

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

**BOALA CRONICĂ DE RINICHI ÎN ROMÂNIA:
DE LA DEPISTARE LA TRATAMENTUL
SUBSTITUTIV AL FUNCȚIILOR RENALE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. DR. GABRIEL MIRCESCU**

**Doctorand:
GABRIEL ȘTEFAN**

2019

Cuprinsul tezei de doctorat

Lucrări științifice publicate.....	-3-
Lista Tabelelor.....	-4-
Lista figurilor.....	-5-
Introducere.....	-7-
Partea generală.....	-9-
Capitolul 1. Boala cronică de rinichi.....	-10-
1.1. Definiție și clasificare.....	-10-
1.2. Screening-ul pentru pacienții cu Boală cronică de rinichi.....	-14-
1.3. Epidemiologia Bolii cronice de rinichi.....	-15-
1.4. Cauzele Bolii cronice de rinichi	-18-
1.5. Reducerea progresiei Bolii cronice de rinichi	-18-
1.6. Supraviețuirea pacienților cu Boală cronică de rinichi.....	-21-
Capitolul 2. Tratamentul substitutiv al funcțiilor renale din punct de vedere al supraviețuirii.....	-26-
2.1. Transplantul renal	-26-
2.2. Modalitatea de dializă și supraviețuirea	-37-
Capitolul 3. Boala cronică de rinichi ca problemă de sănătate publică.....	-49-
3.1. Provocările Bolii cronice de rinichi pentru sistemele de sănătate	-49-
3.2. Sistemele și politicile de sănătate	-50-
3.3. Finanțarea sistemului de sănătate	-51-
3.4. Personalul medical.....	-52-
3.5. Informatizarea.....	-54-
3.6. Îngrijirea multidisciplinară în BCR	-54-
Partea specială	-58-
Capitolul 4. Studiul 1 - Boala cronică de rinichi în România.....	-59-
4.1. Obiective.....	-59-
4.2. Materiale și metode	-59-
4.3. Rezultate	-61-
4.4. Discuții	-74-
4.5. Concluzii.....	-80-

Capitolul 5. Studiul 2 - Transplantul renal versus dializa în România.....	-81-
5.1. Obiective.....	-81-
5.2. Materiale și metode	-81-
5.3. Rezultate	-82-
5.4. Discuții	-83-
5.5. Concluzii.....	-86-
Capitolul 6. Studiul 3 - Modalitatea de dializă și supraviețuirea.....	-88-
6.1. Obiective.....	-88-
6.2. Materiale și metode	-88-
6.3. Rezultate	-89-
6.4. Discuții	-95-
6.5. Concluzii.....	-98-
Capitolul 7. Studiul 4 - Evaluarea performanței furnizorilor de servicii de hemodializă	-100-
7.1. Obiective.....	-100-
7.2. Materiale și metode	-100-
7.3. Rezultate	-102-
7.4. Discuții	-104-
7.5. Concluzii.....	-106-
Capitolul 8. Concluzii și contribuții personale	-108-
Bibliografie	-112-
Anexe.....	-139-

Cuprinsul rezumatului

Lucrări științifice publicate	5
Introducere	6
Studiul 1 - Boala cronică de rinichi în România	8
1. Obiective	8
2. Materiale și metode	8
3. Rezultate	10
4. Discuții	24
4.5. Concluzii	28
Studiul 2 - Transplantul renal versus dializa în România	30
1. Obiective	30
2. Materiale și metode	30
3. Rezultate	31
4. Discuții	32
5. Concluzii	35
Studiul 3 - Modalitatea de dializă și supraviețuirea	37
1. Obiective	37
2. Materiale și metode	37
3. Rezultate	38
4. Discuții	44
5. Concluzii	47
Studiul 4 - Evaluarea performanței furnizorilor de servicii de hemodializă	48
1. Obiective	48
2. Materiale și metode	48
3. Rezultate	50
4. Discuții	52
5. Concluzii	55
Concluzii și contribuții personale	56
Bibliografie selectivă	60

Lucrări științifice publicate

Articole

1. Mircescu G, Ștefan G, Gârneață L, Mititiuc I, Siriopol D, Covic A. **Outcomes of dialytic modalities in a large incident registry cohort from Eastern Europe: the Romanian Renal Registry.** Int Urol Nephrol. 2014 Feb; 46(2): 443-51. PMID: 24162889
2. Ștefan G, Garneata L, Tacu D, Bucsa C, Sinescu I, Mircescu G. **Renal Transplantation in Romania: Where Do We Stand?** Maedica (Buchar). 2015 Sep;10(4):304-309. PMID: 28465729
3. Ștefan G, Podgoreanu E, Mircescu G. **Hemodialysis system privatization and patient survival: a report from a large registry Eastern Europe cohort.** Ren Fail. 2015;37(9):1481-5. PMID: 26336979
4. Cepoi V, Ștefan G, Mircescu G. **Chronic kidney disease - A challenge for the health care systems.** Health Systems. 2015;XIX(3): 4-8

Postere

1. Ștefan G, Mircescu G. **Are vintage and patient mobility between centers predictors of survival in hemodialysis patients? A report from the Romanian Renal Registry.** May 2015 Nephrology Dialysis Transplantation 30(suppl_3):iii605-iii606
2. Ștefan G, Mircescu G. **Eight years after dialysis services privatization: what changed? A report from the Romanian Renal Registry.** May 2015 Nephrology Dialysis Transplantation 30(suppl_3):iii604-iii604

Proiecte

Proiect POSDRU/159/1.5/S/133377 (2014-2016) "Program de excelență în cercetare doctorală si postdoctorală multidisciplinară în bolile cronice", Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iasi.
Poziție în cadrul proiectului: membru

Introducere

Boala cronică de rinichi (BCR) este o problemă de sănătate publică prin prevalența mare (între 7 și 17,5% în rapoarte din America, Europa și Asia), prin costul ridicat al tratamentului substitutiv al funcțiilor renale (TSFR) și al comorbidităților - în special al celor cardio-vasculare - precum și din cauza caracterului asimptomatic al BCR până în stadii avansate [1]. Boala cronică de rinichi este un factor de risc important pentru bolile cardio-vasculare, se asociază frecvent cu Diabetul zaharat, iar pacienții pot necesita TSFR. De fapt, riscul complicațiilor cardio-vasculare este mai mare decât cel al inițierii TSFR indiferent de gradul de reducere a funcției renale. Noul sistem de clasificare a BCR are o structură tridimensională care include rata de filtrare glomerulară (RFG), albuminuria și etiologia BCR. Acesta oferă o dimensiune mult mai exactă asupra prognosticului acestor pacienți. Pornind de la noua definiție a BCR ne-am propus să studiem epidemiologia BCR în România de la diagnostic la impactul asupra supraviețuirii.

Comparativ cu media europeană, în România tratamentul prin hemodializă este dominant (80% vs. 51%), iar transplantul renal este utilizat într-o proporție mult mai mică (13% vs. 41%) [2]. Din punct de vedere al supraviețuirii, pacienții transplantați renal au mortalitatea cea mai mică, hemodializa și dializa peritoneală având o supraviețuire similar mai redusă. Costurile economice ale metodelor de tratament substitutiv renal sunt diferite: hemodializa este cea mai costisitoare, urmată de dializa peritoneală și transplantul renal [3]. Alegerea de către pacient între cele două metode de dializă, hemodializă sau dializă peritoneală, pare să fie influențată de preferința medicului nefrolog și de factorii macroeconomici [4]. Există diferențe notabile între țări privind raportul dintre cele două metode de dializă și supraviețuirea pacienților. Mai mult, diferența de supraviețuire între HD și DP este încă un subiect major de dezbateră în nefrologie, deoarece ar putea influența alocarea pacienților la una dintre cele două metode. Studii observaționale care au comparat supraviețuirea pacienților în cele două modalități de dializă au evidențiat un avantaj pentru DP în primii 1-2 ani de tratament; însă, alte studii nu au arătat o diferență semnificativă supraviețuire [5-11]. Un studiu randomizat ar fi modalitatea cea mai bună de comparare a celor două metode, dar tentativa unui astfel de studiu a eșuat din cauza înrolării scăzute și a lipsei de putere statistică [12]. În România, raportarea la Registrul Renal Român (RRR) este obligatorie, iar Registrul monitorizează peste 95% din pacienții aflați în

dializă; acest lucru a permis realizarea unui studiu epidemiologic pentru determinarea impactului metodei de dializă asupra supraviețuirii.

În ceea ce privește transplantul renal, conform RRR, numai 8% din pacienții care au necesitat TSFR au fost transplantați în 2012 [2]. Cum nu toate centrele de transplant raportează la RRR, supraviețuirea acestor pacienți comparativ cu a celor aflați în dializă nu este cunoscută. De aceea, utilizând datele de la unul din cele mai mari centre de transplant din țară am studiat factorii de risc asociați cu mortalitatea pacienților transplantați comparativ cu a celor dializați.

În România, privatizarea sistemului de dializă a început în 2004 cu ajutorul Băncii Mondiale. La acel moment toate serviciile de dializă erau asigurate de sistemul public, în cadrul spitalelor. Numărul de aparate de dializă și de consumabile nu reușea să satisfacă cererea în creștere de TSFR, iar costurile asociate dializei erau diferite în funcție de regiune. După privatizare, s-a constatat o creștere a numărului de centre de dializă, ceea ce a permis accesul la serviciile de dializă a unui număr mai mare de pacienți. Astfel, ratele de incidență și prevalență ale pacienților ce au necesitat TSFR au crescut semnificativ: numărul de pacienți prevalenți a crescut de la 6.034 în 2004 la 10.470 în 2012; rata de creștere a pacienților incidenti în 2011/2006 a fost cea mai mare din Europa (+60%) [2]. România, cu o populație de 20.121.641 și 14.879 pacienți aflați în tratament substitutiv al funcțiilor renale la 31 decembrie 2012, este a șaptea țară ca mărime din Uniunea Europeană. Conform RRR, 88% din pacienții aflați în TSFR erau tratați în centre private de dializă în 2012. Hemodializa este inițiată în spitalele publice (non-profit), după care pacientul este transferat, la alegerea acestuia, într-un centru privat (pentru-profit). Majoritatea centrelor de dializă aparțin unor companii multinaționale; astfel, în 2012 erau patru firme care dețineau 77% din piața de dializă din România [2]. Din moment ce firmele care furnizează servicii de dializă sunt entități de profit, diferențe în practica medicală a acestora pot exista, ceea ce poate influența supraviețuirea pacienților. Astfel, un alt obiectiv important al tezei de față a fost evaluarea impactului pe care firmele de dializă îl au asupra supraviețuirii pacienților hemodializați.

Studiul 1 - Boala cronică de rinichi în România

1. Obiective

1. Prevalența Bolii cronice de rinichi în România;
2. Factorii de risc asociați Bolii cronice de rinichi;
3. Supraviețuirea pacienților cu Boală cronică de rinichi și factorii de prognostic negativ asociați.

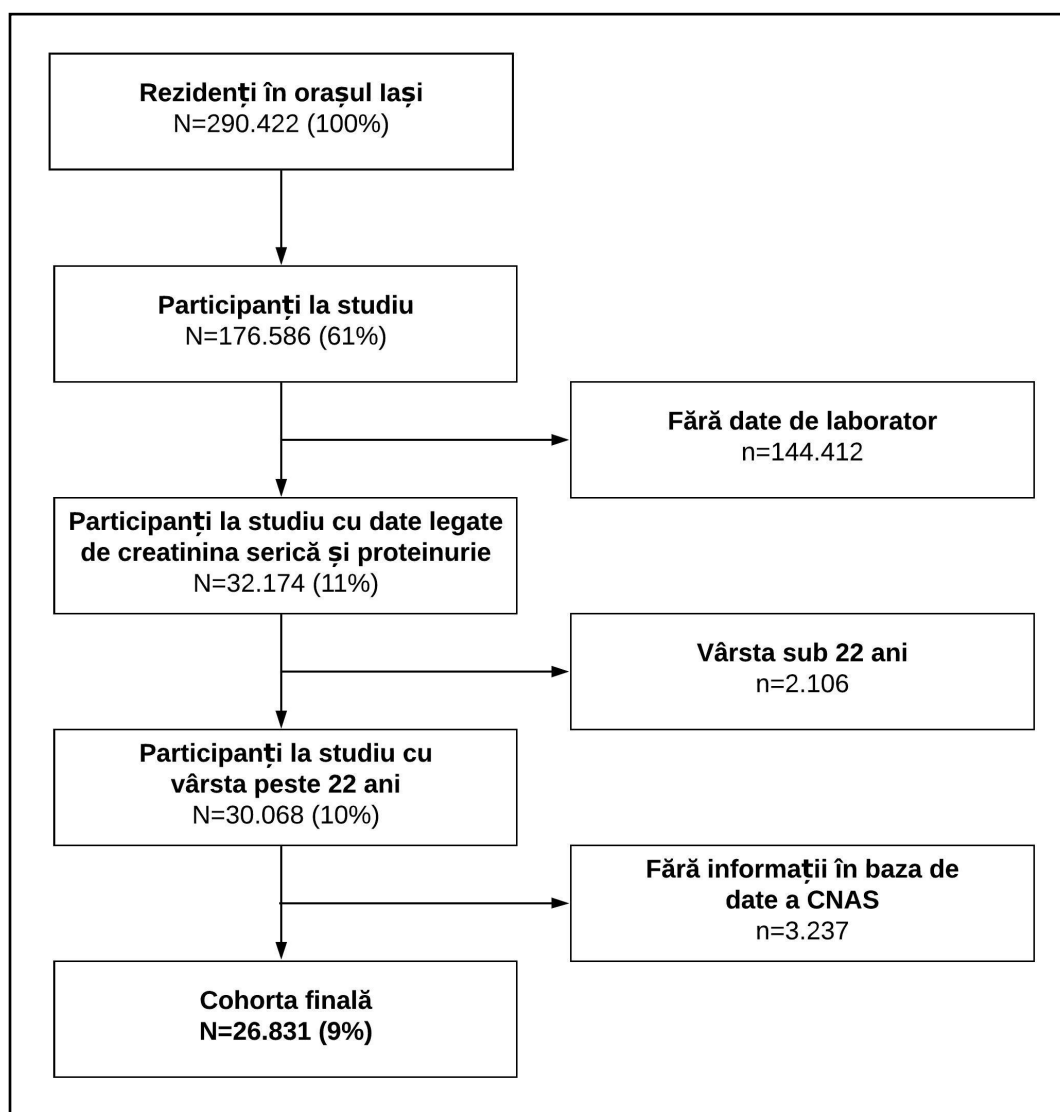
2. Materiale și metode

Studiul de față se bazează pe datele obținute din programul național de evaluare a sănătății (PNES) derulat de către Ministerul Sănătății în perioada 2007-2008. Acest program s-a adresat tuturor cetățenilor din România; medicii de familie au examinat și au solicitat investigații de laborator la toți participanții după un protocol standardizat. Apoi, toate datele au fost centralizate la nivel național și prelucrate statistic pentru determinarea stării de sănătate a populației.

