RFG la pacienții cu BCR asociat DZ în studiile BEAM și BEACON dar și albuminuria prin scăderea sintezei de megalina la nivel tubular. deși rezultatele au fost favorabile pe rinichi administrarea Bardoxolonei a crescut semnificativ riscul de insuficiența cardiac congestivă motiv pentru care studiul BEACON a fost oprit [21, 22]. Majoritatea acestor studii deschid noi căi de abordare a progresiei BCR dar nu țin cont de un element esențial anume că orice creștere a RFG se datorează unor fenomene hemodinamice întrucât nici un tratament antifibrotic nu crește numărul de glomeruli și ca tinte care ar trebui puse acestor intervenții este scăderea/oprirea progresiei BCR. Există extrem de puține lucrări care abordează subiectul regenerării rinichiului utilizând celule stem sau alți progenitori ai epitelului tubular (de exemplu EOC early outgrow cells), unele având rezultate încurajatoare pe modele experimentale [23].

Ținând cont de nivelul actual de cunoștințe și dovezi este destul de puțin probabil ca pe timp scurt sau mediu oprirea evoluției BCR să reprezinte o soluție practică pentru cea mai mare parte a bolnavilor cu BCR. Soluția pentru bolnavii cu BCR terminală rămâne în continuare tratamentul prin dializă și transplantul renal. Transplantul renal reprezintă încă în România opțiune pentru sub 2% din pacienții cu BCR terminal în evidență. Din aceste motive cercetarea inițiată de noi în ultimii ani în domeniul tratamentului prin hemodializă urmează să continue. Din rezultatele noastre de până acum deficitul de vitamina D pare să crească mortalitatea bolnavilor cu diabet tratați prin hemodializă. Primul pas în cercetarea clinică ar trebui să verifice ipoteza că la această categorie de dializați tratamentul de suplere cu vitamina D scade mortalitatea.

Diferențe genetice (rasă) au fost evidențiate în riscul de a dezvolta BCR. Americanii de origine africană, hispanicii, insularii din Pacific au fost identificați ca prezentând risc crescut de a dezvolta BCR și progresie accelerată a bolii comparativ cu populația generală. Se pare că și supraviețuirea pe dializă diferă. În Europa și mai ales în Europa de est un grup etnic important îl reprezintă populația de romi. Se pare că această populație, la trecerea de la viață nomadă la viață sedentară a achiziționat un anumit profil de patologii cronice în care diabetul bolile pulmonare cronice și obezitatea sunt foarte frecvente. În prima parte a anului 2016 am publicat date despre particularitățile populației Roma cu BCR avansat în tratament prin dializă: **“The Survival of Roma Minority Patients on Chronic Hemodialysis Therapy - A Romanian Multicenter Survey** Florica Gadalean, Daniel Lighezan, Dana Stoian, Oana Schiller, Romulus Timar, Bogdan Timar, Flaviu Bob., Mihaela Dora Donciu, Mircea Munteanu, Adelina Mihaescu, Adrian Covic, Adalbert Schiller *PlosOne* May 19, 2016 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155271>” (24). Identificarea factorilor care determină aceste particularități rămâne o temă de cercetare pe care o vom aborda în viitorul apropiat.

Un alt subiect de actualitate îl reprezintă identificarea bolnavilor cu BCR, cu risc cardiovascular crescut. În prezent există tendința identificării riscului cardiovascular și a riscului de mortalitate cardiovasculară prin intermediul unor marker biologici. Împreună grupul de cercetare al UMF Iași condus de Prof Dr Covic Adrian am publicat recent un articol care compară valoarea predictivă a doi markeri Cardiotropina 1 și Galectina 3. Studiul nostru

a evidențiat valoare predictivă de mortalitate a Galectinei 3 la bolnavii hemodializați **Predictive Value for Galectin 3 and Cardiotrophin 1 in Hemodialysis Patients.** Hogas S, Schiller A, Voroneanu L, Constantinescu D, Timar R, Cianga P, Siriopol D, Bob F, Cianga C, Onofriescu M, Gadalean F, Hogas M, Mihaescu A, Bilha SC, Timar B, Kanbay M, Banach M, Covic A. *Angiology*. 2016 Jan 18. pii: 0003319715623397. [Epub ahead of print] (25) aceasta linie de cercetare dorim sa o dezvoltam în continuare.

