

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

***ARTERIAL STIFFNESS - PARTICULARITĂȚI LA PACIENȚII
CU BOALĂ RENALĂ CRONICĂ***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat
Conf. Dr. Elena Laura Iliescu**

**Student-Doctorand
Dr. Alina Monica Ecobici**

2019

CUPRINS

Introducere	7
I. Partea Generală - Stadiul actual al cunoașterii	11
Capitolul 1. Boala renală cronică	11
1.1 Definiție, epidemiologie, etiopatogenie	11
1.2 Clasificarea bolii cronice de rinichi	12
1.3 Afectarea cardiovasculară în boala cronică de rinichi	14
1.3.1 Boala cardiacă ischemică	19
1.3.2 Insuficiența cardiacă	20
1.3.3 Aritmii și moartea subită cardiacă	24
1.3.4 Calcificările cardiovasculare și ateroscleroza	26
1.3.5 Boala cerebrovasculară	29
1.3.6 Boala vasculară periferică	31
Capitolul 2. Factori de risc cardiovascular în boala renală cronică	33
2.1 Factori de risc tradiționali	33
2.2 Factori de risc non-tradiționali	51
Capitolul 3. Arterial stiffness	64
3.1 Considerații fiziologice	64
3.2 Arterial stiffness - fiziopatologie	70
3.3 Metode de evaluare a rigidității arteriale	79
3.3.1 Evaluarea rigidității arteriale la nivel regional	80

3.3.2 Evaluarea rigidității arteriale la nivel local	84
3.3.3 Evaluarea rigidității arteriale sistemice	85
II PARTEA SPECIALA	88
Capitolul 1. Scopul studiului	88
Capitolul 2. Material și metodă	89
2.1 Material	89
2.2 Metodă	90
2.2.1 Colectarea datelor	90
2.2.2 Evaluarea parametrilor de rigiditate arterială	91
2.2.3 Instrumente de prelucrare a datelor	96
Capitolul 3. Rezultatele obținute	99
Capitolul 4. Discuții	144
Capitolul 5. Concluzii	155
Bibliografie	159
Anexe	198

Introducere. Importanța subiectului. Motivația temei alese

Boala cronică de rinichi reprezintă la ora actuală o importantă problemă de sănătate publică la nivel global, incidența acesteia fiind în continuă creștere, fiind asociată cu o creștere importantă a costurilor atât economice cât și sociale și având un prognostic prost. În România, rezultatele studiului PREDATORR publicate în 2015, care a studiat o populație de 2717 indivizi, au arătat că prevalența bolii cronice de rinichi este de 6.74 % (95 %CI 5.60-7.88 %) (Moța, 2015). Boala cronică de rinichi este un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare și joacă un rol determinant în evoluția majorității acestor boli cronice, fiind responsabilă de creșterea de 8 până la 10 ori a mortalității de cauză cardiovasculară în special la pacienții cu diabet zaharat sau hipertensiune arterială (Ecobici,2016).La pacienții cu afectare cronică a funcției renale, bolile cardiovasculare au o incidență mult mai ridicată și o severitate mai accentuată comparativ cu populația generală, la această categorie de pacienți afectarea cardiovasculară fiind adesea subdiagnosticată și, în consecință, subtratată.Evaluarea rigidității arteriale și-a dovedit utilitatea în ceea ce privește valoarea prognostică pentru evenimentele cardiovasculare la pacienții cu boală renală cronică, măsurarea vitezei undei pulsului fiind introdusă în ghidurile ESC/EHC între metodele de evaluare a afectării de organ încă din 2009 (ESC/EHC Guidelines, 2009).

În alegerea acestei teme pentru prezenta lucrare de doctorat, un rol important este deținut de interesul personal în ceea ce privește evaluarea rigidității arteriale la pacienții cu boală renală cronică, numărul de pacienți cu afectarea funcției renale aflați în evidența Centrului de Medicină Internă și Nefrologie Fundeni fiind suficient pentru a alcătui cazuistica necesară studiului.

Prezentul studiu își propune să evalueze particularitățile pacienților cu boală renală cronică din punct de vedere al rigidității arteriale, precum și existența relațiilor între valoarea vitezei undei pulsului și caracteristicile patologice și terapeutice ale acestei categorii de pacienți.

I. PARTEA GENERALĂ - STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Boala renală cronică

1.1 Definiție, epidemiologie, etiopatogenie

Boala cronică de rinichi (BCR) reprezintă o afecțiune clinic-biologică complexă, cu evoluție cronică și etiologie multifactorială, care, în concordanța cu ghidurile Q/DOQI, este definită prin una din următoarele caracteristici:

a. Afecțare renală (definită ca și prezența modificărilor funcționale sau structurale la nivel renal) cu durată de cel puțin 3 luni și caracterizată de anomalii morfopatologice obiectivate prin biopsie renală sau prin prezența markerilor de afecțare renală (abuminurie - $AER \geq 30$ mg/24 ore; $ACR \geq 30$ mg/g, modificări ale sedimentului urinar, valori anormale ale electroliților și alte anomalii date de afecțiuni tubulare, anomalii histologice, istoric de transplant renal, anomalii ale testelor imagistice), însoțită sau nu de scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) sub $60 \text{ ml /min/1,73m}^2$.

b. Scăderea ratei de filtrare glomerulară sub $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, care poate coexista sau nu cu semne de afecțare renală (Q/DOQI Guidelines 2013).

Prevalența BCR variaza funcție de regiunea geografică, vârstă și sex. Global, prevalența bolii cronice de rinichi crește odata cu înaintarea în vârstă (Mills, 2015).

În ceea ce privește etiologia bolii cronice de rinichi, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială rămân factorii de risc cei mai importanți. Într-un raport publicat în 2014 de către Institutul Național de Sănătate Publică din SUA se arată că mai mult de 40% dintre pacienții cu boală renală cronică manifestă au ca și factori de risc prezența diabetului zaharat și a hipertensiunii arteriale, în timp ce bolile cardiovasculare sunt incriminate ca și factor de risc în aproximativ 30% din cazuri, iar indicele de masa corporală ≥ 30 în aproximativ 17% din cazuri (USRDS, 2014).

Studiul PREDATORR a arătat că, în România, prevalența bolii renale cronice în populația adultă este de 6,74%, iar vârsta, modificările în metabolismul glucidic (diabet/prediabet), hiperuricemia, valoarea crescută a trigliceridelor serice și prezența antecedentelor heredo-colaterale de afectare renală cronică sunt factori de risc independent pentru apariția bolii renale cronice (Moța, 2015).

În funcție de stadiul afectării renale și categoria de albuminurie, pacienții sunt încadrați în clase diferite de risc în legătură cu prognosticul, apariția complicațiilor și evoluția bolii renale cronice.