În acest studiu au fost utilizate datele colectate din Iași (290.422 locuitori, al patrulea oraș ca mărime din România). Informații adiționale legate de evoluția pacienților - internări și mortalitate - pe o perioadă de până la cinci ani (2008-2013) au fost obținute de la Casa Națională de Asigurări de Sănătate. Datele legate de inițierea tratamentului substitutiv al funcțiilor renale au fost furnizate de către Registrul Renal Român.

Din cele 176.586 de înregistrări existente au fost selectate numai acelea care aparțineau pacienților cu vârste peste 22 ani și care conțineau toate datele clinice și paraclinice (creatinina serică, proteinurie). Cohorta finală a inclus 26.831 de subiecți (**Figura 1**).

Formularul de examinare clinică a inclus informații legate de antecedentele heredocolaterale și personale patologice (Diabet zaharat, boli cardio-vasculare, boli cu afectare renală), statusul de fumător, greutate, înălțime și starea clinică la momentul luării în evidență. Riscul de evenimente cardio-vasculare fatale a fost evaluat utilizând diagrama SCORE.



Figură 1. Diagrama studiului

Cauzele de internare și de deces au fost grupate în: hipertensiune arterială (I10-I15), cardiovasculare (I120-I199), infecțioase (A00-B99), neoplazice (C00-C96), diabet zaharat (E10-E14) și altele.

Boala cronică de rinichi a fost definită ca RFG estimată $<60\text{mL/min } 1,73\text{m}^2$ sau proteinurie mai mare de A2. Pacienții cu BCR au fost clasificați conform claselor de risc KDIGO.

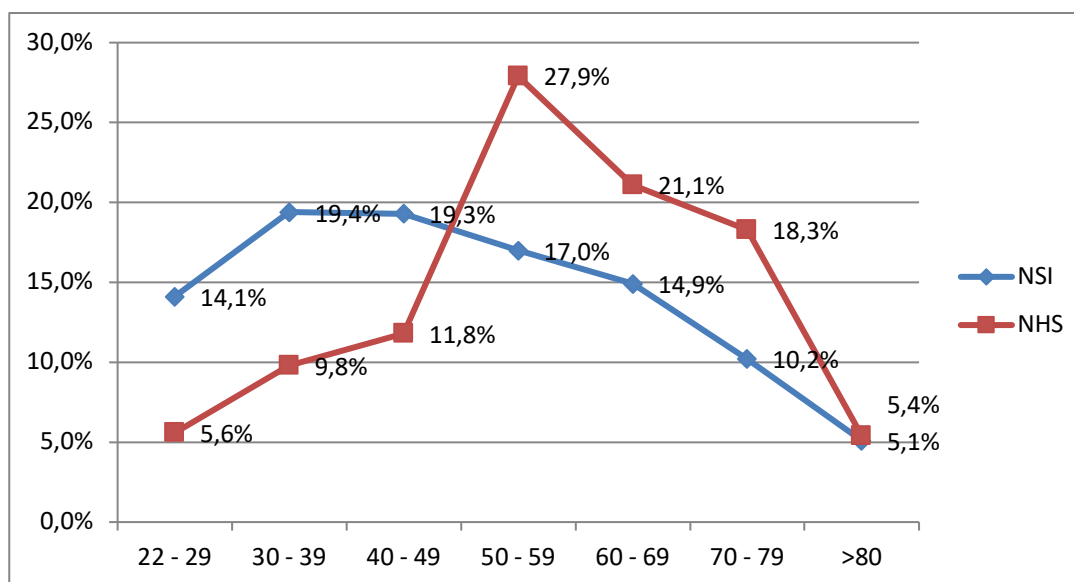
Datele legate de populația generală a României au fost obținute din raportul anual al Institutului Național de Statistică. Prevalența BCR a fost ajustată pentru vârstă, sex și domiciliu conform ultimului recensământ din România (2011).

Analiza statistică a fost efectuată cu SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) și Analyse-it (Analyse-it Software, Ltd., Leeds, UK).

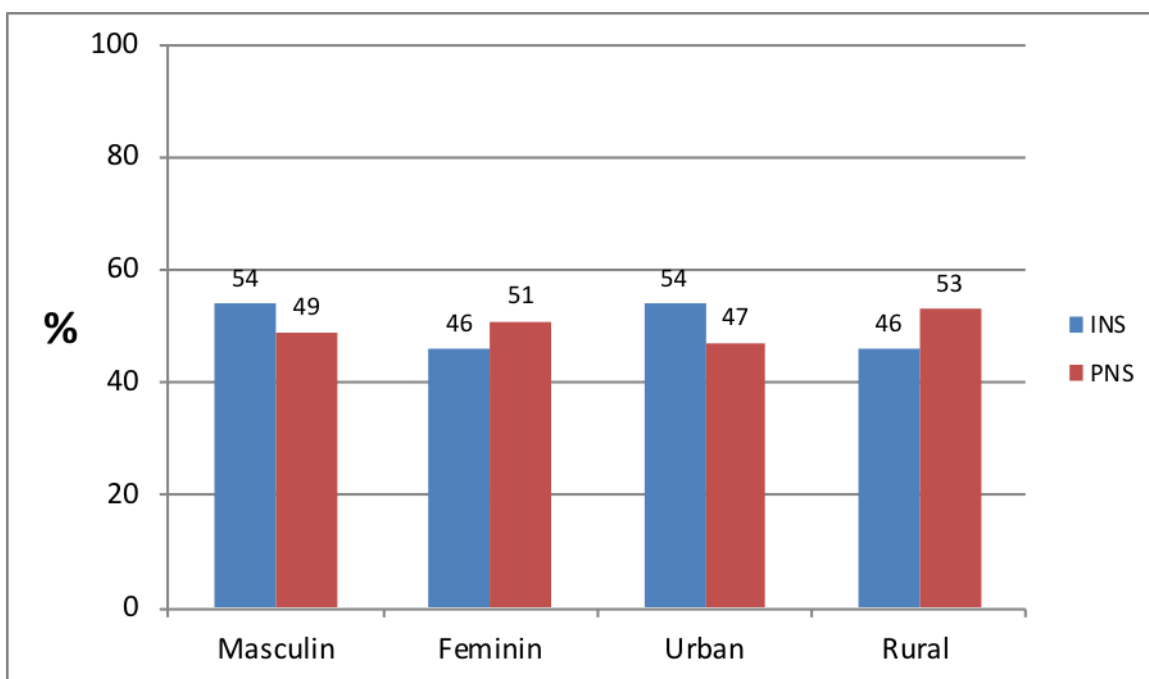
Variabilele discrete au fost prezentate ca procente, iar comparațiile au fost realizate cu testul χ^2 . Variabilele continue au fost prezentate ca medie sau mediană în funcție de distribuție, iar comparațiile au fost efectuate cu testul Student T sau testul Kruskal-Wallis. Pentru analiza de supraviețuire a fost utilizată metoda Kaplan-Meier, iar testul log-rank a fost folosit pentru comparații. Pentru analiza multivariată a fost realizată modelare statistică Cox (Cox proportional hazard model) și regresie logistică binomială. Valoarea lui $p \leq 0,05$ a fost considerată semnificativ statistică.

3. Rezultate

Distribuția subiecților incluși în studiul PNES a fost diferită de cea a populației generale din România. Astfel, participanții la studiu au fost într-o proporție mai mare de sex feminin și au provenit majoritar din mediul rural; grupa de vârstă 22-49 de ani a fost minoritară, iar cea de 50-79 ani majoritară (**Figura 2 și 3**).



Figură 2. Distribuția comparativă pe grupe de vârstă între cohorta studiată (programul național de evaluare a stării de sănătate NHS) și datele institutului național de statistică (INS)



Figură 3. Distribuția comparativă pe sexe și domiciliu între cohorta studiată (programul național de evaluare a stării de sănătate - PNS) și datele institutului național de statistică (INS)

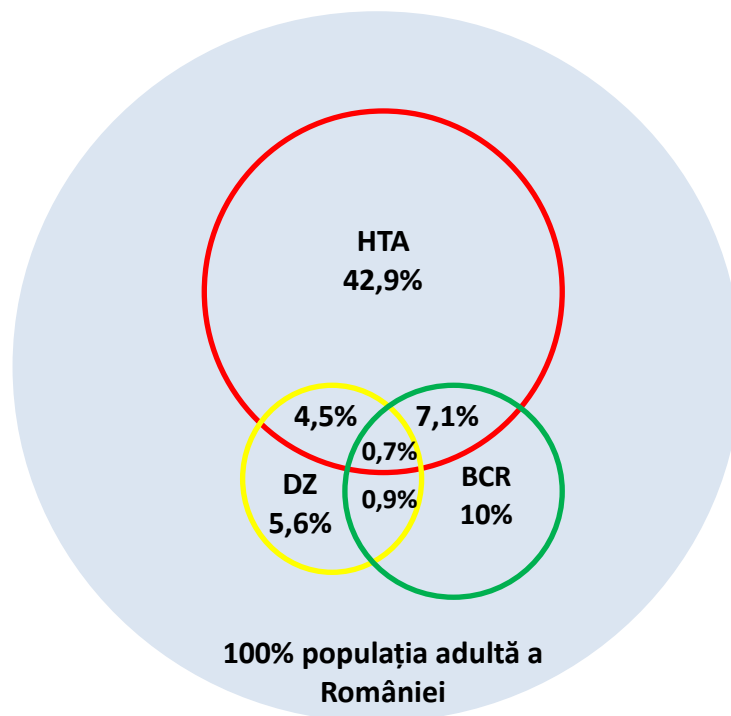
3.1. Prevalența Bolii cronice de rinichi

Media vârstei în populația studiată a fost de 57 ani; 49% au fost de sex masculin. Mediana eRFG a fost de 86 mL/min. Aproape jumătate din subiecți au avut Hipertensiune arterială, numai 7% au avut Diabet zaharat. În ceea ce privește Boala cronică de rinichi, aceasta a fost prezentă la 13,5% dintre subiecți. În grupul pacienților cu BCR, sexul feminin a fost predominant (66% versus 49%). Sexul nu a fost asociat cu niciunul din factorii de risc pentru BCR, dar femeile au fost mai în vârstă decât bărbații (**Tabel I**).

Prevalența ajustată a BCR la populația adultă a României a fost de 10%. HTA a fost prezentă în 42,9% din cazuri, iar DZ în proporție de 5,6%. Raportat la întreaga populație adultă, 7,1% au fost hipertensivi cu BCR și numai 1,6% diabetici cu BCR (**Figura 4**).

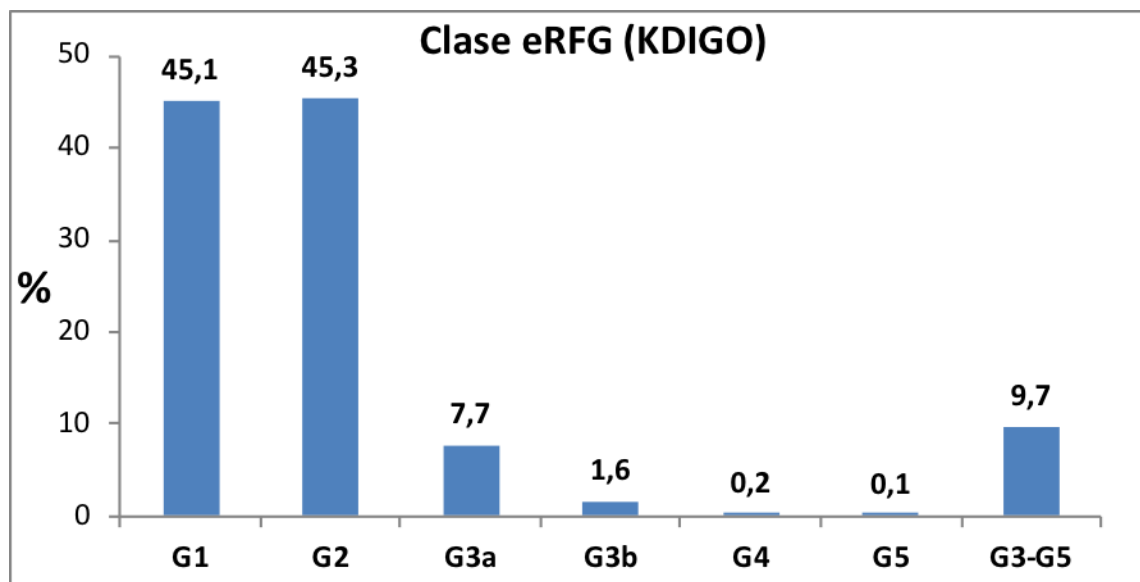
Tabel I. Caracteristicile populației investigate

	Total	BCR(-)	BCR(+)	p
Nr. subiecți	26.831	23.198 (86,5%)	3.633 (13,5%)	-
Vârsta (ani)	57,0±15	55,3±15,1	67,8±12,1	0,05
Vârsta >65 years (%)	32,5%	27,9%	61,5%	<0,001
Sex (masculin; %)	49,1%	51,4%	34,5%	<0,001
Domiciliu (rural; %)	51,9%	51,7%	58,0%	<0,001
Fumători (%)	15,9%	17,2%	7,8%	<0,001
eGFR (mL/min)	86±19	90±16	58±16	0,05
IMC (kg/m²)	27,0±4,7	26,8±4,7	27,8±4,9	0,05
Obezitate (%)	23,2%	22,3%	28,6%	<0,001
Diabet zaharat (%)	7,3%	7,1%	8,3%	0,009
Presiunea arterială sistolică (mmHg)	136±21	135±20	143±21	0,05
Presiunea arterială diastolică (mmHg)	80±13	79±12	84±12	0,05
Hipertensiune arterială (%)	45,8%	51,1%	74,3%	<0,001
Presiunea pulsului (mmHg)	56±14	55±14	59±15	0,05
Boli cardio-vasculare (%)	10,6%	9,1%	20,1%	<0,001
Neoplazii (%)	2,3%	2,2%	2,7%	0,06
Dializa (%)	0,1%	0,1%	0,2%	0,1
Mortalitate (%)	4,9%	4,7%	6,7%	<0,001
Risc SCORE (puncte)	1 [0; 1]	1 [0; 1]	3 [1; 3]	<0,001