Din cele expuse mai sus principalele cai ce urmeaza a fi dezvoltate sunt:

In plan didactic și clinic

- Continuarea planului de educație medicală și postuniversitară în vederea constientizării populației generale și a medicilor de diverse specialități asupra problemei majore de sănătate publică reprezentată de BCR
- Continuarea programului de abordare interdisciplinară a BCR – continuarea organizării de simpozioane interdisciplinare cu tema BCR și continuarea organizării Conferinței NEFROCARDIA
- Creionarea unui sistem de prevenție-profilaxie funcțional în vederea combaterii problemelor ridicate de BCR
- Crearea unei baze de date regională al bolnavilor cu BCR în stadiu predialitic
- Inițierea unei direcții de cercetare epidemiologică pe relația Leziune Acută de Rinichi-Boala cronică de Rinichi
- Dezvoltarea cercetării pe ameliorarea terapiei prin hemodializa în vederea scaderii mortalității bolnavilor cu BCR terminal

In planul cercetării progresiei BCR și intervenției în vederea reducerii progresiei:

- Biomarkeri de progresie
- Markeri histopatologici de progresie
- Inflamație tubulointerstitială, fibroza și progresie la bolnavul cu BCR asociat DZ
- Proteomica urinară în vederea diagnosticului și evaluarea progresiei BCR – în colaborare cu grupul de cercetare din catedra de fiziopatologie și genetică
- Continuarea colaborării cu grupurile externe din România și Uniunea Europeană

13.1. BIBLIOGRAFIE

1. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S000, 2002 (suppl 1)
2. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012
3. Raportul Annual al Registrului Renal Roman 2012, Ministerul Sanatatii, Spitalul Clinic de Nefrologie “Dr Carol Davila” Bucuresti, Romania, 2013

4. López-Novoa J.M, Rodríguez-Peña A.B., Ortiz A., Martínez-Salgado C.,Hernández F.J.L. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: Clinical implications Journal of Translational Medicine 2011, 9:13
5. Rodríguez-Iturbe B., García G.G. The Role of Tubulointerstitial Inflammation in the Progression of Chronic Renal Failure 2010, Nephron Clin Pract; 116:c81–c88
6. Rohatgi R, Flores D. Intra-tubular hydrodynamic forces influence tubulo-interstitial fibrosis in the kidney Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010 January; 19(1): 65–71.
7. Tanaka T, Nangaku M. Pathogenesis of Tubular Interstitial Nephritis in Herrera GA (ed) "Experimental Models for Renal Diseases: Pathogenesis and Diagnosis". Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2011, vol 169, pp 397–415
8. Wolkow PP, Niewczas MA, Perkins B, Ficociello LH, Lipinski B, Warram JH, Krolewski A Association of Urinary Inflammatory Markers and Renal Decline in Microalbuminuric Type 1 Diabetics J Am Soc Nephrol. 2008 Apr; 19(4): 789–797.
9. Brasier AR The NF- κ B regulatory network Cardiovascular Toxicology June 2006, Volume 6, Issue 2, pp 111-130
10. Hewitson T. D. Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple Am J Physiol Renal Physiol 2009, 296: F1239–F1244,.
11. Declèves AE, Sharma K. Novel targets of antifibrotic and anti-inflammatory treatment in CKD Nature Reviews Nephrology 10, 257–267 (2014)
12. Bob F, Gluhovschi G, Herman D, Petrica L, Bozdog G, Gluhovschi C, Velciov S, Gadalean F, Timar R, Potencz E, Dema A, Schiller A Immunohistochemical study of tubular epithelial cells and vascular endothelial cells in glomerulonephritis. Renal Failure, DOI: 10.3109/0886022X.2014.929525
13. Zeisberg M., Neilson E. G. Mechanisms of Tubulointerstitial Fibrosis 2010, J Am Soc Nephrol 21: 1819–1834
14. Hewitson T.D, Ho W.Y, Samuel C.S. Antifibrotic Properties of Relaxin: *In Vivo* Mechanism of Action in Experimental Renal Tubulointerstitial Fibrosis Endocrinology October 1, 2010 vol. 151 no. 10 4938-4948
15. Boor P., Ostendorf T., Floege J. Renal fibrosis: novel insights into mechanisms and therapeutic targets 2010, Nat. Rev. Nephrol. 6, 643–656
16. Sharma K, Ix JH, Mathew AV, Cho M et al Pirfenidone for Diabetic Nephropathy J Am Soc Nephrol 22: 1144–1151, 2011.
17. Li S, Liu Q, He A, Wu F. Tranilast attenuates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in the NRK-52E cells Pak. J. Pharm. Sci., Vol.27, No.1, January 2014, pp.51-55
18. Kelly DJ, Zhang Y, Gow R, Gilbert RE. Tranilast Attenuates Structural and Functional Aspects of Renal Injury in the Remnant Kidney Model J Am Soc Nephrol 15: 2619–2629, 2004
19. Trachtman H, Fervenza FC, Gipson D, Heering P et al A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF- β antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis Kidney International (2011) 79, 1236–1243
20. Adler SG, Schwartz S, Williams ME, et al. Phase 1 Study of Anti-CTGF Monoclonal Antibody in Patients with Diabetes and Microalbuminuria Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Aug; 5(8): 1420–1428

21. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. Bardoxolone Methyl and Kidney Function in CKD with Type 2 Diabetes N Engl J Med 2011;365:327-36.
22. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P et al. Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease N Engl J Med 2013;369:2492-503
23. Darren A. Yuen, Richard E. Gilbert et al Novel Cell Based Therapy for Chronic Kidney Disease Nephrology Now - Research Showcase June 15, 2011