1.3 Afectarea cardiovasculară în boala cronică de rinichi

Boala renală cronică este un factor important și independent în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea de cauză cardiovasculară. Afectarea cardiovasculară apare încă din stadii timpurii ale bolii renale cronice, astfel încât este de importanță majoră identificarea și cuantificarea factorilor de risc cardiovascular la acești pacienți precum și aplicarea măsurilor necesare pentru corectarea acestora, având în vedere că majoritatea pacienților cu boală renală cronică au risc de a deceda înainte ca boala să progreseze spre stadiul final de insuficiență renală sau înainte de inițierea mijloacelor de epurare renală (Schiffrin, 2007). Riscul relativ de afectare cardiovasculară este de 10-20 ori mai mare la pacienții cu afectarea funcției renale comparativ cu populația fără boală renală cronică (Sarnak, 2003)

Prezența factorilor de risc cardiovascular determină modificări structurale și funcționale care conduc la creșterea morbidității și mortalității în populația cu afectarea funcției renale, uneori chiar din stadii incipiente ale bolii cronice de rinichi, chiar dacă nu există simptomatologie vasculară. (Ambarkar, 2016). Bolile cardiovasculare au o frecvență mult mai mare și sunt de o severitate ridicată la pacienții cu boală cronică de rinichi, comparativ cu populația generală. Cu toate acestea, afectarea cardiovasculară este frecvent subdiagnosticată și, în consecință, tratată insuficient la această categorie de pacienți.

Manjunath et al. a estimat că pentru fiecare 10 ml/min/1.73 m² reducere a ratei de filtrare glomerulară, riscul de mortalitate prin boli cardiovasculare crește cu 5% (Manjunath, 2003).

1.3.1.Boala cardiacă ischemică

Boala ischemică coronariană este frecvent asociată la pacienții cu boală renală cronică, având ca și consecințe creșterea fibrozei la nivel miocardic și lezarea celulelor miocardice (Gansevoort, 2011). Aceste modificări structurale intramiocardice cresc susceptibilitatea inimii hipertrofice a pacienților cu CKD față de leziunile ischemice și favorizează dezvoltarea aritmiilor, infarctului miocardic și a decesului prin moarte subită cardiacă (Dicow, 2004). La pacienții cu transplant renal, boala coronariană ischemică reprezintă una din cauzele majore de deces (Kyiosue, 2011).

1.3.2. Insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă reprezintă cea mai frecvent întâlnită complicație cardiovasculară la pacienții cu boală cronică de rinichi, prevalența acesteia fiind în raport invers proporțional cu rata de regresie a funcției renale (Bagshaw, 2010). Studiile efectuate la pacienții aflați în programe de suplere a funcției renale au arătat că prezența insuficienței cardiace la inițierea dializei reprezintă un puternic și independent factor de predicție pentru mortalitatea pe termen scurt cât și pe termen lung, la ambele modalități de dializă (dializă peritoneală și hemodializă) (Harnett, 1995) (Wang, 2011). Aceleași studii au relevat că prezența insuficienței cardiace la pacienții cu hemodializă determină o scădere a supraviețuirii medii. Astfel, supraviețuirea medie la pacienții cu hemodializă și insuficiență cardiacă este de 36 luni, comparativ cu supraviețuirea medie a pacienților hemodializați fără insuficiență cardiacă, estimată a fi de 62 luni (Harnett, 1995).

Fiziopatologia insuficienței cardiace asociată bolii renale cronice implică anomalii de structură și de funcționalitate la nivelul ventriculului stâng. Afectarea VS este aproape cvasiprezentă la pacienții cu boală renală cronică în stadiul final, 73,4% din acești pacienți prezentând HVS, în timp ce 35,8% au dilatație de ventricul stâng iar aproape 15 % din acești pacienți prezintă disfuncție sistolică de VS (Foley, 1995).

1.3.3.Aritmii și moartea subită cardiacă

Aritmiile sunt frecvente la pacienții cu boală renală cronică și contribuie la mortalitatea ridicată asociată acestei patologii, în special la pacienții cu boală renală cronică în stadiul final.

La pacienții cu disfuncție renală cronică se pot declanșa toate categoriile de boli aritmice, dar fibrilația atrială rămâne afecțiunea aritmică cea mai prevalentă, cu impact semnificativ asupra prognosticului acestor pacienți. Studiile efectuate au demonstrat o prevalență a fibrilației atriale între 9 și 21% în populația cu boală renală cronică, în timp ce la pacienții cu hemodializă cronică aceasta este prezentă la 13-27% dintre pacienți (Roberts, 2011). Moartea subită cardiacă reprezintă deasemenea un factor important care contribuie la creșterea mortalității la pacienții cu boală renală cronică. Cel mai important factor implicat în fiziopatologia aritmiilor asociate bolii cronice de rinichi pare a fi reprezentat de boala arterială coronariană

Hipertrofia ventriculară stângă și modificările fibrotice cardiace, condiții comune la pacienții cu boală renală cronică, determină remodelare și modificări structurale ce pot conduce la apariția aritmiilor prin schimbarea caracteristicilor electrofiziologice ale miocardului (Kiuchi, 2016).

1.3.4.Calcificările cardiovasculare și ateroscleroza

Calcificările cardiovasculare reprezintă o complicație comună la pacienții cu boală renală cronică, studiile raportând o incidență direct proporțională cu stadiul afectării renale.

Spectrul calcificărilor cardiovasculare include calcificări ale valvelor cardiace, calcificarea miocardului precum și a pereților vasculari, toate acestea reprezentând un indicator al progresiei bolii arteriale coronariene dar și un factor determinant pentru dezvoltarea aritmiilor la această categorie de pacienți.

London a demonstrat că mortalitatea generală și mortalitatea cardiovasculară a fost mai mare la pacienții care prezentau calcificări la nivelul intimei față de cei cu media calcificată (London, 2003 b).

O altă formă a afectării vasculare prin calcificare la pacienții cu boală renală cronică este reprezentată de arteriolopatia calcificantă uremică sau calcifilaxia, actualmente definită ca și proces sistemic care constă în calcificări la nivelul mediei arteriolelor mici, în special de la nivel dermic și/sau la nivelul țesutului adipos subcutanat, dar care poate apare și la nivelul altor organe(intestin, cerebral, hepatic) și care apare în special la pacienții cu boală renală cronică în program de supleere a funcției renale .

1.3.5. Boala cerebrovasculară

Boala renală cronică reprezintă un factor de risc independent pentru apariția și dezvoltarea leziunilor cerebrovasculare. Leziunile apar în special la nivelul vaselor mici, sub acțiunea factorilor de risc tradiționali și non-tradiționali care determină un spectru larg de modificări la nivel cerebral asociate cu apariția demenței, a tulburărilor de dispoziție și degradare cognitivă. La pacienții cu boală renală cronică, variabilitatea presiunii arteriale este în mare măsură determinată de existența modificărilor de stiffness arterial, fiind influențată de inconstanța procesului de ultrafiltrare, activarea axului RAA și anemie (Flythe, 2014).