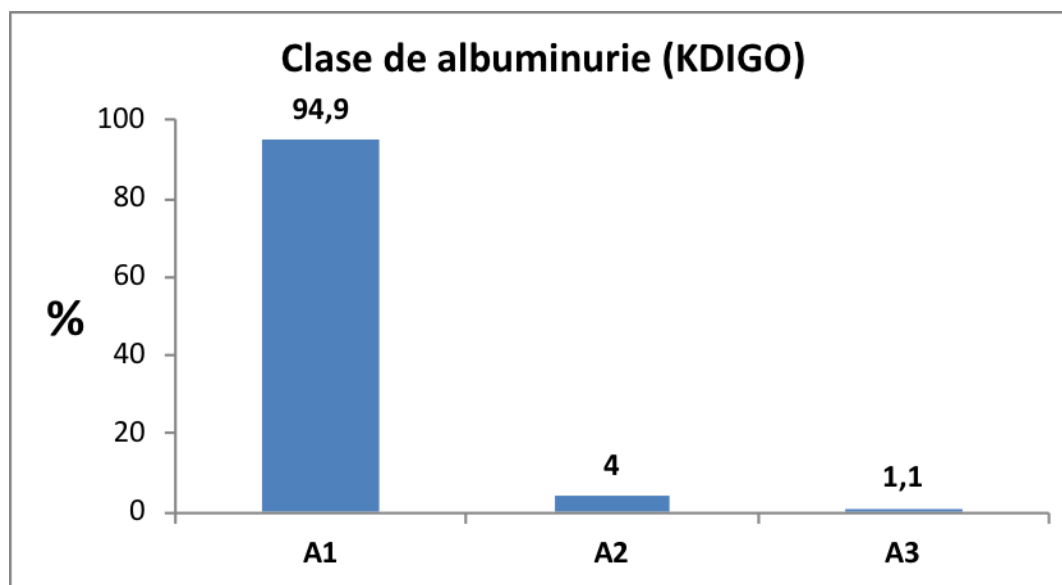


Figură 4. Prevalența ajustată la populația României a Bolii cronice de rinichi (BCR), Hipertensiunii arteriale (HTA), Diabetului zaharat (DZ)

Distribuția claselor de eRFG este prezentată în **Figura 5**; 9,7% au fost în clasele G3-G5 (eRFG<60mL/min). Numai 5,1% au avut proteinurie mai mare de 15mg/g creatinină (**Figura 6**).



Figură 5. Prevalența claselor de BCR în populația studiată conform KDIGO



Figură 6. Prevalența claselor de albuminurie în populația studiată conform KDIGO

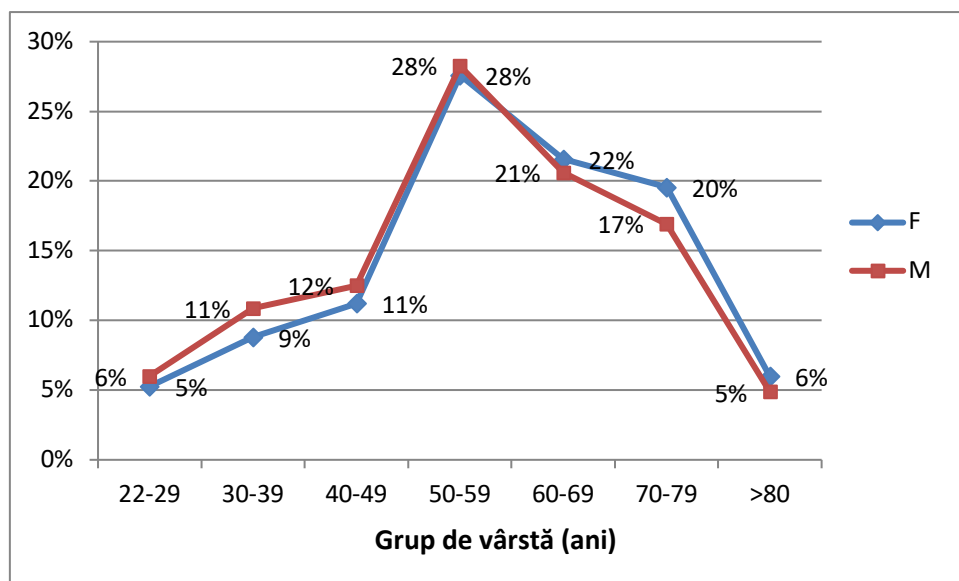
Aproximativ 3,5% dintre pacienții studiați au avut eRFG mai mare de 60mL/min și proteinurie mai mare de 15mg/g creatinină. Un număr estimat de 500.000 de pacienți aparțin claselor de risc moderată și ridicată KDIGO (**Tabel II**).

Tabel II. Prevalența și numărul estimat de pacienți aflați în clasele de BCR în funcție de eRFG și albuminurie în populația studiată; prevalența și numărul estimat de pacienți a categoriilor de risc KDIGO

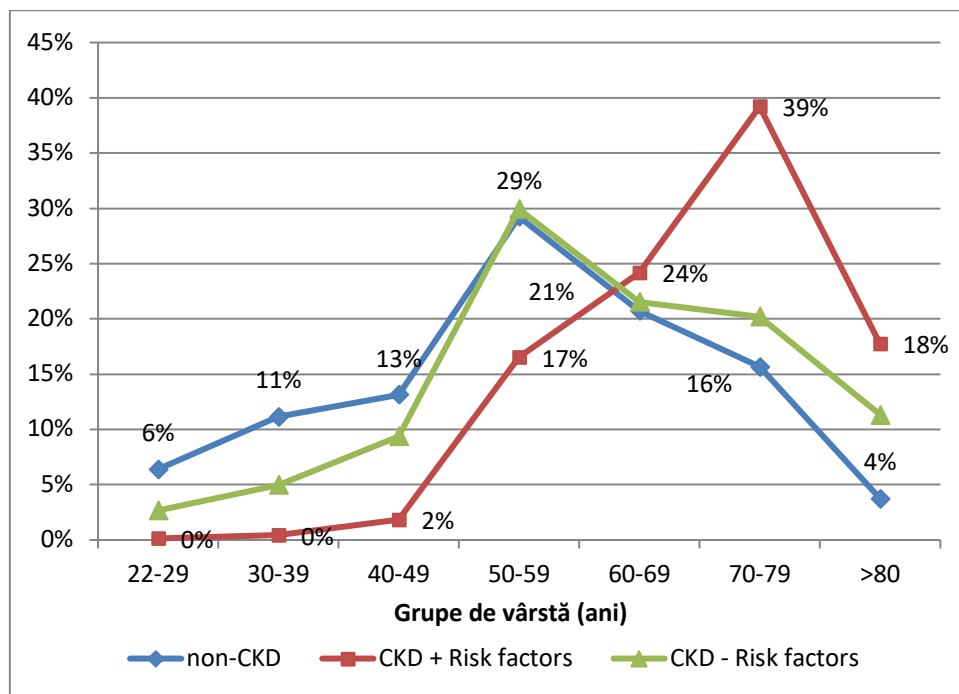
Prevalența	Procent	Număr estimat
Claselor de BCR		
G1+A2-A3	0,7%	101.200
G2+A2-A3	2,8%	404.801
G3a	7,7%	1.113.202
G3b	1,6%	231.315
G4	0,2%	28.914
G5	0,1%	14.457
Categoriilor de risc KDIGO		
Minim	86,9%	12.468.609
Mic	9,2%	1.316.303
Moderat	3%	437.177
Ridicat	0,9%	128.385
BCR Boala cronică de rinichi; KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes		

Pacienții cu BCR au fost mai în vârstă: 66% au avut peste 65 de ani comparativ cu 49% în cazul celor cu funcție renală normală (**Tabel I**). Însă, când factorii de risc pentru BCR au fost analizați împreună cu vârsta, prevalența BCR a crescut cu vârsta numai în cazul pacienților cu peste 70 de ani. Astfel, vârsta înaintată poate fi considerată ca factor de risc pentru BCR numai în cazul subiecților cu comorbidități (**Figura 7 și 8**).

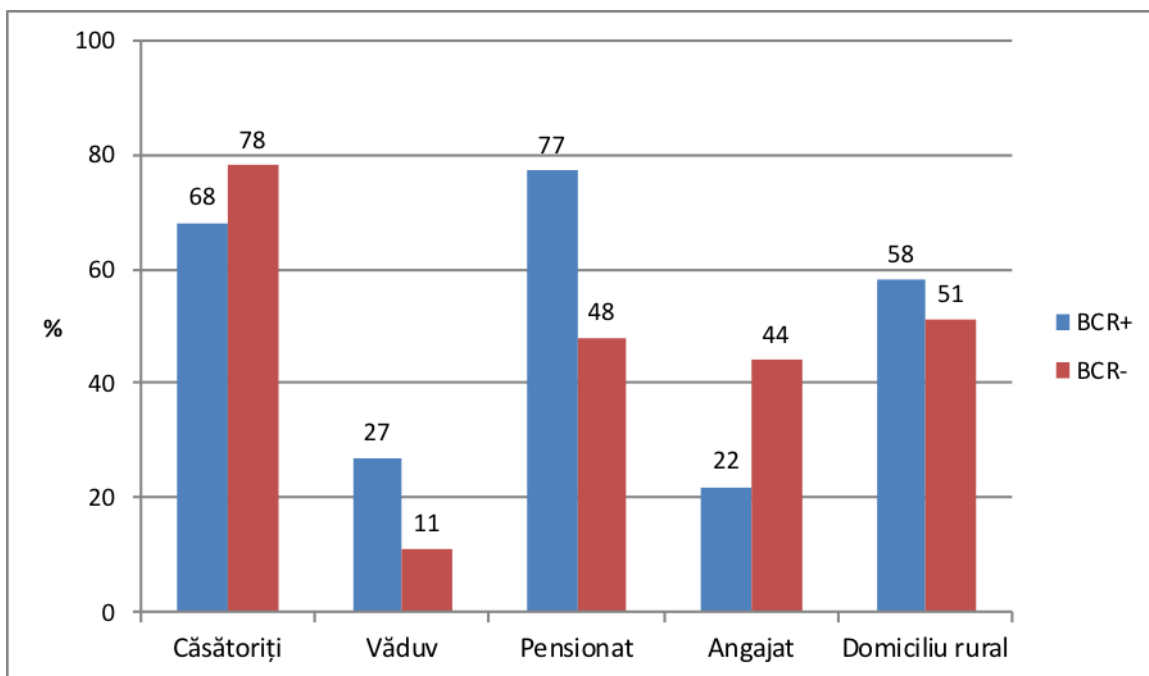
Din punct de vedere social, pacienții cu BCR au un loc de muncă și sunt căsătoriți într-o proporție semnificativ mai mică decât cei cu funcție renală normală (22 versus 44% și 68 versus 78%, respectiv). Mai mult, domiciliul acestora este mai frecvent în mediul rural (**Figura 9**).



Figură 7. Distribuția populației studiate pe grupe de vârstă și sex

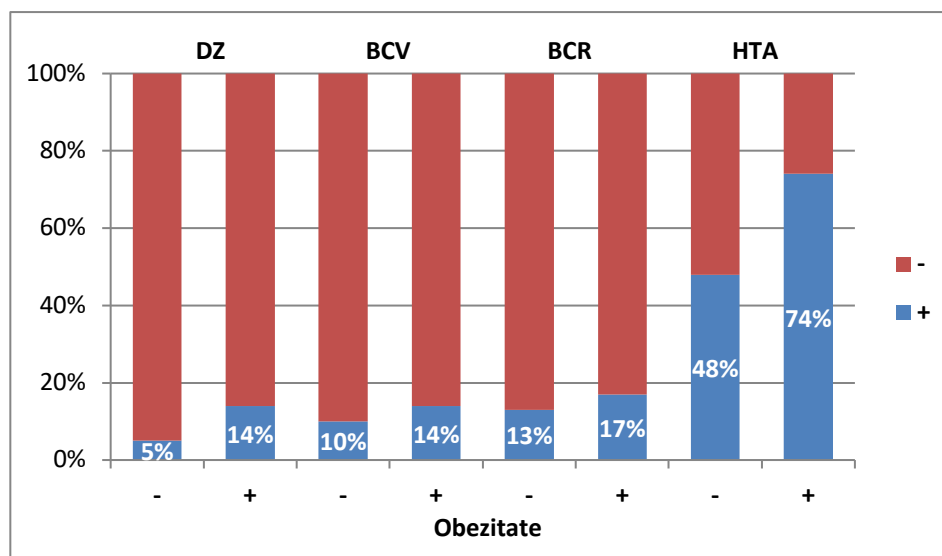


Figură 8. Distribuția populației în funcție de grupe de vârstă și Boală cronică de rinichi (CKD) ± factori de risc



Figură 9. Comparație între pacienții cu Boală cronică de rinichi (BCR+) și cei cu funcție renală normală (BCR-) din punct de vedere al statului social

Pacienții cu BCR au avut IMC mai mare și au fost obezi într-o proporție mai mare; dar, cum asocierea dintre obezitate și factorii de risc pentru BCR a fost de două ori mai mare la pacienții cu BCR decât la cei cu funcție renală normală (OR 2,1 (95% IC 1,8-2,6)), probabilitatea ca obezitatea izolată să reprezinte un factor de risc pentru BCR este mică. Mai mult, în toată populația studiată, obezitatea a fost asociată cu Diabetul zaharat, Hipertensiunea arterială și bolile cardio-vasculare. Riscul pentru DZ, HTA și BCV a fost de 2-3 mai mare la pacienții obezi (2,8 (95%IC 2,6-3); 1,5 (95%IC 1,5-1,6); 1,4 (95%IC 1,4-1,3), respectiv). Astfel, obezitatea pare să fie factor de risc pentru BCR numai atunci când este asociată unei alte comorbidități (**Figura 10**).



Figură 10. Relația dintre prezența obezității și comorbidități (DZ Diabet zharat, BCR boli cardiovasculare, BCR Boala cronică de rinichi, HTA Hipertensiunea arterială)

În toată cohorta, proporția subiecților fumători a fost apropiată de cea din populația generală (17%). Însă, pacienții cu BCR au fost fumători într-o proporție mai mică decât cei cu funcție renală normală.

Tabel III. Factorii de risc asociați Bolii cronice de rinichi (regresie logistică binomială - variabila dependentă prezența BCR)

	B±SE	Exp(B) 95% IC	p
Vârsta	0,06±0,00	1,06 (1,06 - 1,07)	<0,01
Sexul feminin	0,62±0,04	1,87 (1,73 - 2,02)	<0,01
Indicele de masă corporală	0,03±0,00	1,03 (1,02 - 1,04)	<0,01
Diabetul zaharat	0,18±0,07	1,20 (1,04 - 1,37)	0,01
Hipertensiune arterială	0,27±0,05	1,30 (1,19 - 1,43)	<0,01
Boli cardiovasculare	0,38±0,05	1,46 (1,32 - 1,61)	<0,01
Constanta	-7,26±0,18		<0,01
Cox & Snell R Square 0,10; p<0,000; Test Hosmer and Lemeshow p=0,18; Procent de clasificare: 86,6%.			

În analiza de regresie logistică binomială, BCR a fost asociată cu vârsta înaintată, sexul feminin și IMC crescut. De asemenea, Diabetul zaharat (+20%), Hipertensiunea arterială (+30%) și bolile cardiovasculare (+46%) au crescut riscul de BCR (**Tabel III**).

3.2. Mortalitatea

3.2.1. Toată cohorta

În perioada de observație a studiului de cinci ani, 1.324 subiecți au decedat și numai 40 au inițiat tratamentul substitutiv al funcțiilor renale (**Tabel IV**).

Pacienții cu BCR au decedat într-o proporție mai mare decât cei cu funcție renală normală. Mortalitatea nu a fost influențată de clasele de proteinurie, dar a fost mai mare la pacienții din clasele de BCR avansată (**Tabel IV**).

În analiza de regresie Cox, factorii asociați independent cu mortalitatea au fost vârsta înaintată, sexul masculin, Diabetul zaharat, bolile cardio-vasculare, presiunea pulsului crescută (nu Hipertensiunea arterială) și clasele de risc KDIGO. Fiecare decadă peste vârsta de 60 de ani a crescut mortalitatea cu 10%; femeile au avut un risc cu 50% mai mic, în timp ce Diabetul zaharat și bolile cardiovasculare au dublat riscul de deces (**Tabel V**).

Presiunea arterială sistolică și cea diastolică au fost corelate pozitiv, respectiv negativ cu riscul de mortalitate. De asemenea, presiunea pulsului crescută a fost asociată cu o mortalitate ridicată: pentru fiecare creștere cu 1 mmHg peste 57 mmHg riscul de deces a crescut cu 2% (**Tabel V**).

În cazul participanților la studiu fără boli cardiovasculare, domiciliul rural și Diabetul zaharat au crescut riscul de deces de două ori, iar neoplaziile de patru ori. Clasele de risc KDIGO au fost predictorii independenți de mortalitate. Pentru fiecare creștere cu un punct în diagrama SCORE riscul de deces a crescut cu 7% (**Tabel V**).

În toate cele trei modele studiate, clasele de risc KDIGO au fost asociate cu evoluția subiecților. Însă, stratificarea riscului nu a fost ideală deoarece numai clasa de risc foarte ridicată a avut valoare prognostică comparativ cu celelalte clase (**Tabel V**).

Tabel IV. Caracteristicile populației studiate în funcție de evoluție

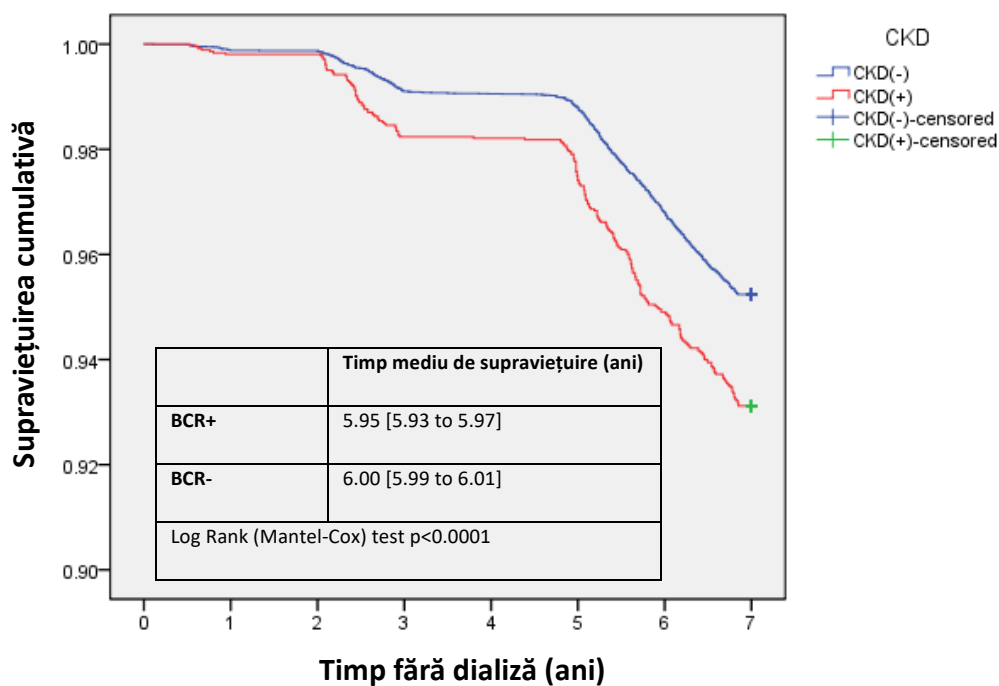
		În viață	Decedați	p
Număr de subiecți		25.507	1.324	
Vârsta (ani)		52±15	70±11	0,01
Vârsta >65 ani (%)		21,6%	68,4%	0,001
Sex (%)	Masculin	52,3%	63,4%	0,001
	Feminin	47,7%	36,6%	
Domiciliu (%)	Rural	55,0%	70,5%	0,001
	Urban	45,0%	29,5%	
Fumători (%)	Nu	80,4%	83,3%	0,08
	Da	19,6%	16,7%	
BCR (%)	Nu	90,9%	88,6%	0,05
	Da	9,1%	11,4%	
Clase de proteinurie (%)	A1 (<30mg/g)	95,5%	95,0%	0,9
	A2 (30-300mg/g)	3,4%	3,9%	
	A3 (>300mg/g)	1,1%	1,1%	
eRFG (mL/min)		90,9±18,4	80,6±17,1	0,05
Clase de eRFG (%)	G1(>90mL/min)	55,1%	32,4%	0,001
	G2(90-60mL/min)	39,3%	54,1%	
	G3a (60-45mL/min)	4,8%	10,2%	
	G3b (45-30mL/min)	0,7%	3,1%	
	G4 (30-15mL/min)	0,1%	0,2%	
	G5 (<15mL/min)	0,03%	0,00%	
Clase de risc BCR (%)	Minim	91,1%	83,7%	0,001
	Mic	6,4%	11,3%	
	Moderat	2,0%	3,4%	
	Ridicat	0,5%	1,6%	
IMC (kg/m²)		26,2±4,4	25,5±4,0	0,05
Obezitate (%)	Nu	81,5%	85,3%	0,02
	Da	17,3%	13,8%	
Diabet zaharat (%)	Nemenționat	96,8%	95,0%	0,01
	Menționat	3,2%	5,0%	
Hipertensiune arterială (%)	Nemenționat	64,8%	47,1%	0,001
	Menționat	35,2%	52,9%	
Presiunea arterială sistolică (mmHg)		130±18	137±20	0,05
Presiunea arterială diastolică (mmHg)		77±12	80±12	0,05
Presiunea pulsului (mmHg)		53±12	74±12	0,05
Boli cardiovasculare (%)	Nemenționate	96,6%	86,2%	0,001
	Menționate	3,4%	13,8%	
Diagrama SCORE la pacienții fără boli cardiovasculare (puncte)		0 [0; 3]	3 [0; 7]	0,05
Neoplazii (%)		98,0%	92,2%	0,0001
		2,0%	7,8%	

Tabel V. Factorii de risc pentru prognostic nefavorabil (modele de regresie Cox)

Model 1	B	SE	Exp(B)	Exp(B) 95%CI		p
Sex masculin	0,64	0,06	1,90	1,70	2,13	<0,001
Domiciliul (rural)	0,80	0,06	2,23	1,98	2,52	<0,001
Clasele de risc KDIGO (vs. Ridicat)						<0,001
• Minim	-0,97	0,18	0,38	0,27	0,54	<0,001
• Mic	-0,90	0,19	0,41	0,28	0,59	<0,001
• Moderat	-0,98	0,22	0,38	0,24	0,58	<0,001
Diabet zaharat	0,74	0,07	2,10	1,83	2,42	<0,001
Neoplazii	1,05	0,11	2,86	2,32	3,52	<0,001
Boli cardiovasculare (absența)	-0,67	0,07	0,51	0,45	0,59	<0,001
Presiunea arterială sistolică	0,02	0,00	1,02	1,02	1,03	<0,001
Presiunea arterială diastolică	-0,02	0,00	0,98	0,97	0,98	<0,001
Model 2*						
Vârsta	0,02	0,00	1,02	1,01	1,02	<0,001
Sex masculin	0,64	0,06	1,90	1,69	2,13	<0,001
Domiciliul (rural)	0,80	0,06	2,23	1,98	2,52	<0,001
Clasele de risc KDIGO (vs. Ridicat)						<0,001
• Minim	-0,97	0,18	0,38	0,27	0,54	<0,001
• Mic	-0,90	0,19	0,41	0,28	0,59	<0,001
• Moderat	-0,98	0,22	0,38	0,24	0,58	<0,001
Diabet zaharat	0,74	0,07	2,10	1,82	2,41	<0,001
Neoplazii	1,05	0,11	2,86	2,33	3,53	<0,001
Boli cardiovasculare (absența)	0,66	0,07	1,94	1,70	2,22	<0,001
Presiunea pulsului	0,02	0,00	1,02	1,02	1,02	<0,001
* Hipertensiunea arterială a fost introdusă ca variabilă nominală în primul pas al regresiei						
Model 3†						
Domiciliul (rural)	0,80	0,09	2,22	1,85	2,66	<0,001
Clasele de risc KDIGO (vs. Ridicat)						0,02
• Minim	-1,10	0,38	0,33	0,16	0,70	<0,001
• Mic	-1,27	0,42	0,28	0,12	0,64	<0,001
• Moderat	-1,27	0,52	0,28	0,10	0,77	0,01
Diabet zaharat	0,85	0,16	2,35	1,71	3,22	<0,001
Neoplazii	1,50	0,17	4,48	3,21	6,26	<0,001
SCORE (puncte)	0,07	0,01	1,07	1,06	1,09	<0,001
†Numai pacienții fără boli cardiovasculare au fost incluși în analiza; Hipertensiunea arterială, vârsta și sexul nu au fost incluse deoarece au fost utilizate pentru calcularea riscului SCORE						

3.2.2. Boala cronică de rinichi

Dintre pacienții cu Boala cronică de rinichi, 244 au decedat (11,4%). Riscul de deces a fost cu 1,62 (95%IC 1,34-2,01) mai mare pentru pacienții cu BCR versus cei cu funcție renală normală. În analiza Kaplan-Meier, pacienții fără BCR au avut un avantaj de supraviețuire semnificativ (**Figura 11**).



Figură 11. Analiza comparativă a supraviețuirii între pacienții cu Boala cronică de rinichi (BCR+) și cei cu funcție renală normală (BCR-); analiza Kaplan-Meier

Pacienții cu BCR care au decedat au fost mai în vârstă, mai frecvent de sex masculin și au avut într-o proporție mai mare domiciliul în mediul urban. Astfel, deși BCR a fost mai frecventă în rândul femeilor și al locuitorilor din mediul rural, riscul de deces a fost mai mare la bărbați și la subiecții din mediul urban. Fumatul nu a influențat supraviețuirea pacienților cu BCR (**Tabel VI**).

RFG estimată a fost mai mică la pacienții care au decedat, dar mortalitatea a fost mai mare în rândul pacienților aflați în grupa de risc ridicată și, în mod surprinzător, la pacienții din grupa de risc minimă. Pacienții cu BCR care au decedat au fost mai frecvent hipertensivi; de asemenea, presiunea arterială diastolică scăzută și presiunea pulsului ridicată au fost asociate cu mortalitatea. Frecvența mai mare a comorbidităților - Diabet zaharat, boli cardiovasculare, neoplazii - a fost observată în grupul pacienților cu BCR care au decedat (**Tabel VI**).

Tabel I. Caracteristicile pacienților cu Boală cronică de rinichi în funcție de evoluție

		În viață	Decedați	p
Număr de subiecți		3389	244	
Vârsta (ani)		68±12	70±10	<0,05
Vârsta >65 ani (%)		60,5%	75,0%	<0,001
Sex (masculin; %)		33,4%	49,2%	<0,001
Domiciliul (rural %)		60,1%	27,9%	<0,001
Fumător (da; %)		7,9%	5,7%	0,2
eRFG (mL/min)		58,4±15,4	49,1±16,9	<0,05
Clase de risc BCR (%)	Minim	0,1%	1,2%	0,001
	Mic	69,4%	64,8%	
	Moderat	24,0%	19,7%	
	Ridicat	6,6%	14,3%	
IMC (kg/m²)		27,8±4,9	27,8±4,7	>0,5
Obezitate (%)		28,8%	25,9%	0,3
Diabet zaharat (%)		6,7%	30,7%	<0,001
Presiunea arterială sistolică (mmHg)		143±21	146±25	<0,05
Presiunea arterială diastolică (mmHg)		85±12	81±14	<0,05
Presiunea pulsului (mmHg)		58±14	65±22	<0,05
Hipertensiune arterială (%)		73,5%	84,8%	<0,001
Boli cardiovasculare (%)		18,6%	39,8%	<0,001
Neoplazii (%)		2,3%	8,2%	<0,001

În analiza de regresie Cox, predictorii independenți ai mortalității au fost vârsta (risc crescut cu 1% pe an), sexul masculin (+32%) și domiciliul urban (risc dublu). Clasa de risc

ridicată KDIGO a fost asociată cu o mortalitate mai mare cu 75% și 88% decât clasele de risc minimă și ușoară, respectiv. Comorbiditățile - Diabet zaharat (risc dublu), bolile cardio-vasculare (+82%) și neoplaziile (+62%) - au fost asociate cu un risc crescut de mortalitate (**Tabel VII**).

Într-un model de regresie Cox aplicat pacienților cu BCR, însă fără boli cardio-vasculare, în care a fost introdus SCORE, iar variabilele care îl compun au fost excluse (vârsta, sexul, HTA, fumatul), punctajul ridicat al SCORE (+8% pentru fiecare punct în plus), clasele de risc KDIGO, Diabetul zaharat (risc crescut de 6 ori) și neoplaziile (risc crescut de 3 ori) au fost asociate independent cu un risc crescut de mortalitate (**Tabel VII**).