1.3.6.Boala vasculară periferică

Boala cronică de rinichi determină o creștere a incidenței bolii arteriale periferice aterosclerotice (O'Hare, 2004). S-a dovedit că boala arterială periferică are o prevalență crescută la pacienții diagnosticați cu BRC, aceasta situându-se între 24 și 37% (de Vinuesa, 2005).

2. Factori de risc cardiovascular în boala renală cronică

Bolile cardiovasculare reprezintă cea mai importantă cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu boală renală cronică, această realitate datorându-se atât prezenței factorilor de risc cardiovascular tradiționali cât și unei categorii speciale de factori de risc, care sunt specifici în contextul modificărilor determinate de prezența bolii renale cronice și care sunt numiți factori de risc non-tradiționali.

2.1 Factori de risc tradiționali

Factorii de risc tradiționali au fost evidențiați de studiul Framingham și sunt reprezentați de hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat și fumat. Studiile ulterioare au adăugat în aceeași categorie și alți factori de risc, reprezentați de obezitate, istoric heredocolateral de boală coronariană ischemică prematură, hipertrofia ventriculară stângă, terapia cu estrogeni.

a. Diabetul zaharat

În populația cu boală renală cronică, asocierea diabetului zaharat determină o incidență a bolilor cardiovasculare mai mare decât orice asociere între BCR și ceilalți factori de risc cardiovascular, în special datorită faptului că aproximativ 80 % din pacienții cu diabet zaharat asociază și valori crescute ale tensiunii arteriale (Keller, 1996).

Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la această categorie de pacienți este atribuită în mare măsură complicațiilor de tip aterogenetic. BCR și DZ împart o serie de factori promotori ai aterosclerozei (scăderea HDL, creșterea nivelului TG, HTA, statusul hipercoagulant, inflamația), iar BCR determină o accentuare a anomaliilor metabolice prezente la pacienții cu DZ, ceea ce determină o augmentare a riscului de boli cardiovasculare la pacienții care asociază aceste condiții patologice. Prezența funcției renale alterate determină stimularea mecanismelor proaterogenice prin intermediul stresului oxidativ, disfuncției

b. Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială este asociată aproape tuturor pacienților cu boală renală cronică și reprezintă un factor de risc foarte important în ceea ce privește dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare la această categorie de pacienți. Datele privind incidența HTA în SUA arată că aceasta apare la 23.3% din indivizii fără BRC, 35.8% din pacienții cu BRC stadiul 1, 48.1% din cazurile de BRC stadiul 2, 59.9% din pacienții cu BRC stadiul 3 și la 84.1% din pacienții cu stadiile 4-5 de boală (USRDS, 2010).

Printre mecanismele de la nivel vascular, se numără rigiditatea arterială, disfuncția endotelială și remodelarea vaselor sanguine.

c. fumat

Este bine cunoscut faptul că fumatul reprezintă un factor de risc pentru bolile cardiovasculare, dar studii recente au demonstrat că fumatul este un factor de risc pentru apariția și progresia bolii renale. Încă din 1978 studiile au arătat impactul fumatului asupra nefropatiei diabetice. Astfel s-a dovedit că, atât la DZ tip I cât și la DZ tip II, fumatul determină un risc crescut de apariție a microalbuminuriei, dar și progresia acesteia spre macroalbuminurie, precum și progresia bolii renale cronice secundare diabetului zaharat spre stadii finale (Orth, 2008);

d. dislipidemia

Prezența dislipidemiei este asociată cu apariția bolii aterosclerotice și cu creșterea riscului de apariție a evenimentelor cardiovasculare.

Anomaliile specifice în metabolismul lipoproteinelor apar din stadiile precoce de afectare renală, avansând în paralel cu progresia disfuncției renale. Astfel, pacienții cu boală renală cronică fără necesar de dializă au niveluri plasmatic scăzute de HDL și normale sau crescute de LDL colesterol, cu nivel plasmatic de trigliceride crescut. Însă, pe lângă aceste modificări, riscul aterogenetic crescut la această categorie de pacienți este dat de modificările la nivelul apolipoproteinei B(apoB), lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută și intermediară(VLDL, IDL, rămășițe de lipoproteine), lipoproteinei a (Lp(a)), precum și la nivelul particulelor mici și dense de LDL (Simihodimos, 2011).

e. sdr metabolic și insulinorezistența

Obezitatea este recunoscută ca fiind un important factor de risc cardiovascular , având o contribuție importantă la dezvoltarea unor condiții metabolice patologice cum ar fi DZ tip II. Obezitatea este implicată în afectarea cardiovasculară și renală prin intermediul mai multor mecanisme: hiperglicemie, inflamație, ateroscleroză și hipertensiune arterială. Toate aceste condiții patologice sunt adesea interdependente, coexistând sub denumirea de “sindrom metabolic” (Tchernof, 2013). Studiile mai recente aduc în prim plan obezitatea abdominală ca și componentă de bază a sindromului metabolic, adipocitele fiind implicate în secreția unor mediatori care determină rezistența la insulină (TNF- α , adiponectină, rezistină, leptină).

2.2 Factori de risc non-tradiționali

Scorurile de risc cardiovascular tradiționale, cum ar fi scorul de risc Framingham, s-au dovedit a fi insuficiente pentru a cuantifica riscul de evenimente cardiovasculare , inclusiv de mortalitate, la pacienții cu boală renală cronică, în principal datorită prezenței la această categorie de pacienți a factorilor de risc non tradiționali:

a. Anemia

În studiul NHANES III , în care au fost evaluați 15.971 pacienți, incidența anemiei (definită ca scăderea Hb sub 12g/dl la bărbați și sub 11 g/dl la femei) a fost asociată cu scăderea Cl creatininei sub 70 ml/min la bărbați și sub 50 ml/min la femei, fiind mai accentuată la pacienții cu Cl creatinină<30 ml/min (Hsu, 2002).