Tabel VII. Predictorii de mortalitate la pacienții cu Boală cronică de rinichi (BCR); modele de regresie Cox

Model 1*	B	SE	Exp(B)	95%CI Exp(B)		p
Vârsta (ani)	0,01	0,01	1,01	1,00	1,03	0,05
Sex (masculin)	0,53	0,13	1,70	1,32	2,19	<0,001
Domiciliu (urban)	1,10	0,15	3,02	2,24	4,06	<0,001
Clasele de risc KDIGO (vs. Ridicat)						<0,001
• Minim	0,44	0,61	1,55	0,47	5,14	0,47
• Mic	-1,00	0,19	0,37	0,25	0,54	<0,001
• Moderat	-1,06	0,23	0,35	0,22	0,54	<0,001
Diabet zaharat	1,15	0,15	3,15	2,36	4,20	<0,001
Presiunea pulsului	0,02	0,00	1,02	1,01	1,03	<0,001
Boli cardiovasculare	0,60	0,14	1,82	1,39	2,39	<0,001
Neoplazii	0,95	0,24	2,58	1,62	4,09	<0,001
*Hipertensiunea arterială a fost exclusă în ultimul pas al regresiei						
Model 2†						
Domiciliu (urban)	1,07	0,27	2,91	1,72	4,93	<0,01
Clasele de risc KDIGO (vs. Ridicat)						<0,01
• Minim	0,92	1,07	2,52	0,31	20,36	0,39
• Mic	-1,30	0,38	0,27	0,13	0,58	<0,01
• Moderat	-1,18	0,44	0,31	0,13	0,73	0,01
Diabet zaharat	1,81	0,33	6,09	3,18	11,64	<0,01
Neoplazii	1,26	0,40	3,52	1,59	7,78	<0,01
SCORE (puncte)	0,08	0,02	1,08	1,04	1,13	<0,01
† variabilele legate de diagrama SCORE - vârsta, sexul, presiunea arterială, fumatul - nu au fost incluse în acest model						

4. Discuții

Prin acest studiu ne-am propus determinarea prevalenței Bolii cronice de rinichi în România și a factorilor de risc asociați. Valoarea acestui studiu este mare ținând cont că numai o minoritate din țările europene au date legate de epidemiologia BCR. Astfel, BCR are o prevalență ajustată la populația României de 10%, iar numărul estimat de adulți cu BCR este de aproximativ 1.900.000. De asemenea, pacienții cu BCR suferă mai frecvent de Diabet zaharat, Hipertensiune arterială, boli cardio-vasculare; iar mortalitatea este de două ori mai mare la acești pacienți.

Prevalența ajustată a BCR de 10% în populația studiată plasează România între țările cu prevalență mare a BCR. Din acest punct de vedere, prevalența BCR găsită în studiul nostru este similară cu cea din SUA raportată de studiul NHANES IV (1999-2004) de 13,1% [13]. *Cepoi et al* pe o cohorte de 60.969 subiecți din județul Iași, date obținute tot prin programul național de evaluare a sănătății 2007-2008, au găsit o prevalență a BCR de 6,69%; dar, prevalența BCR nu a fost ajustată la populația României ceea ce ar explica prevalența mai mică raportată de aceștia [14]. Studiul PREDATORR, cel mai recent studiu care a determinat prevalența BCR în România într-o populație reprezentativă între 2012-2014, a raportat o prevalență ajustată în funcție de vârstă și sex a BCR de 6,74% [15].

Prin extrapolare la întreaga populație adultă a României, aproximativ 1.900.000 de persoane sunt afectate de BCR, dintre care 275.000 se află în stadiile 3b-5 și necesită îngrijire nefrologică. În ceea ce privește stratificarea pe categorii de risc a BCR, aproximativ 500.000 de persoane ar fi încadrate în clasele de risc moderată și ridicată. Cu un număr de 320 medici nefrologi specialiști, România ocupă una dintre ultimele poziții între țările europene. Astfel, gradul de încărcare per medic nefrolog este mare, de aproximativ 1.600 de pacienți. O soluție ar fi îngrijirea multidisciplinară a pacienților cu BCR în clinici speciale care să poată aborda comorbiditățile, modificările stilului de viață și educația acestor pacienți. Numeroase studii au arătat beneficiile îngrijirii multidisciplinare a pacienților cu BCR: rata mai mică de spitalizare, acces vascular optim pentru hemodializă (fistula arterio-venoasă) mai frecvent, inițierea programată a TSFR, complianța bună la tratamentul anemiei și tulburărilor de metabolism mineral și osos, și, nu în ultimul rând, de supraviețuire [16-20].

Pacienții cu BCR au fost semnificativ mai în vârstă decât cei cu funcție renală normală, ceea ce era de așteptat având în vedere că vârsta este un factor de risc pentru BCR [21]. Dar,

când factorii de risc pentru BCR au fost analizați împreună cu vârsta, prevalența BCR a crescut cu vârsta numai în cazul pacienților peste 70 de ani. Astfel, vârsta înaintată poate fi considerată ca factor de risc pentru BCR numai în cazul subiecților cu comorbidități.

Boala cronică de rinchi a fost mai frecventă la femei, însă riscul de deces a fost mai mare la pacienții de sex masculin cu BCR. Predominanța sexului feminin în rândul pacienților cu BCR a mai fost raportată și în alte studii din Europa: Anglia, Irlanda, Norvegia [22-24]. Însă, pacienții de sex masculin cu BCR necesită mai frecvent tratament substitutiv al funcțiilor renale. Această diferență între sexe ar putea fi din cauza estimării RFG. RFG estimată este fiziologic mai mică la femei, ceea ce determină supraestimarea BCR la acest grup [23].

Statutul socio-economic scăzut este asociat unui risc crescut de BCR în studii din SUA și Europa [25-30]. Diferențele socio-economice de ordin demografic (vârsta, sex, distribuție rasială), clinic (HTA, DZ) de stil de viață (dietă, obezitate, fumat, alcool) și cele legate de accesul la sistemul de sănătate sunt cauzele acestei asocieri [30]. Astfel, statutul socio-economic nu influențează direct funcția renală, însă crește expunerea la factorii de risc pentru BCR. În contextul prevalenței ridicate a BCR și a costurilor asociate crescute, depistarea și prevenția BCR necesită determinarea categoriilor sociale expuse la risc. Astfel, deși riscul pentru BCR a fost mai mare în rândul pacienților de sex feminin din mediul rural, riscul de mortalitate pentru pacienții cu BCR stabilită a fost mai ridicat la cei de sex masculin și cu domiciliu urban. Ceea ce sugerează două grupuri sociale vulnerabile distincte care necesită programe de prevenție adecvate.

Obezitatea este factor de risc pentru numeroase afecțiuni: Sindrom coronarian acut, Accident vascular cerebral, Diabet zaharat tip 2, Boala cronică de rinichi, reducerea calității vieții și mortalitate prematură [31]. Deși există dovezi epidemiologice că obezitatea reprezintă un factor de risc pentru BCR și pentru progresia acesteia, mecanismele responsabile de afectarea renală în obezitate sunt puțin cunoscute. Mai mult, asocierea dintre obezitate și BCR trebuie interpretată cu prudență din cauza asocierii frecvente cu HTA și cu DZ [32]. În populația studiată, pacienții cu BCR au avut IMC mai mare și au fost obezi într-o proporție semnificativ mai mare. Mai mult, în modelul de regresie logistică binomială BCR a fost asociată cu IMC crescut independent de DZ, HTA și boli cardiovasculare. Însă, riscul pentru DZ, HTA și BCR a fost de 2-3 mai mare la pacienții obezi. Ceea ce sugerează că obezitatea pare să acționeze ca factor de risc pentru BCR mai curând prin favorizarea altor comorbidități.

Boala cronică de rinichi și bolile cardiovasculare au în comun numeroși factori de risc tradiționali și non-tradiționali: HTA, hiperhidratarea, anemia, tulburările echilibrului acido-bazic și electrolitic, dislipidemia, inflamația, stresul oxidativ, status-ul protrombotic [33-35]. De asemenea, este recunoscută și relația inversă: bolile cardio-vasculare reprezintă un factor de risc pentru progresia BCR [36-38]. Lucru care a fost evident și în populația noastră, pacienții cu BCR au avut mai frecvent boli cardio-vasculare; de asemenea, bolile cardio-vasculare au crescut riscul de BCR cu 46%.

În populația studiată, pacienții cu BCR au avut mai frecvent HTA, iar în modelul de regresie logistică binomială HTA a crescut riscul de BCR cu 30%. În analiza de regresie Cox efectuată pe toată populația, presiunea pulsului crescută a fost asociată semnificativ cu mortalitatea, pe când HTA a fost eliminată. Mai mult, pentru fiecare creștere cu 1 mmHg peste 57 mmHg a presiunii pulsului riscul de deces a crescut cu 2%. Aceeași relație dintre presiunea pulsului ridicată și mortalitate s-a menținut și în cazul analizei efectuate numai la pacienții cu BCR. *Arulkumaran et al* au analizat relația dintre progresia BCR și presiunea pulsului pe o cohortă de 329 pacienți cu BCR stadiile 2-4 și au raportat presiunea pulsului mai mare de 65mmHg ca fiind asociată cu declinul funcției renale [39]. Presiunea pulsului ridicată ar putea fi una din explicațiile pentru morbiditatea și mortalitatea de cauza cardio-vasculară crescută din BCR. Astfel, creșterea presiunii arteriale sistolice determină creșterea postsarcinii cardiace, ceea ce conduce la remodelare cardiacă, iar presiunea arterială diastolică scăzută determină scăderea perfuziei coronariene [40]. În studiul PREDATORR prevalența HTA în România a fost de 52,4% (95%IC 50,2-54,6) [15]. Însă, în mod surprinzător, HTA nu a fost un predictor pentru BCR. Autorii explică acest rezultat prin numărul mare de pacienți cu HTA controlată incluși în studiu; deși, în analiza univariată pacienții cu BCR au presiunea arterială sistolică semnificativ mai mare decât cei cu funcție renală normală. Mai mult, modelul de regresie logistică pare să fie supus unui risc crescut de colinearitate din moment ce HTA și sindromul metabolic au fost incluse ca variabile independente [15].

Diabetul zaharat avea o prevalență de 9,5% în SUA (2012) și de 6,8% în țările europene (2013), cu tendință la creștere. În România, prevalența DZ era de 11,6% în 2014 conform studiului PREDATORR [15, 41, 42]. Astfel, prevalența ajustată la populația României a DZ de 5,6% găsită în studiul nostru indică o dublare a prevalenței DZ în 6 ani.

În studii epidemiologice transversale, boala cronică de rinichi diabetică (BRD) diagnosticată prin albuminurie și/sau reducerea RFG a fost de aproximativ 35% în SUA și de 49% într-o cohortă mare internațională de pacienți cu Diabet zaharat tip 2 [43, 44]. Deci, aproximativ 40%-50% dintre diabetici pot dezvolta Boala cronică de rinichi diabetică. În studiul nostru, Diabetul zaharat a crescut riscul de BCR cu 20%. Mai mult, DZ a dublat riscul de mortalitate la pacienții cu BCR.

Rata ajustată de mortalitate pentru întreaga cohortă a fost apropiată de cea raportată de Institutul Național de Statistică ($8,4 \pm 1,3$ vs. $11,6$ decese/1000 locuitori), iar proporția ajustată de pacienți care au inițiat tratamentul substitutiv al funcțiilor renale a fost asemănătoare cu cea raportată de Registrul Renal Român ($0,3$ vs. $0,3/1000$ pacienți-ani). Din cauza numărului mic de pacienți care au inițiat TSFR, numai factorii asociați cu mortalitatea au fost studiați. Astfel, pacienții cu BCR au decedat într-o proporție mai mare decât cei cu funcție renală normală. Reducerea eRFG și proteinuria sunt asociate unui prognostic nefavorabil. Însă, în studiul nostru mortalitatea nu a fost influențată de clasele de proteinurie, dar a fost mai mare la pacienții din clasele de BCR avansată. BCR crește riscul de mortalitate prin mai multe mecanisme. În primul rând, BCR este asociată altor factori de risc cardio-vasculari precum dislipidemia, Hipertensiunea arterială, fumatul, Diabetul zaharat; factori care sunt cunoscuți că influențează prognosticul vital în populația generală [33, 45-47]. În al doilea rând, pacienții care suferă de BCR și au și o altă patologie primesc tratamentul specific patologiei respective mai rar; de asemenea, terapiile eficiente în anumite boli pot să fie toxice în cazul pacienților cu BCR (majoritatea studiilor exclud pacienții cu afectare renală) [48-50]. În al treilea rând, BCR este asociată aterosclerozei sistemice care nu este încă evidentă clinic; mai mult, acești pacienți au un sindrom biologic inflamator important - factor de risc pentru evenimentele cardio-vasculare [51-54].

Limitele studiului au fost următoarele:

- studiul a fost efectuat pe subiecții proveniți din orașul Iași și din zonele limitrofe, ceea ce limitează gradul de reprezentativitate pentru populația României, cu toate că se adresează celei mai mari cohorte investigate până acum în acest scop;
- populația studiată a suferit un grad de selecție deoarece nu tuturor participanților la Progamul național de evaluare a sănătății le-a fost recoltată creatinina serică, ci numai acelor suspectați a fi la risc pentru BCR de către medicul de familie;

- pacienții cunoscuți cu o boală cronică (inclusiv BCR, Diabet zaharat, boli cardio-vasculare) nu au fost incluși în program dacă au fost examinați cu trei luni înainte de inițierea studiului;
- creatinina serică nu a fost determinată în același laborator pentru toți participanții, deci pot exista diferențe legate de măsurare;
- numai o singură valoare a creatininei serice și a proteinuriei a fost disponibilă pentru fiecare pacient; din moment ce pentru diagnosticul BCR este necesară prezența disfuncției renale pentru cel puțin trei luni, este posibil ca în anumite cazuri Injuria acută a rinichiului sau proteinuria tranzitorie să fi fost clasificate eronat ca BCR.