Principalii factori implicați în apariția anemiei la pacienții cu boală renală cronică sunt reprezentați de: deficitul relativ de eritropoetină, deficitul de fier, scăderea duratei de viață a hematiilor, inflamația, infecția, hemoliza, pierderile de sânge.

b. Tulburările metabolismului fosfo-calcic

Afectarea metabolismului fosfo-calcic apare precoce la pacienții cu boală renală cronică, studiile arătând o scădere a calcemiei serice, cu creșterea valorilor fosfatemiei și a PTH (Levin, 2007). Analiza datelor din două studii transversale au arătat că valoarea fosfatemiei mai mare de 6,5 mg/dl a fost asociată cu o creștere a riscului de mortalitate cu 27% comparativ cu nivelurile serice de fosfat menținute între 2,4-6,5 mg/dl (Block, 1998). Studiul CARE a evaluat 4195 de pacienți cu antecedente de infarct miocardic și a concluzionat că există o relație independentă și graduală între nivelul fosfatului seric și riscul de apariție a evenimentelor coronariene, insuficiența cardiacă de novo și mortalitatea de toate cauzele (Tonelli, 2005).

c. Stresul oxidativ, malnutriția și inflamația

Studiile efectuate până în prezent au arătat că reactanții de fază acută și markerii de stres oxidativ contribuie la apariția evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală renală cronică în stadiu final (Kaysen, 2001). Nivelul scăzut al oxidului nitric derivat din endoteliu (NO), consecință a creșterii stresului oxidativ, determină injurie și disfuncție la nivel endotelial, proces important în inițierea aterosclerozei (Hasdan, 2002).

d. Disfuncția endotelială

Disfuncția endotelială este asociată invariabil cu ESRD, fiind procesul central al disfuncției renale progresive (Mancuso, 2009), retenția de substanțe toxice conducând la creșterea stresului oxidativ și la apariția inflamației cronice subclinice. Microalbuminuria este un marker al disfuncției endoteliale generalizate, fiind în același timp asociată independent cu apariția evenimentelor cardiovasculare în BRC (Stevinker, 2008).

e. Hiperhomocisteinemia

Studiile efectuate în ultimii 20 de ani au arătat, fără dubii, că hiperhomocisteinemia este un factor de risc pentru apariția evenimentelor cardiovasculare (evenimente coronariene, accident vascular, evenimente tromboembolice venoase, deces cardiovascular) și că nivelul de homocisteină este corelat invers proporțional cu rata filtrării glomerulare (Homocysteine Studies Collaboration, 2002).

f. Toxinele uremice

La pacienții cu boală renală avansată și dializă morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară sunt crescute, pacienții în program de dializă având un risc de 6-8 ori mai mare în ceea ce privește mortalitatea de toate cauzele comparativ cu populația generală (USRDS, 2012). Toate aceste informații au atras atenția asupra toxinelor uremice, în special cele nedializabile, ca și factor de risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Raportul Grupului de Lucru European EUTOX (European Uremic Toxin Work Group) din 2012 a contabilizat aproximativ 145 de substanțe care sunt cunoscute ca și toxine uremice .

3. Arterial stiffness

3.1. Considerații fiziologice

Sistemul arterial are doua funcții hemodinamice majore - funcția de conducere a sângelui de la cord spre țesuturi în concordanță cu necesarul metabolic al acestora și funcția de reducere a oscilațiilor de flux și presiune determinate de intermitența contractiilor ventriculare stângi, în așa fel încât fluxul sanguin la nivelul circulației periferice să fie cât mai liniar iar presiunea cât mai constantă, cu menținerea unei pulsații reziduale minime (O'Rourke, 2006).

Creșterea valorilor PP reprezintă un factor predictor independent în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea, dar și în privința riscului cardiovascular global. Deasemenea, augmentarea PP determină creșterea stresului parietal la nivelul cordului, cu apariția modificărilor la nivelul funcției ventriculare stângi.

Fenomenul Windkessel (sau "pompa diastolică vasculară") este determinantul curgerii sanguine continue pe parcursul întregului ciclu cardiac, amortizând astfel caracterul ciclic determinat de sistolă și diastolă. Acest mecanism determină apariția unei pulsații, prin formarea și deplasarea unei cantități mici de sânge ce reprezintă surplusul volumic ejectat în timpul sistolei la nivel aortic.

3.2. Arterial stiffness- fiziopatologie

Creșterea rigidității arteriale (arterial stiffness) reprezintă o problemă de importanță majoră în ceea ce privește patologia sistemului cardiovascular, fiind semnul distinctiv al procesului de îmbătrânire fiziologică dar fiind asociată în același timp cu o serie de condiții patologice, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, ateroscleroza sau boala renală cronică.

Studiile au arătat că rigiditatea arterială și modificările consecutive ale unde reflectate sunt determinanți majori pentru creșterea presiunii sistolice și a presiunii pulsului (markeri clinici surogat pentru creșterea rigidității arteriale), cu influențe semnificative asupra apariției evenimentelor cardiovasculare (Laurent, 2006).

S-a dovedit că stiffnessul arterial este un factor de risc independent pentru riscul de boli cardiovasculare (în principal apariția infarctului miocardic acut și a insuficienței cardiace) dar și în ceea ce privește mortalitatea generală, apariția accidentului vascular cerebral și a bolii renale cronice (Zieman, 2005).

3.3. Metode de evaluare a rigidității arteriale

Rigiditatea arterială sistemică nu poate fi măsurată, ci doar estimată pe baza unor modele hemodinamice. În schimb, rigiditatea arterială locală sau regională poate fi măsurată exact, prin metode non invazive, la nivelul diferitelor siteuri de-a lungul sistemului arterial. Marele avantaj al acestor măsuratori este că se bazează pe evaluarea directă a parametrilor dovediți a avea asocieri directe puternice cu rigiditatea la nivel arterial.

3.3.1. Evaluarea rigidității arteriale la nivel regional

a. Evaluarea vitezei unde pulsului (PWV)

Având în vedere că este o măsură directă a rigidității arteriale, este relativ ușor de măsurat și are cea mai bună valoare predictivă în ceea ce privește evenimentele

cardiovasculare independent de prezența factorilor de risc tradiționali, PWV este considerată actual ca fiind metoda 'gold-standard' de evaluare a stiffnessului arterial în practica clinică curentă.

b. Alte metode de evaluare a PWV

Sistemele ecografice de înaltă performanță pot fi utilizate pentru calcularea PWV. Timpul de tranziție al undei pulsului poate fi măsurat între două unde de flux obținute prin evaluare simultană ecografică Doppler continuu sau prin înregistrare consecutivă a acestora în concordanță cu traseul EKG.

3.3.2. Evaluarea rigidității arteriale la nivel local

Rigiditatea pereților arteriali poate fi evaluată la nivel local utilizând tehnici noi de eco-tracking. În prezent sunt folosite în acest sens două sisteme: NIUS02 (Asulab, Lausanne, Switzerland) și Wall Track System (Pie Medical, Maastricht, The Netherlands). Aceste sisteme sunt capabile să măsoare în mod continuu distensibilitatea și complianța arterială la nivel local. Nius02 este un sistem de înaltă precizie, un sistem eco-tracking A-mode, care permite măsuratori continue prin intermediul unui transductor poziționat la nivelul arterei radiale. Sistemul Wall Track permite evaluarea rigidității arteriale în locații diferite.

3.3.3. Evaluarea rigidității arteriale sistemice

Rigiditatea arterială sistemică poate fi doar estimată, nu măsurată, folosind o metodologie bazată pe modelul Windkessel modificat (McVeigh, 2003). Această metodologie determină complianța proximală și complianța oscilatorie distală cu ajutorul unei tehnici (DI/PulseWave CR-2000 Research CardioVascular Profiling System; Hypertension Diagnostics Inc., Eagan, MN, USA) care înregistrează unda pulsului la nivel radial. O altă metodă de apreciere a rigidității sistemice este cea care se bazează pe « metoda ariei », o formulă de calcul care presupune măsurarea velocimetrică a fluxului la nivelul aortei precum și înregistrarea presiunilor sistolică și diastolică prin tonometrie de aplanare (Dart, 2006).

Analiza formei undei pulsului

Unda pulsului reprezintă o combinație între unda incidentă determinată de contracția ventriculului stâng și unda reflectată din periferie, în special de la nivelul zonelor de ramificație arterială. Indicele de augmentație (Aix) reflectă acest fenomen și se calculează : $Aix = \frac{P2 - P1}{PP} \times 100$ (PP=presiunea pulsului). Unda de presiune aortică este estimată la nivelul arterei radiale sau arterei carotide, cel mai frecvent la nivelul arterei radiale , cu ajutorul tonometriei de aplanare și a unei funcții de transfer încorporată în sistem (Sphygmocor, AtCor, Sydney Australia). (Pauca, 2001)

II. Partea specială - contribuție personală

1. Scopul studiului

Studiul a avut drept scop evaluarea prezenței și particularităților rigidității arteriale la pacienții cu boală renală cronică în toate stadiile, indiferent de etiologie, având în vedere că rigiditatea arterială este dovedită ca și factor de risc nontradițional pentru apariția evenimentelor cardiovasculare și a mortalității (generale și de cauză cardiovasculară) la aceasta categorie de pacienți.

În cadrul prezentului studiu au fost urmarite mai multe obiective:

- ✓ descrierea particularităților profilului demografic precum și a caracteristicilor clinice și paraclinice la pacienții cu afectare renală cronică indiferent de stadiul bolii;
- ✓ evaluarea parametrilor direcți (velocitatea undei de presiune a pulsului-PWV) și parametrii indirecti (indicele de augmentatie-AIx, presiunea pulsului la nivel central-PP, rata de viabilitate a endocardului-SEVR), ai rigidității arteriale la pacienții cu boală renală cronică și prezența corelațiilor acestora cu ceilalți factori de risc cardiovascular;
- ✓ stabilirea valorii de predicție a acestor indici de rigiditate arterială în ceea ce privește apariția evenimentelor cardiovasculare de novo sau apariția de noi evenimente cardiovasculare la pacienții cu afectare cardiovasculară cunoscută, precum și apariția mortalității de cauză cardiovasculară;
- ✓ evaluarea diferitelor caracteristici paraclinice din punct de vedere al posibilei implicări în apariția evenimentelor cardiovasculare și a decesului de cauză cardiovasculară la acest tip de pacienți.

2. Material si metoda

2.1. Material

Prezentul studiu reprezintă un studiu prospectiv, de cohortă, în cadrul căruia au fost evaluați și urmăriți 174 de pacienți internați în Centrul de Medicină Internă și Nefrologie din Institutul Clinic Fundeni, în perioada 01.2011-05.2012.

2.2 Metoda

2.2.1 Colectarea datelor

Fiecare pacient care a fost considerat a fi eligibil pentru includerea în studiu a semnat un consimțământ informat pentru participare, conform normelor etice în vigoare la momentul includerii în studiu, ulterior fiind evaluat din punct de vedere al anamnezei, examenului clinic complet, analiza documentelor medicale disponibile la acel moment.

În cadrul anamnezei s-au urmărit datele demografice (vârsta, sex), prezența diabetului zaharat (definită ca și istoric cunoscut de diabet zaharat, istoric de valori repetate crescute ale glicemiei a jeun compatibile cu diagnosticul de diabet zaharat sau istoric de administrare de medicație specifică - ADO sau insulină), prezența hipertensiunii arteriale (esențială sau secundară bolii renale cronice), definită ca și valori ale tensiunii arteriale sistolice ≥ 140 mmHg și/sau a tensiunii arteriale diastolice ≥ 90 mmHg - conform recomandărilor Ghidului Societății Europene de Cardiologie privind managementul HTA), prezența dislipidemiei (definită conform recomandărilor NCEP ATP III pentru pacienții cu risc crescut: colesterol ≥ 200 mg/dl, LDLc ≥ 100 mg/dl, trigliceride ≥ 150 mg/dl, HDLc < 40 mg/dl sau prin prezența de medicație hipolipemiantă).

În cadrul evaluării pacienților la includere, a fost urmărit de asemenea istoricul bolii renale cronice și istoricul de boli cardiovasculare: boala coronariană ischemică (angina stabilă,

prezența sindroamelor coronariene acute cu sau fără proceduri de revascularizare miocardică prin bypass aorto-coronarian sau angioplastie cu/fără stent), boală arterială periferică (diagnosticată pe baza examenului clinic sau prin prezența unei proceduri de revascularizare arterială periferică în antecedente), insuficiența cardiacă (diagnosticată clinic și/sau ecocardiografic), boală cerebrovasculară (istoric de accident vascular ischemic sau hemoragic, prezența demenței de tip vascular, lacuranism cerebral cuantificat prin imagistică cerebrală, istoric de accident vascular ischemic tranzitor). Boala renală cronică a fost stadializată conform recomandărilor ghidurilor K/DOQI (stadiul 1 - afectare renală cu RFG normală sau $\uparrow >90$ ml/min/1.73 m²; stadiul 2 - afectare renală cu \downarrow ușoară a RFG = 60-89 ml/min/1.73 m²; stadiul 3 - \downarrow moderată a RFG = 30-59 ml/min/1.73 m²; stadiul 4 - \downarrow severă a RFG = 15-29 ml/min/1.73 m²; stadiul 5 - insuficiență renală terminală cu RFG < 15 ml/min/1.73 m² sau dializă. Recoltarea probelor biologice s-a efectuat a jeun, într-un interval de 24 ore înainte sau după efectuarea măsurătorilor de stiffness arterial. Probele recoltate pentru evaluarea hemoleucogramei, fosfatemiei, calcemiei, acidului uric, colesterolului, trigliceridelor, creatininei, ureei, PTH, au fost procesate în cadrul laboratorului central al Institutului Clinic Fundeni.

Măsurarea indicilor antropometrici s-au efectuat utilizându-se un taliometru de perete ADE® MZ10017 și a unui cântar digital. Măsurarea valorilor tensiunii arteriale periferice s-a efectuat în condiții standardizate, la nivelul arterei brahiale, utilizându-se un dispozitiv OMRON M3.