4.5. Concluzii

1. Boala cronică de rinichi este o problemă de sănătate publică în România prin prevalența ridicată de 10%, printre cele mai mari din Europa; numărul estimat de pacienți adulți cu BCR a fost de 1.900.000;
2. Aproximativ 500.000 de pacienți cu BCR sunt încadrați în clasele de risc moderată și ridicată, ceea ce înseamnă că gradul de încărcare per medic nefrolog este mare, de 1.600 pacienți cu BCR;
3. Pacienții cu BCR suferă mai frecvent de Diabet zaharat, Hipertensiune arterială, boli cardio-vasculare; iar mortalitatea este de două ori mai mare la acești pacienți, ceea ce indică necesitatea îngrijirii multidisciplinare a pacienților cu BCR;
4. Riscul pentru BCR a fost mai mare în rândul pacienților de sex feminin din mediul rural, dar riscul de mortalitate pentru pacienții cu BCR a fost mai ridicat la cei de sex masculin și din mediul urban, ceea ce indică existența a două grupuri sociale vulnerabile distincte care necesită programe de prevenție adaptate;
5. Obezitatea pare să fie factor de risc indirect pentru BCR prin comorbiditățile pe care le favorizează: Diabet zaharat, Hipertensiune arterială, boli cardiovasculare;
6. Hipertensiunea arterială a crescut riscul de BCR cu 30%; dar, presiunea pulsului a fost un predictor de mortalitate mai bun decât HTA, atât în populația generală cât și la pacienții cu BCR; pentru fiecare creștere cu 1 mmHg peste 57 mmHg a presiunii pulsului riscul de deces a crescut cu 2%;

7. Diabetul zaharat a avut o prevalență de 5,6% în studiul nostru, luând în considerare prevalența de 11,6% a DZ raportată de studiul PREDATORR (2014) se constată o dublare a prevalenței DZ în 6 ani;
8. Riscul de deces a fost de 1,6 ori mai mare la pacienții cu BCR decât la cei cu funcție renală normală. Clasele de risc KDIGO au fost asociate cu evoluția subiecților, însă, stratificarea riscului nu a fost ideală deoarece numai clasa de risc foarte ridicată a avut valoare prognostică comparativ cu celelalte clase.

Studiul 2 - Transplantul renal versus dializa în Româniaⁱ

1. Obiective

1. Epidemiologia transplantului renal în România;
2. Supraviețuirea pacienților transplantați renal și factorii de prognostic negativ asociați;
3. Transplantul renal comparativ cu dializa din punct de vedere al supraviețuirii pacienților.

2. Materiale și metode

A fost examinată retrospectiv supraviețuirea pacienților dializați incidenți înregistrați în baza de date a RRR și a celor transplantați la Spitalul Clinic Fundeni în perioada 1 ianuarie 2008 - 31 decembrie 2011 [55]. Pacienții au fost împărțiți după modalitatea de TSFR în ziua 90 de terapie: TR, HD sau DP. Au fost excluși din analiză pacienții cu vârsta sub 18 ani, cei care au prezentat recuperarea funcției renale sau au fost pierduți din evidență în primele 90 de zile.

Datele disponibile pentru analiză au fost: vârsta, sexul, boala renală primară, data primului TSFR, istoricul TSFR, data și cauza decesului. Modalitățile de TSFR au fost clasificate astfel: HD (hemodializa la domiciliu, hemodializa sau hemodiafiltrare în centru), DP (dializa peritoneală continuă ambulatorie, dializa peritoneală automată) și TR (transplant renal preemptiv și non-preemptiv). Boala renală primară a fost clasificată în șase categorii: Nefropatii glomerulare, Boala de rinichi diabetică, Nefropatii tubulo-interstițiale, Nefropatii vasculare, Nefropatii ereditare și altele/nedeterminate.

Variabilele continue au fost prezentate ca medie sau mediană și interval de încredere de 95% (95% IC), iar cele discrete ca procente. Comparațiile dintre grupuri au fost efectuate cu testul Student T sau testul Kruskal-Wallis în funcție de distribuție. Analiza statistică a fost efectuată utilizând conceptul "intention to treat" (intenție de tratament) - schimburile dintre metodele de TSFR fiind cenzurate.

Analiza de supraviețuire a fost efectuată cu metoda Kaplan-Meier, iar testul log-rank a fost utilizat pentru comparații. Analiza multivariată a fost realizată cu ajutorul modelului Cox

ⁱ Capitol publicat: Ștefan G, Garneata L, Tacu D, Bucsa C, Sinescu I, Mircescu G. **Renal Transplantation in Romania: Where Do We Stand?** Maedica (Buchar). 2015 Sep;10(4):304-309. PMID: 28465729

(Cox proportional hazard model). Valoarea lui $p \leq 0,05$ a fost considerată semnificativ statistică. Analiza statistică a fost efectuată cu SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) și Analyse-it (Analyse-it Software, Ltd., Leeds, UK).

3. Rezultate

În total, 9540 pacienți au început TSFR și au îndeplinit criteriile studiului. Mediana vârstei pentru întreaga populație a fost de 60,3 (95% IC, 60,0-60,6) ani, iar 57% au fost de sex masculin. Principalele boli renale primare în ordinea frecvenței au fost: Nefropatiile glomerulare (17%), Boala de rinichi diabetică (14%) și Nefropatiile tubulo-interstițiale (12%). Diagnosticul primar nu a fost cunoscut la 44% dintre pacienții studiați (**Tabel VIII**).

Din totalul de pacienți incluși în studiu, 8050 (84%) au fost incidenți în HD, 1000 (10%) în DP și 490 (6%) în TR. Majoritatea transplanturilor renale a fost de tip non-preemptiv (81%), cu mediana timpului petrecut în dializă de 15,5 (95% IC, 12-18) luni; în 64% din cazuri grefa a provenit de la un donator în viață. Comparativ cu pacienții dializați, cei TR au fost semnificativ mai tineri, mai frecvent de sex masculin și au avut o Nefropatie glomerulară mai des ca boală renală primară și mai rar Boală cronică de rinichi diabetică sau nefropatii vasculare (**Tabel VIII**).

Tabel IIII. Caracteristicile pacienților studiați

	Total	TR	HD	DP	<i>p</i>
Număr pacienți	9540	490	8050	1000	
Vârsta (ani)	60,3 [60,0-60,6]	40 [38-41]	61,2 [60,8-61,6]	60,7 [59,5-61,5]	<0,001
Sex masculin (%)	57	64	58	51	<0,001
Boala renală primară (%)					<0,001
Nefropatii glomerulare	17	42	16	16	
Nefropatii tubulo-interstițiale	12	9	12	13	
Nefropatii ereditare	6	6	6	5	
Boală renală diabetică	14	7	14	17	
Nefropatii vasculare	7	1	7	12	
Necunoscute	44	35	45	37	
Cauze deces					<0,001
Număr	2298	12	2022	264	
Cardio-vasculare (%)	48	17	48	47	
Neoplazii (%)	3	41	3	2	
Boli infecțioase (%)	3	34	3	2	
Gastrointestinale (%)	2	-	2	1	
Altele/necunoscute (%)	44	8	44	48	

Numărul total de decese pe perioada studiului a fost de 2.298. Cauzele principale de mortalitate au fost cele cardio-vasculare la pacienții dializați, în timp ce la TR au dominat bolile neoplazice și infecțioase (**Tabel VIII**). Timpul mediu de supraviețuire pentru întreaga cohortă a fost de 46,21 (95%IC, 45,76-46,67) luni. Șansele cumulative de supraviețuire la 12, 24, 36 și 48 de luni au fost respectiv de 83,5%, 78,2%, 74,2% și 72,3%. Pacienții transplantați renal au avut supraviețuirea medie mai mare (57,68 (95%IC, 56,95-58,42) luni) decât a celor aflați în HD (45,55 (95%IC 45,04-46,06) luni) și DP (46,33 (95%IC, 45,01-47,65) luni). Nu a fost observată o diferență de supraviețuire între HD și DP ($p=0,63$). Într-un model de analiză multivariată de tip Cox, vârsta înaintată la momentul inițierii TSFR, HD și DP ca metode de TSFR și Boala cronică de rinichi diabetică au fost asociate cu mortalitatea (**Tabel IX**).

Tabel IIIX. Predictorii de mortalitate la pacienții aflați în tratament substitutiv al funcțiilor renale (analiză multivariată prin model Cox)

	HR	<i>p</i>
Vârsta la momentul inițierii TSR	1,031 [1,028-1,035]	<0,001
Sexul masculin versus feminin	1,056 [0,972-1,148]	0,1
TSFR versus Transplant renal		
Hemodializa	5,609 [3,165-9,941]	<0,001
Dializa peritoneală	5,629 [3,142-10,086]	<0,001
Boala renală primară versus Boala de rinichi diabetică		
Nefropatii glomerulare	0,602 [0,512-0,708]	<0,001
Nefropatii ereditare	0,497 [0,390-0,633]	<0,001
Nefropatii tubulo-interstițiale	0,759 [0,650-0,885]	<0,001
Nefropatii reno-vasculare	0,799 [0,671-0,952]	0,01
Necunoscute	0,903 [0,804-1,015]	0,08

4. Discuții

În contrast cu programul național de dializă, cel de transplant renal a avut o contribuție marginală la progresul tratamentului substitutiv renal în România. Deși în creștere de la 2% în 2007 la aproximativ 8% în 2012, numărul pacienților care au beneficiat de transplant renal este alarmant de mic în comparație cu media Uniunii Europene [56]. Însă, aceste date sunt bazate pe estimări realizate de Registrul Renal Român utilizând date de la unul din cele mai mari centre naționale de transplant renal și pe raportările TR non-preemptive de la centrele de dializă.

Prezentul studiu este primul care oferă informații reprezentative legate de supraviețuirea pacienților transplantați renal.

Raportul Registrului European din 2012 evidențiază o diferență drastică între media TR din UE pentru grupa de vârstă 65-74 ani și România – 41% versus 1% [57]. Situația este și mai dramatică pentru grupa de vârstă >75 ani – 14% UE versus niciun pacient raportat în România [57]. Rezultatele noastre confirmă aceste raportări, pacienții TR au fost semnificativ mai tineri decât cei dializați și numai 0,6% au avut vârsta peste 65 ani. Următoarele măsuri ar putea crește numărul de TR în rândul seniorilor: implementarea criteriilor extinse de donare (vârsta donatorului >60 de ani sau 50-59 ani cu două din următoarele: Hipertensiune arterială, creatinina serică terminală >1,5 mg/dL, deces prin Accident vascular cerebral), aderarea la Programul European de Transplant pentru Seniori (Eurotransplant Seniors Program - ESP) – care alocă grefele de la donatori >65 ani pacienților de vârstă similară numai după grupul sangvin și timpul de așteptare [58, 59]. ESP pare să fie un program eficient de alocare a grefelor deoarece supraviețuirea grefelor și a pacienților nu a fost afectată atunci când a fost comparată cu metoda standard de alocare [60].

Nefropatiile glomerulare și Boala de rinichi diabetică au avut o prezență similară în grupul HD și DP. Rezultate asemănătoare au fost raportate și în populația dializată din Norvegia (16,6% NG și 16,8% BRD), dar prevalența de 14% a BRD în populația studiată este mai mică decât cea de 20-30% din țările Europei de Vest și de 40-45% din SUA [57, 61]. În grupul TR aproximativ jumătate au avut NG și numai 7% BRD. Aceste rezultate pot fi explicate din prisma vârstei semnificativ mai mici a acestora. Însă, procentul mic de pacienți cu BRD transplantați în România este îngrijorător în contextul epidemiei globale de Diabet zaharat tip 2. În comparație cu dializa, TR este asociat cu o supraviețuire mai bună și cu o speranță de viață de peste 11 ani în rândul pacienților cu BRD [62]. Acest efect pare să se datoreze reducerii complicațiilor fatale și non-fatale de tip cardiovascular în rândul pacienților diabetici [63-65].

Pacienții TR cu grefe de la donatori în viață au o supraviețuire mai bună decât cei care au avut donator cadavru. Acest avantaj de supraviețuire se păstrează indiferent de gradul de rudenie între donator și primitor [66]. Mai mult de jumătate din totalul grefelor din populația noastră au provenit de la donatori în viață, ceea ce ar putea explica parțial gradul de supraviețuire mai bun al pacienților cu TR. Pe de altă parte, aceste rezultate reflectă o rețea națională de procurare a grefelor de la donator cadavru subdezvoltată.

Majoritatea pacienților studiați au fost transplantați non-preemptiv și au avut mediana timpului petrecut în dializă mai mare de 1 an. Acest moment pentru TR poate să fie nociv pentru grefă, studii bazate pe date colectate de USRDS au arătat că dializa pretransplant mai mare de 6 luni este asociată cu o supraviețuire scăzută a grefei [67, 68]. Mai mult, riscul de mortalitate cu grefă funcțională este semnificativ mai mare pentru acești pacienți [67, 68]. Pentru a crește numărul de TR preemptive, referirea către centrul de transplant ar trebui să se facă la un eRFG $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ [69]. Ghidurile de transplant renal sugerează că intervenția ar trebui să aibă loc când eRFG scade sub $20 \text{ mL/min/1,73m}^2$ și există dovezi de progresie ireversibilă ale bolii renale în ultimele 6-12 luni [70].

Mortalitatea de cauză cardiovasculară este dominantă în rândul celor cu TR (50-60%) [71]. Acest lucru este valabil în special în rândul pacienților diabetici, în timp ce mortalitatea cauzată de bolile infecțioase și neoplazice se regăsește majoritar la non-diabetici [64]. Ceea ce explică dominanța ultimelor două în populația noastră de pacienți transplantați, în care numai 7% au fost diabetici.

Șansele cumulative de supraviețuire în populația studiată la 12 și 24 luni au fost similare cu cele raportate de Registrul European (ERA-EDTA Registry) pentru cohorta 2006-2010 (83,5% versus 83,1% și 78,2% versus 72,6%) [57]. Supraviețuirea neajustată a pacienților transplantați a fost semnificativ mai bună decât a celor dializați. Mai mult, avantajul de supraviețuire s-a menținut după ajustarea pentru vârstă, sex și boală renală primară. Rezultatele obținute sunt în concordanță cu cele ale studiilor bazate pe aceeași metodologie [72-74].

Pentru îmbunătățirea programului național de transplant renal este necesar înființarea unui registru de transplant renal care să permită mai departe realizarea unei liste unice de așteptare la nivelul întregii țări. Registrul național de transplant renal ar trebui să colecteze date legate de factorii care influențează morbiditatea și mortalitatea pacienților transplantați, fiind astfel baza viitoarelor politici de sănătate în domeniul nefrologiei de transplant. Numărul în creștere de pacienți care au nevoie de tratament substitutiv renal în contextul unor resurse bugetare limitate impune realizarea unei optimizări în alocarea pacienților la metodele de supleere renală. Astfel, Registrul Renal Român a propus un model de economic pe cinci ani în care creșterea dializei peritoneale la 20% din numărul de inițieri și transplantarea unui minim de 400 grefe pe an ar permite includerea noilor pacienți care au nevoie de tratament substitutiv renal fără modificarea actualului buget de dializă.

Limitele studiului au fost următoarele:

- datele despre pacienții transplantați renal au fost disponibile numai de la un centru național, iar informațiile despre transplanturile renale non-preemptive s-au bazat pe raportările centrelor de dializă către RRR. Însă, la momentul actual există numai două centre naționale care realizează transplant renal de rutină, ceea ce crește reprezentativitatea rezultatelor prezentate.
- datele preluate de la RRR, deși oferă informații clinice și demografice pentru toată populația aflată în tratament substitutiv al funcțiilor renale, nu includ informații legate de comorbidități și rezultate de laborator.
- analiza statistică a utilizat o strategie bazată pe intenția de tratament (intention to treat) și nu una per protocol.

5. Concluzii

1. Pacienții cu transplant renal sunt majoritar tineri, cu mediana vârstei de 40 ani, în timp ce sub 1% din cei transplantați au vârsta peste 65 de ani. Este necesară implementarea de măsuri pentru creșterea numărului de grefe disponibile pentru cei în vârstă: creșterea numărului de centre de transplant, utilizarea criteriilor extinse de donare, aderarea la Programul European de Transplant pentru Seniori.
2. Jumătate din pacienții care au primit transplant renal au avut Nefropatii glomerulare și numai 7% din totalul pacienților transplantați au avut Boală cronică de rinichi diabetică.
3. Mai mult de jumătate din totalul grefelor din populația studiată au provenit de la donatori în viață, ceea ce explică parțial avantajul de supraviețuire. Însă, reflectă și o rețea națională de procurare a grefelor de la donatori decedați subdezvoltată.
4. Majoritatea pacienților studiați au fost transplantați non-preemptiv și au avut mediana timpului petrecut în dializă mai mare de 1 an. Având în vedere că dializa pretransplant mai mare de 6 luni este asociată cu o supraviețuire scăzută a grefei, este necesară reducerea timpului de dializă prin eficientizarea alocării de grefe în cazul transplanturilor renal non-preemptive. De asemenea, creșterea numărului de transplanturi renal preemptive trebuie să devină o prioritate.
5. Bolile neoplazice, infecțioase și cardiovasculare au fost principalele cauze de mortalitate la pacienții transplantați renal.

6. Supraviețuirea neajustată a pacienților transplantați a fost semnificativ mai bună decât a celor dializați. Mai mult, avantajul de supraviețuire s-a menținut după ajustarea pentru vârstă, sex și boală renală primară.
7. Pentru îmbunătățirea programului național de transplant renal este necesară înființarea unui registru național de transplant renal care să permită mai departe realizarea unei liste unice de așteptare la nivelul întregii țări. Registrul național de transplant renal ar trebui să colecteze date legate de factorii care influențează morbiditatea și mortalitatea pacienților transplantați, fiind astfel baza viitoarelor politici de sănătate în domeniul nefrologiei de transplant.

Studiul 3 - Modalitatea de dializă și supraviețuireaⁱⁱ

1. Obiective

1. Hemodializa versus dializa peritoneală din punct de vedere al supraviețuirii;
2. Determinarea factorilor care influențează supraviețuirea pacienților dializați.

2. Materiale și metode

A fost realizat un studiu retrospectiv utilizând datele pacienților incidenți dializați înregistrați în Registrul Renal Român (RRR), inițiați în perioada 1 ianuarie 2008 - 31 decembrie 2011, privind supraviețuirea acestora la 31 decembrie 2012 [3]. Pacienții au fost incluși în studiu în ziua 1 de TSFR și au fost alocați modalității de dializă, HD sau DP, în ziua 90. Au fost excluși din analiză pacienții cu vârsta sub 18 ani, cei care au fost transplantați preemptiv sau pe parcursul primelor 90 de zile, cei care au prezentat recuperarea funcției renale sau au fost pierduți din evidență în timpul primelor 90 de zile.

Datele disponibile pentru analiză au fost: vârsta, sexul, boala renală primară, data primului TSFR, istoricul TSFR, data și cauza decesului. Modalitățile de dializă au fost clasificate astfel: HD (hemodializa la domiciliu, hemodializa sau hemodiafiltrare în centru), DP (dializa peritoneală continuă ambulatorie, dializa peritoneală automată). Boala renală primară a fost clasificată în șase categorii: Nefropatii glomerulare, Boala de rinichi diabetică, Nefropatii tubulo-interstițiale, Nefropatii vasculare, Nefropatii ereditare și altele/nedeterminate. Centrele care au realizat ambele metode de dializă au fost clasificate în funcție de numărul de pacienți dializați peritoneal în centre de dimensiuni reduse (<20 de pacienți DP) și mari (≥20 de pacienți DP), Timpul de la inițierea dializei a fost împărțit în patru perioade: 3-12, 12-24, 24-36 și >36 luni.

Variabilele discrete au fost prezentate ca procente, iar comparațiile au fost realizate cu testul χ^2 . Variabilele continue au fost prezentate ca medie sau mediană în funcție de distribuție, iar comparațiile au fost efectuate cu testul Student T sau testul Kruskal-Wallis. Analiza statistică a fost efectuată utilizând strategia "intention to treat" (intenție de tratament); schimbările

ⁱⁱ Capitol publicat: Mircescu G, Ștefan G, Gârneață L, Mititiuc I, Siriopol D, Covic A. **Outcomes of dialytic modalities in a large incident registry cohort from Eastern Europe: the Romanian Renal Registry.** Int Urol Nephrol. 2014 Feb; 46(2): 443-51. PMID: 24162889

multiple de TSFR au fost cenzurate. Decesele înregistrare în perioada de urmărire au fost alocate metodei de dializă din ziua 90. Analiza de supraviețuire a fost efectuată cu metoda Kaplan-Meier, iar testul log-rank a fost utilizat pentru comparații. Analiza multivariată a fost realizată cu ajutorul modelului Cox (Cox proportional hazard model). Analiza pe subgrupuri a fost efectuată în funcție de: vârstă, Diabet zaharat și timpul de la inițierea dializei. Valoarea lui $p \leq 0,05$ a fost considerată semnificativ statistică. Analiza statistică a fost efectuată cu SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) și Analyse-it (Analyse-it Software, Ltd., Leeds, UK).

3. Rezultate

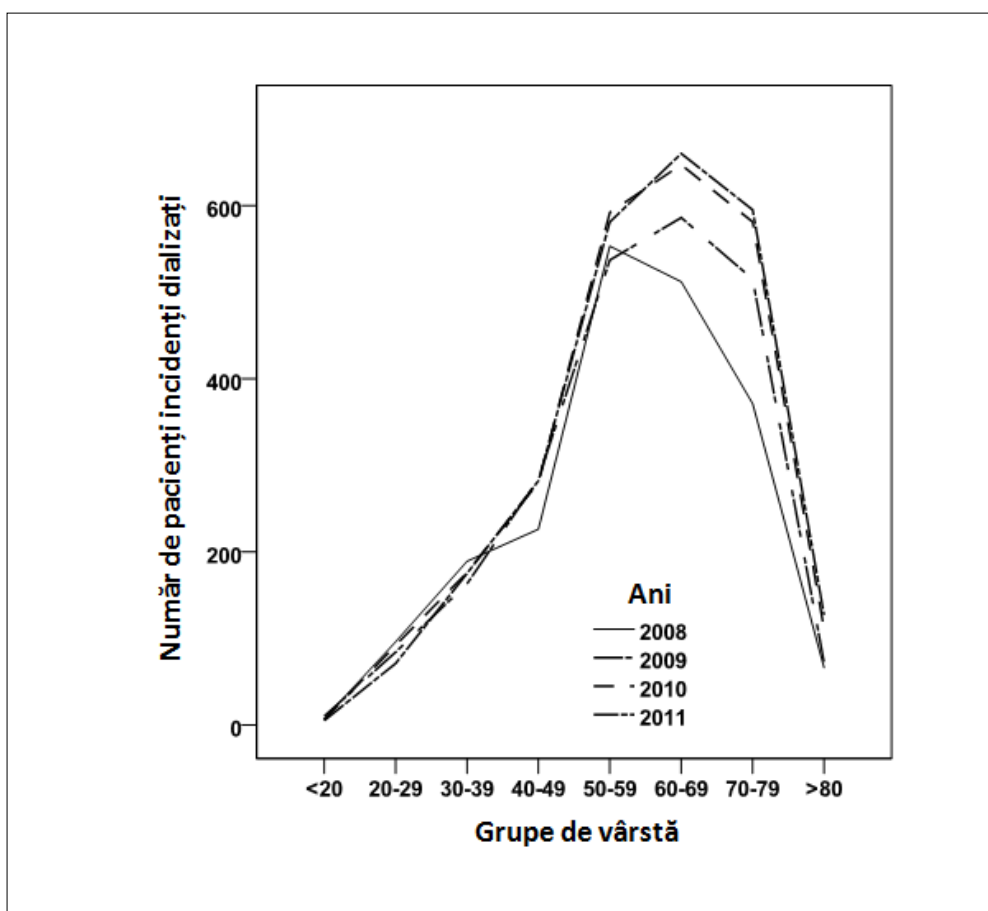
Un număr de 9.252 pacienți au început tratamentul substitutiv al funcțiilor renale prin hemodializă sau dializă peritoneală și au îndeplinit criteriile studiului. Mediana vârstei a fost de 60,7 ani și numărul de pacienți în vârstă a prezentat o tendință crescătoare de-a lungul perioadei de observație (**Figura 12**); 57,2% au fost de sex masculin.

Tabel X. Caracteristicile pacienților studiați

	Total	HD	DP	p^*
Număr pacienți (%)	9252	8252 (89,2)	1000 (10,8)	
Vârsta (ani)	60,7 [60,4-61,1]	60,7 [60,4-61,1]	60,7 [59,5-61,5]	0,25
Sex masculin (%)	57,2	58	50,7	<0,0001
Diabet zaharat (%)	13,6	13,2	17	0,001
Boala renală primară (%)				<0,0001
NG	15,9	16	15,4	
BRD	15,5	15,1	19,4	
NTI	12,6	12,5	12,8	
NV	7,3	6,7	11,9	
NE	6	6,1	5,6	
NA/Altele	42,7	43,6	34,9	
Anul primului TSFR (%)				<0,0001
2008	21,8	20,2	35,5	
2009	24,3	24,4	23,7	
2010	26,9	27,3	23,4	
2011	27	28,1	17,4	
Status (%)				
Deces	24,7	24,5	26,3	0,2
HD→DP	0,6	-	-	
DP→HD	0,9	-	-	
Numai HD	86,1	-	-	
Numai DP	9,4	-	-	
Transplant	2,5	2,1	0,4	
Pierdut din evidență	0,48	0,42	0,06	
*HD vs,DP; BRD – Boala de rinichi diabetică; DP – dializa peritoneală; HD – hemodializa; NE – nefropatii ereditare; NG – nefropatii glomerulare; NTI – nefropatii tubulo-interstițiale; NV – nefropatii vasculare; TSFR – tratament substitutiv al funcțiilor renale				

Nefropatiile glomerulare, Boala de rinichi diabetică și Nefropatiile tubulo-interstițiale au fost principalele boli renale primare (15,9%, 15,5% și 12,6%, respectiv). Însă, diagnosticul bolii renale primare nu a fost cunoscut la un procent important din pacienții studiați (36,9%).

Din totalul pacienților incluși în studiu, 8.252 (89,2%) au fost incidenți în hemodializă și 1.000 (10,8%) în dializă peritoneală. Pacienții HD și DP au avut mediana vârstei similară; mai mulți pacienți de sex masculin și mai puțini cu Diabet zaharat au început TSFR prin HD decât prin DP (**Tabel X**). Numărul total de pacienți care au inițiat HD a crescut pe parcursul celor 4 ani, iar numărul celor cu DP a scăzut (**Tabel X**).

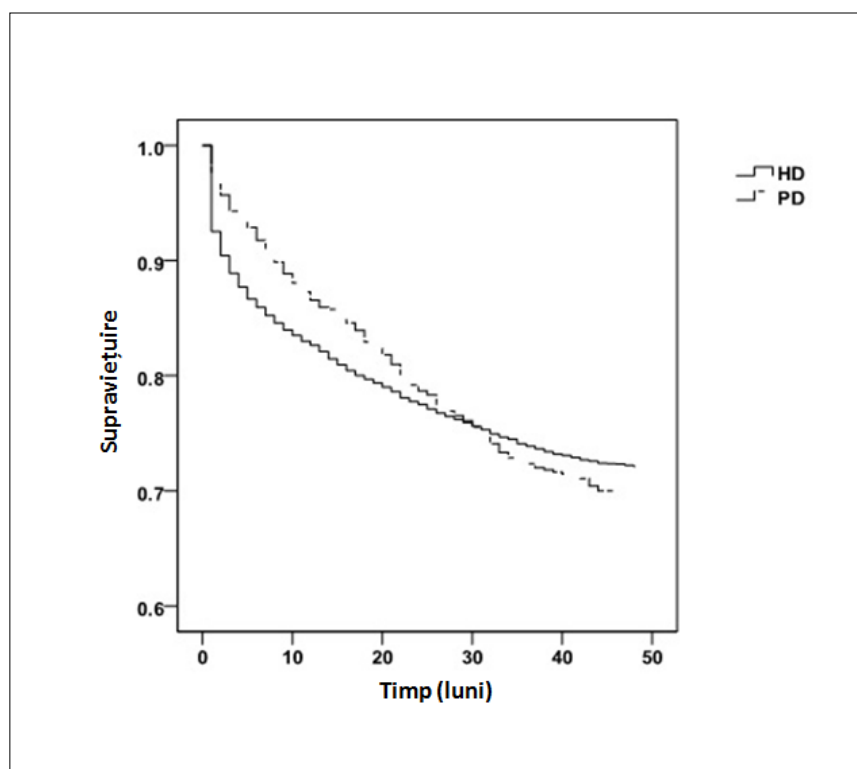


Figură 12. Distribuția numărului de pacienți incidenți dializați în fiecare an al studiului pe grupe de vârstă

După ziua 90, 59 (0,6%) de pacienți aflați în HD au schimbat metoda de dializă în DP la o mediana a timpului de 11 (95% IC, 9-16) luni. Dintre cei aflați în DP, 87 (0,9%) au schimbat tehnica în HD la o mediană a timpului de 13 (95% IC, 9-18) luni (**Tabel X**).

Două sute treizeci și trei de pacienți (2,5%) au fost transplantați în perioada studiului; 202 (2,1%) dintre pacienții HD după un timp median de 11 (95% IC, 10-13) luni și 31 de pacienți DP după un timp median de 9,5 (95% IC, 6-16) luni.

Timpul mediu de supraviețuire pentru întreaga cohortă a fost de 45,8 (95% IC, 45,4-46,3) luni. Supraviețuirea la 12, 24, 36 și 48 de luni a fost de respectiv 83,1%, 77,6%, 73,6% și 71,7%. În analiza univariată, diferența de supraviețuire între HD și DP nu a fost semnificativă statistic, $p=0,9$ (test log-rank) (**Figura 13**). Timpul mediu de supraviețuire a fost de 46,3 (95% IC, 44,9-47,6) luni pentru DP și 45,8 (95% IC, 45,3-46,3) luni pentru HD. Hazard ratio neajustat pentru decesul în HD versus DP a fost de 1,00 (95% IC, 0,88-1,14).