2.2.2. Evaluarea parametrilor de rigiditate arteriala

Evaluarea parametrilor asociați rigidității arteriale s-a efectuat folosind principiul tonometriei de aplanare, cu ajutorul SphygmoCor® Cardiovascular Management System (CvMS) (Atcor, Sidney, Australia), versiunea 8.2.

Pe lângă evaluarea vitezei undei pulsului, sistemul poate determina presiunile centrale aortice utilizând o funcție de transfer și calculează indicii de augmentare (AIx), presiunea pulsului la nivel central (PP), presiunea sistolică centrală la nivel aortic, rata de viabilitate a subendocardului (sau rata de perfuzie subendocardică).

2.2.3 Instrumente de prelucrare a datelor

În cadrul studiului efectuat, analiza statistică și reprezentările grafice au fost realizate cu ajutorul programului SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences) (IBM Corporation, SUA).

Analiza datelor statistice s-a făcut pe un eșantion format din 174 de pacienți, studiul fiind unul prospectiv.

În cadrul cercetării, pe lângă analiza descriptivă a variabilelor (medie, mediană, valoare modală, abaterea standard, minimul și maximul) având în vedere tipul acestora și obiectivele formulate, am folosit metoda ANOVA One-Way, coeficientul de corelație Spearman și testul t pentru eșantioane independente.

3. Rezultatele obținute

Populația investigată

Studiul de față a luat în calcul un eșantion de 174 de subiecți cu boală renală cronică caracteristicile descriptive ale eșantionului fiind reprezentate în Tabelul 3.1.

Variabile	Total pacienti (n=174)
Vârsta(medie,ani)	56.5±14
Genul	
Masculin	93 (53.4%)
Feminin	81 (46.6%)
Stadiul BCR	
G1	80 (46.0%)
G2	5(2.9%)
G3	27 (15.5%)
G4	16 (9.2%)
G5	46 (26.4%)
DPCA	22 (47.8% din nr pacientilor G5)
HD	18 (39.1 %din nr pacientilor G5)
Diabet zaharat	28 (16.1%)
HTA	114 (65.5%)
Dislipidemie	70 (40.2%)

Tabel 3.1. Caracteristice pacienților incluși în studiu

4. Discuții

Toate datele din literatură subliniază importanța evaluării, detectării cât mai precoce și cuantificării cât mai exacte a acestui risc la pacienții cu boală renală cronică încă din stadiile incipiente, pentru a permite o intervenție terapeutică cât mai timpurie asupra factorilor de risc tradiționali sau nontradiționali implicați în dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare la această categorie de pacienți.

Studiile efectuate până în prezent au concluzionat că metoda gold-standard pentru evaluarea rigidității arteriale este reprezentată de măsurarea velocității undei pulsului (PWV), atât PAs, PP cât și PWV fiind factori predictivi independenți pentru apariția evenimentelor cardiovasculare și a mortalității de cauză cardiovasculară, reprezentând în același timp factori de risc cardiovascular la anumite categorii de pacienți (vârstnici, boală renală cronică în stadiu final, diabet zaharat). Importanța evaluării rigidității arteriale a fost subliniată încă din 2007 când ghidurile ESC/EHC au inclus măsurarea PWV printre modalitățile de stabilire a afectării cronice de organ.

Tinând cont de toate aceste dovezi, prezentul studiu și-a propus să aprecieze importanța măsurării PWV la pacienții cu boală renală cronică în diverse stadii prin evaluarea corelațiilor existente între valoarea PWV și statusul bioclinic particular al acestor pacienți. De asemenea, un alt obiectiv important al studiului a fost acela de a aprecia rata de apariție a evenimentelor cardiovasculare și a decesului de cauză cardiovasculară la pacienții cu boală renală cronică precum și existența corelațiilor între acestea și valoarea PWV.

Rezultatul a arătat că nu există o diferență semnificativă statistic între cele cinci stadii ale BRC în ceea ce privește nivelul PWV, rezultate asemanatoare fiind demonstrate și în literatură.

În schimb, valoarea PWV a fost semnificativ mai mare la pacienții aflați în procedura de supleere a funcției renale comparativ cu ceilalți pacienți. În cadrul eșantionului studiat, pacienții fără DPCA au avut o valoare medie a PWV de 9.422m/sec, comparativ cu pacienții în program DPCA care au avut un PWV mediu de 9,095 m/sec, în timp ce PWV mediu la pacienții în program de hemodializă a fost de 10,035 m/sec, comparativ cu pacienții fără hemodializă, la care valoarea medie a PWV a fost de 9.309m/sec, ceea ce demonstrează că nu există diferențe semnificative în ceea ce privește PWV la pacienții hemodializați comparativ

cu pacienții care primesc dializă peritoneală. În literatură, studiile efectuate au aratat rezultate heterogene.

Posibil ca numărul mic de pacienți dializați incluși în studiul nostru (respectiv 22 de pacienți cu CAPD și 18 pacienți cu HD) să nu fi permis o analiză statistică concludentă în acest sens.

În ceea ce privește asocierea diabetului zaharat la boală renală cronică, analiza statistică a concluzionat că prezența diabetului zaharat este un factor care influențează semnificativ statistic valoarea PWV, astfel că se observă o creștere semnificativă a PWV la pacienții cu diabet zaharat și boală renală cronică comparativ cu pacienții fără diabet [$t(108)=2.317, p=0.022$]. Rezultatele sunt comparabile cu cele din literatură.

În cazul relației dintre presiunea diastolică aortică și nivelul PWV, rezultatele analizei statistice ne arată, ca și în situația anterioară, existența unei corelații semnificative statistic. Intensitatea acestei corelații este una scăzută spre moderată. În cazul corelației dintre presiunea pulsului, pe de o parte și nivelul PWV, pe de altă parte, rezultatul este unul semnificativ statistic, corelația fiind de intensitate moderată. Toate aceste rezultate în ceea ce privește asocierea între PWV și presiunile la nivel central, dar și TA periferică sunt concordante cu rezultatele obținute de studiile efectuate până în prezent.

În lotul studiat, valoarea PWV nu a fost influențată statistic semnificativ de nivelul creatininei serice ($\rho=0,162, n=133, p=0,063$), de prezența dislipidemiei ($t(df=167)=-0,515; p=0,607$) și nici de valoarea colesterolului seric. Rezultatele sunt concordante cu cele obținute în alte studii. Aceste diferențe ar putea fi explicate de faptul că în studiul nostru valoarea mediană a creatininei serice a fost de numai 2,1 mg/dl, marea majoritate a pacienților fiind încadrabili în stadii mai mici decât G3 pentru BRC, iar dintre cei 46 de pacienți cu boală renală cronică stadiul 5, 40 urmau proceduri de supleere a funcției renale ceea ce ar putea determina o valoare a creatininei serice neconcordantă cu stadiul afectării renale.

Prezentul studiu a demonstrat existența unei corelații pozitive și semnificative statistic, de intensitate moderată, între valoarea PWV și nivelul de uree serică, la pacienții cu boală renală cronică. Aceeași corelație pozitivă și semnificativă statistic s-a observat și în cazul analizei PWV - glicemie, dar de intensitate scăzută de această dată. Majoritatea studiilor efectuate, atât la pacienți cu diabet zaharat cât și fără diabet zaharat, au aratat că valoarea

glicemiei a jeun se corelează pozitiv, independent de prezența altor factori de risc cardiovasculari, cu creșterea valorilor PWV.

În ceea ce privește nivelul hemoglobinei, acesta se corelează semnificativ statistic, negativ, cu valoarea PWV la pacienții cu afectare cronică a funcției renale, în cadrul studiului nostru. Dintre determinanții metabolismului fosfo-calcic, numai nivelul seric al fosforului corelează direct, cu intensitate medie, cu valoarea PWV, în timp ce valorile serice ale calciului și PTH nu influențează semnificativ statistic viteza undei pulsului în populația studiată. Este cunoscut faptul că, la pacienții cu boala renală cronică, în special la cei cu ESRD, anemia determină remodelare la nivel arterial, cu apariția ca și mecanism compensator a îngroșării intimei și mediei în special la nivel aortic și carotidian, modificări care contribuie la creșterea rigidității arteriale la această categorie de pacienți. Având în vedere că la adulții sănătoși, valoarea hemoglobinei se corelează pozitiv cu valoarea PWV, posibilă explicație pentru corelația negativă între cei doi parametri la pacienții cu boala renală cronică fiind cunoscut faptul că valoarea PWV se corelează și este factor de risc pentru progresia bolii renale. O altă explicație ar putea fi dată de prezența la pacienții cu boala renală cronică și a altor factori în afara de nivelul de hemoglobină, care determină creșterea rigidității arteriale.

Valoarea PWV a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu boală renală cronică și tratament cu β -blocanți [$t(167)=-2.139$, $p=0.034$], același rezultat semnificativ statistic a fost demonstrat și în cazul pacienților cu tratament diuretic (PWV_m=10,777 m/sec; SD=3,435 versus PWV mediu=9,017; SD=3,168). Prezentul studiu nu a găsit diferențe semnificative statistic în ceea ce privește valoarea PWV la pacienții tratați cu blocanți ai canalelor de calciu, IECA, sartani, statină sau trimetazidină comparativ cu grup de pacienți fără aceste terapii. Am interpretat că, pentru terapiile la care nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește valoarea PWV între grupul care primea respectivă terapie și cei fără tratament, putem considera că aceste substanțe medicamentoase influențează valoarea PWV în sensul scăderii acesteia, acest considerent fiind valabil pentru tratamentul cu IEC, calciu-blocanți și sartani. În ceea ce privește tratamentul cu β -blocanți și diuretice, am interpretat rezultatele obținute în studiul nostru ca și lipsa de efect a acestor medicamente asupra scăderii PWV. Rezultatele obținute în literatură au fost relativ similare cu cele obținute în studiul nostru.

Rezultatele testului t [$t(167)=-1,992$, $p=0.048$], efectuat pentru a determina relația dintre administrarea ADO și nivelul PWV, ne arată o diferență semnificativă statistic între cele două categorii de pacienți evaluați în cadrul studiului nostru. Astfel, pacienții cu boală renală cronică cărora nu li s-a administrat antidiabetice orale au un PWV semnificativ mai scăzut ($M=9,243\text{m/sec}$) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat ADO ($M=11,192\text{m/sec}$); acest rezultat nu este valabil și în cazul tratamentului cu insulină, caz în care, întrucât $p(0,425)>\alpha(0,05)$, cu o probabilitate de 95%, putem afirma că diferența mediilor se situează între $-3,530$ și $1,495$, acceptând astfel faptul că între media valorii PWV obținute de persoanele cărora li s-a administrat insulină ($M=10,357\text{m/sec}$; $SD=2,600$) și media PWV obținut de persoanele cărora nu li s-a administrat insulină ($M=9,340\text{m/sec}$; $SD=3,320$) nu este o diferență semnificativă statistic. Nu am găsit în literatura date care să demonstreze o posibilă relație între valoarea PWV și tratamentul antidiabetic (cu antidiabetice orale sau cu insulină). Posibila explicație pentru rezultatele obținute în cadrul studiului nostru este că insulina oferă un mai bun control al diabetului zaharat față de utilizarea ADO. În același timp, este posibil ca pacienții care urmau tratament cu ADO să prezinte valori ale glicemiei mai mari decât ceilalți pacienți, ceea ce a determinat obținerea unor valori ale PWV mai mari, știind faptul că valoarea PWV se corelează pozitiv cu hiperglicemia.

În ceea ce privește corelația între valoarea PWV și ceilalți markeri derivați din analiza unde pulsului (PWA), studiile efectuate au arătat rezultate contradictorii. Lipsa acestor corelații a fost subliniată și de Laurent et al în "Expert Consensus Document on Arterial Stiffness" în care s-a precizat că AIx, PWV și presiunea la nivel central nu pot fi utilizate ca și indici echivalenți în ceea ce privește rigiditatea arterială (Laurent, 2006)

După perioada de urmărire, 19% din pacienții incluși în studiu nostru au prezentat boală coronariană ischemică nou diagnosticată, iar insuficiența cardiacă a fost regăsită la 25 de pacienți din cei 174 incluși în studiu (14,4%). Pe parcursul perioadei maxime de urmărire de 5 ani, s-a constatat că numai la 9 pacienți din cei 197 s-a diagnosticat infarct miocardic acut, aceștia reprezentând 5,2% din populația studiată. 18 pacienți au dezvoltat o formă de accident vascular cerebral (8% din totalul pacienților incluși). Decesul de cauză cardiovasculară a fost confirmat la 18 pacienți, reprezentând un procent de 10,3%.

În urma analizei comparative, s-a observat faptul că pacienții cu IMA și cei cu deces de cauză cardiovasculară au prezentat valori semnificativ mai mari ale PWV ($13.6 \pm 5.1\text{m/sec}$ vs.

9.1± 3m/sec, p < 0.001, respectiv 10.9 ± 3.1m/sec vs. 9.2± 3.2 m/sec, p=0.03), fără a fi înregistrate diferențe semnificative în cazul BCI (9.8m/sec vs 9.2m/sec, p=0.35), ICC (10 m/sec vs 9.2 m/sec, p=0.27) sau AVC (10 m/sec vs 9.3 m/sec, p=0.46).Rigiditatea arterială reprezintă unul din factorii predictivi importanți în ceea ce privește apariția evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală renală cronică.

5. Concluzii

Pentru atingerea obiectivelor cercetării și verificarea ipotezelor, au fost utilizate date culese de la un număr de 174 de pacienți cu boala renală cronică, fiecare stadiu al BRC fiind reprezentat în diverse proporții în populația studiată. Au fost urmărite particularitățile indicatorilor de rigiditate arterială (gold-standard PWV precum și indicatorii derivați din analiza formei unde de presiune a pulsului) la pacienții cu boală renală cronică și corelațiile acestor indicatori cu diverși factori biologici sau cu condiții fiziopatologice frecvent întâlnite la această categorie de pacienți. Un alt scop important al studiului a fost acela de a identifica eventualele valori predictive ale PWV, dar și ai celorlăți indici mășurați cu ajutorul sistemului SphygmoCor în ceea ce privește apariția evenimentelor cardiovasculare și a mortalității de cauză cardiovasculară la pacienții cu boală renală cronică.

Rezultatele prezentului studiu au demonstrat că evaluarea rigidității arteriale la pacienții cu boală renală cronică este un instrument extrem de important atât pentru predicția apariției evenimentelor cardiovasculare cât și în ceea ce privește alegerea terapiei personalizate , astfel încât să se poată diminua la minim riscul de deces la această categorie de pacienți.

Limitele studiului

Rezultatele obținute în urma analizei statistice trebuie să fie interpretate ținând cont și de existența anumitor limite de design ale prezentului studiu. Lotul de pacienți a fost unul mic, fără să existe și un lot martor, dificil de alcătuit având în vedere patologia importantă și

complexă a pacienților internați. De asemenea, valorile unor constante biologice nu au fost disponibile la toți pacienții, ele nefiind astfel incluse în analiza statistică (este vorba de prezența albuminuriei/proteinuriei). Intenția autorului prezentei teze este de a continua în viitor evaluarea rigidității arteriale la pacienții cu boală renală cronică și de a extinde cercetarile în ceea ce privește posibiii factori implicați în creșterea rigidității arteriale la această categorie de pacienți, astfel încât să fie posibil elaborarea unui scor de predicție pentru evenimentele cardiovasculare care să includă valorile PWV și ai celorlăți indici corelați cu creșterea rigidității arteriale.

BIBLIOGRAFIE

- Ambarkar M, Pemmaraju SV, Gouroju S, et al. Adipokines and their Relation to Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(1):BC04–BC8.
- Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010;25(5):1406–1416.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998 Apr; 31(4):607-17
- Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives, *Hypertension*, 2006, vol. 47 (pg. 785-790).
- De Vinuesa SG, Ortega M, Martinez P, et al. Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: Prevalence and related risk factors. *Kidney Int Suppl* S44–S47, 2005
- Dikow R, Kihm L.P, Zeier M. et al. Increased infarct size in uremic rats: Reduced ischemia tolerance? *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004, vol. 15, no. 6, p. 1530–1536.
- Flythe JE, Brunelli SM. Blood pressure variability and dialysis: variability may not always be the spice of life. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):650–653
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney International.* 1995;47(1):186–192
- Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011; 80: 93-104.

- Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(16):2015–2022
- Hsu C, McCulloch C, Curhan G. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:504-510.
- Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney International*. 1995;47(3):884–890.
- Hasdan G, Benchetrit S, Rashid G, et al. Endothelial dysfunction and hypertension in 5/6 nephrectomized rats are mediated by vascular superoxide. *Kidney Int*. 2002 Feb; 61(2):586-90
- KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. volume 3, issue 1, Jan 2013. <http://www.kidneyinternational.org>.
- Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Jul; 12(7):1549-57.
- Kiuchi MG, Mion D Jr. Chronic kidney disease and risk factors responsible for sudden cardiac death: A whiff of hope? *Kidney Res Clin Pract* 2016;35:3-9. • Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, et al. Relationship between renal dysfunction and severity of coronary artery disease in Japanese patients. *Circ J*. 2010 Apr; 74(4):786-91.
- Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2627–35
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al , on behalf of the European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries, Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications, *European Heart Journal*, Volume 27, Issue 21, November 2006, Pages 2588–2605
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 1731–1740.

- Mancuso P, Antoniotti P, Quarna J, et al Validation of a standardized method for enumerating circulating endothelial cells and progenitors: flow cytometry and molecular and ultrastructural analyses. *Clin Cancer Res*, 15 (2009), p. 267-273
- Manjunath G., Tighiouart H., Coresh J., et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. (2003) *Kidney International*, 63(3), p. 1121-1129
- McVeigh GE. Pulse waveform analysis and arterial wall properties, *Hypertension* , 2003, vol. 4.123-129.
- Moța, E., Popa, S.G., Moța, M. et al. Prevalence of chronic kidney disease and its association with cardio-metabolic risk factors in the adult Romanian population: the PREDATORR study. *Int Urol Nephrol* (2015) 47: 1831
- O'Rourke MF, Safar ME, O'Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification, *Handbook of Hypertension* ,Vol. 23, *Arterial Stiffness in Hypertension* , Elsevier, 2006, p.3-20
- O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):320–323
- Orth SR, Hallan SI. Smoking: A Risk Factor for Progression of Chronic Kidney Disease and for Cardiovascular Morbidity and Mortality in Renal Patients—Absence of Evidence or Evidence of Absence? *CJASN* January 2008, 3 (1) 226-236
- Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform, *Hypertension* , 2001, vol. 38,p. 932-937.
- Roberts P.R, Green D. Arrhythmias in chronic kidney disease. *Heart* 2011;97:766-773.
- Sarnak M.J., Cochair M.D.; Levey A.S, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108:2154–2169
- Schiffrin E.L, Lipman M.L, Mann J.F.E. Chronic Kidney Disease-Effects on the Cardiovascular System . *Circulation*. 2007 ;116:85–97

- Simihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:41–48.
- Stenvinkel P, Carrero J.J, Axelsson J, et al. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol*, 3 (2008), p. 505-521
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013 Jan; 93(1):359-404.
- Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005 Oct 25; 112(17):2627-33
- U S Renal Data System, *USRDS 2010 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, USA, 2010.
- U.S. Renal Data System, *USRDS 2014 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, 2014.
- Wang AY, Wang M, Lam CW, et al. Heart failure in long-term peritoneal dialysis patients: a 4-year prospective analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(4):805–812.

ARTICOLE

- **Arterial Stiffness and Hypertension – Which Comes First? Monica ECOBICI, Elena Laura ILIESCU MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine, 2017; 12(3): 184-190**

<https://www.maedica.ro/arterial-stiffness-and-hypertension-which-comes-first/>

- **Importance of arterial stiffness in predicting cardiovascular events MONICA ECOBICI, M. VOICULESCU ROM. J. INTERN. MED., 2017, 55, 1, 8–13**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490029>