Figură 13. Supraviețuirea neajustată (Kaplan-Meier) pentru dializa peritoneală (DP) și hemodializă (HD). Testul log-rank nu a evidențiat o diferență semnificativă statistică între cele două metode de dializă ($p=0,9$)

Au fost înregistrate 2.288 decese pe perioada de observație a studiului, Bolile cardiovasculare au fost principalele cauze de mortalitate. Nu au fost diferențe semnificative privind cauzele de mortalitate între cele două grupuri studiate, însă procentul de cauze de

mortalitate nedeterminate a fost mai mare la pacienții DP, reflectând, probabil, monitorizarea mai puțin strânsă a acestei categorii de bolnavi (**Tabel XI**).

Tabel XI. Cauzele de mortalitate la pacienții studiați

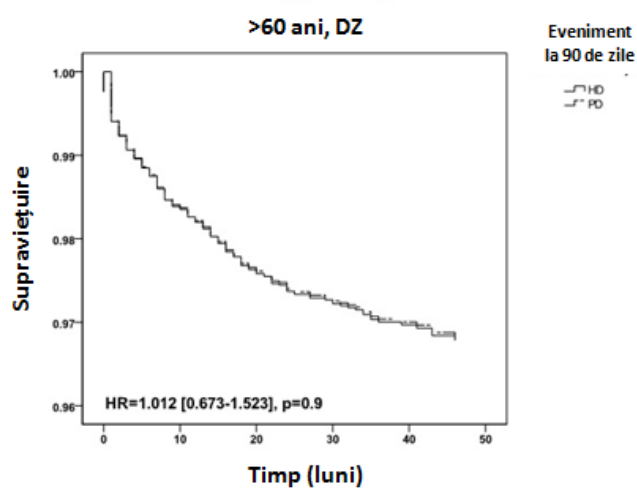
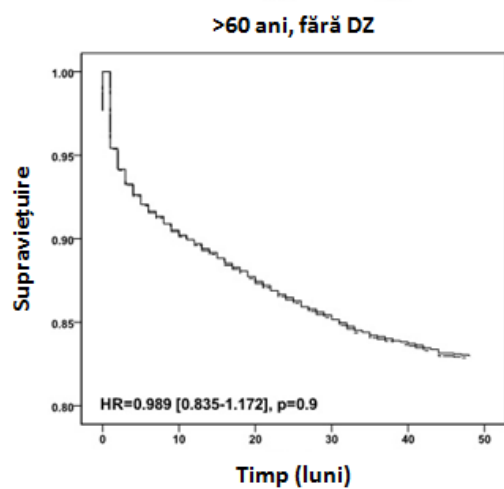
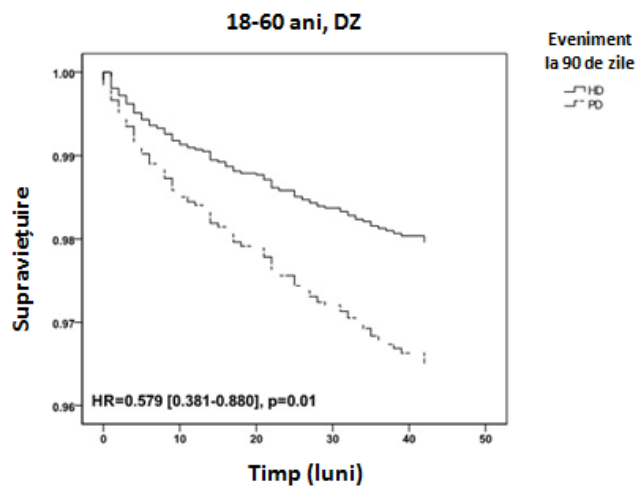
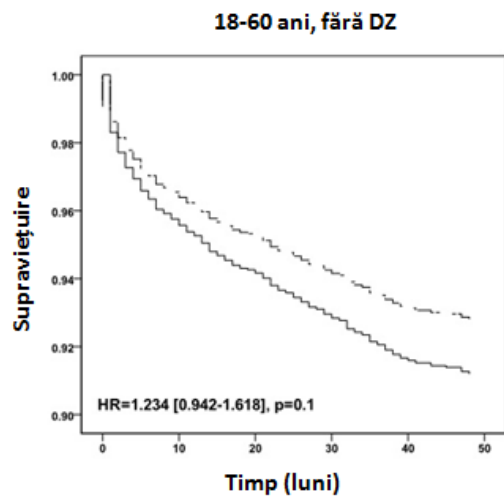
	Total	HD	DP	<i>p</i> *
Număr de pacienți (n)	2288	2024	264	0,2
Cardiovasculare (%)	48,3	48,5	47,3	0,7
Gastrointestinale (%)	1,8	2,02	0,7	0,1
Infecțioase (%)	3,0	3,1	2,2	0,4
Neoplazii (%)	3,0	3,2	1,8	0,2
Alte cauze (%)	4,8	5,1	3,0	0,1
Necunoscute (%)	38,7	37,9	44,6	0,03
*HD vs DP – χ^2 -test pentru fiecare cauză de deces; per-total: $p=0,1$ DP – dializa peritoneală; HD – hemodializa,				

În analiza multivariată, vârsta înaintată la inițierea tratamentului substitutiv renal, Diabetul zaharat și bolile renale primare au fost asociate cu o supraviețuire scăzută (**Tabel XII**). Pentru investigarea acestor factori a fost efectuată o analiză pe subgrupuri: de vârstă (≤ 60 ani și > 60 ani) și Diabet zaharat. Cu excepția pacienților diabetici cu vârsta ≤ 60 ani, la care supraviețuirea în HD a fost mai bună, nu au existat diferențe de supraviețuire între cele două metode de dializă (**Figura 14**).

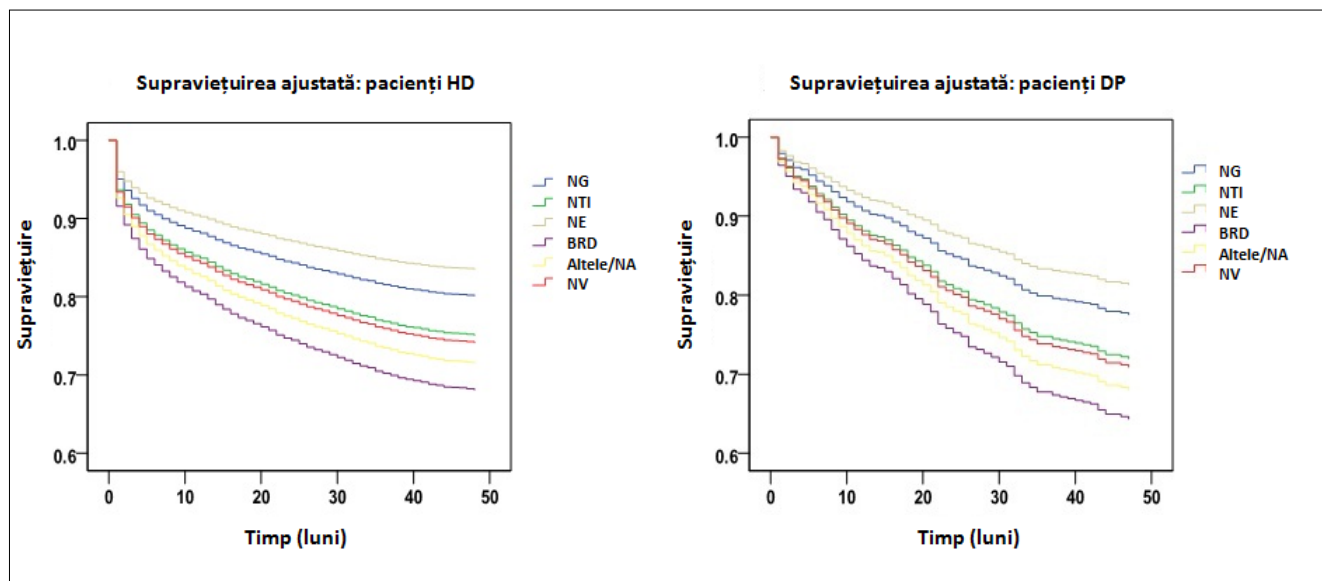
Tabel XII. Predictorii de mortalitate la pacienții dializați (analiză multivariată prin model Cox)

	HR	<i>p</i>
Vârsta la primul TSFR	1,033 [1,030-1,037]	<0,001
Sex masculin vs feminin	1,061 [0,976-1,153]	0,165
Boala renală primară vs NG		<0,001
BRD	1,733 [1,476-2,035]	<0,001
NTI	1,292 [1,085-1,538]	0,004
NV	1,356 [1,117-1,647]	0,002
NE	0,810 [0,626-1,049]	0,1
Altele	1,521 [1,318-1,756]	<0,001
DP vs HD	1,012 [0,889-1,151]	0,860
BRD – Boala de rinichi diabetică; DP – dializa peritoneală; HR – hazard ratio; HD – hemodializa; NE – nefropatii ereditare; NG – nefropatii glomerulare; NTI – nefropatii tubulo-interstițiale; NV – nefropatii vasculare; TSFR – tratament substitutiv al funcțiilor renale,		

În analiza de supraviețuire pe metode de dializă – ajustată pentru vârstă și sex – pacienții cu Nefropatii ereditare și glomerulare au avut o supraviețuire mai bună decât cei cu Boală de cronică de rinichi diabetică în ambele metode (**Figura 15**).



Figură 14. Analiza comparativă de supraviețuire a pacienților hemodializați (HD) și dializați peritoneal (DP), ajustată pentru vârstă și Boală de rinichi diabetică (DZ - diabet zaharat; HR - hazard ratio)



Figură 15. Supraviețuirea ajustată pentru vârstă și sex la pacienții hemodializați (HD) și cei dializați peritoneal (DP) în funcție de Boala renală primară (BRD – Boală cronică de rinichi diabetică; NE – nefropatii ereditare; NG – nefropatii glomerulare; NTI – nefropatii tubulo-interstițiale; NV – nefropatii vasculare)

A fost efectuată analiza de supraviețuire între HD și DP pe subgrupuri de pacienți definite ca timpul de la inițierea dializei. În perioada 3-12 luni, supraviețuirea a fost semnificativ mai bună la pacienții dializați peritoneal comparativ cu cei hemodializați. În perioadele 12-24 și 24-36 pacienții hemodializați au avut un avantaj de supraviețuire, iar după 36 de luni nu au mai existat diferențe de supraviețuire între cele două metode (**Tabel XIII**).

Tabel XIII. Compararea supraviețuirii pe subgrupuri de pacienți definite după timpul de la inițierea dializei (analiza Cox univariată)

Perioada (luni)	Modalitatea de TSFR	Nr, Pacienți	Nr, decese (%)	HR*	p
3 - 12	HD	8252	1432	1,34 [1,12-1,60]	0,001
	DP	1000	(17,3) 134 (13,4)		
12 - 24	HD	6673	367 (5,4)	0,69 [0,53-0,89]	0,005
	DP	850	70 (8,2)		
24 - 36	HD	4445	173 (3,8)	0,56 [0,41-0,78]	0,001
	DP	636	45 (7,0)		
>36	HD	2629	51 (1,9)	0,63 [0,34-1,13]	0,1
	DP	419	14 (3,3)		
*HR<1 indică o rată de mortalitate scăzută pentru pacienții HD comparativ cu cei DP; HR>1 indică o rată de mortalitate crescută pentru pacienții HD comparativ cu cei DP, HR – hazard ratio; Nr, – număr; TSFR – tratament substitutiv al funcțiilor renale.					

Într-un model de regresie Cox aplicat centrelor care efectuează ambele metode de dializă, pacienții care erau tratați în centrele mici (<20 pacienți DP) au avut un risc de mortalitate semnificativ mai mare decât cei tratați în centrele mari (≥ 20 pacienți DP) (**Tabel XIV**).

Tabel IVV. Analiza multivariată prin model Cox a pacienților din centrele care efectuează hemodializă și dializă peritoneală

	HR	p
Vârsta la primul TSFR	1,035 [1,032-1,039]	<0,001
Sex masculin vs feminin	1,038 [0,952-1,132]	0,394
Centru mare vs Centru mic	0,884 [0,805-0,970]	0,009
Diabet zaharat	1,253 [1,116-1,407]	<0,001
HD vs DP	0,961 [0,833-1,108]	0,580
Centru mare: >20 pacienți DP; Centru mic: ≤ 20 pacienți DP; DP – dializa peritoneală; HR – hazard ratio; HD – hemodializa; TSFR – tratament substitutiv al funcțiilor renale		

4. Discuții

Există puține raportări din Europa de Vest și niciuna din Europa Centrală și de Est care să compare supraviețuirea pacienților aflați în tratament substitutiv al funcțiilor renal după metoda inițială de dializă. Analiza datelor obținute de la Registrul Renal Român a arătat o supraviețuire similară între pacienții hemodializați și cei dializați peritoneal. Analiza pe subgrupuri a evidențiat avantajul de supraviețuire al DP în primul an de dializă, prognosticul mai bun al celor tratați prin HD în al doilea și al treilea an și dispariția diferențelor de supraviețuire după al treilea an.

Între utilizarea hemodializei și dializei peritoneale există o variație geografică importantă. Aproximativ unsprezece la sută din totalul pacienților dializați global sunt dializați peritoneal. În ciuda declinului constant a DP în țările dezvoltate, numărul de pacienți per milion populație care utilizează DP a crescut în ultima decadă [75]. Conform Raportului RRR din 2012, România – cu o populație de 20.121.641 și 14.879 pacienți aflați în tratament substitutiv renal la 31 Decembrie 2012 – avea 11% pacienți DP, în declin față de 20% în 2007. În populația studiată a fost observat același declin al numărului de pacienți incidenți în DP. Procentul pacienților dializați tratați în sistemul privat a crescut pe perioada studiului, ajungând la 88% din totalul prevalențelor la 31 Decembrie 2012. Astfel, extinderea sectorului privat ar putea fi un factor important în declinul DP. În țările în care domină sistemul privat de dializă, DP este utilizată puțin din cauza profitului mai mic[76].

Mediana vârstei la inițierea HD în populația studiată a fost similară cu cea din țările care raportează date individuale la Registrul European de Dializă și Transplant Renal (ERA-EDTA Registry): 60,7 versus 61,6 ani [57]. În ceea ce privește cauzele care au condus la inițierea tratamentului substitutiv renal, Nefropatiile glomerulare și Boala cronică de rinichi diabetică au fost în procente similare. Rezultate similare au fost raportate și în Norvegia (16,6% NG și 16,8% BRD) [57]. Însă, prevalența de 15,5% a BRD găsită în populația noastră este sub cea de 20-30% raportată în țările din Europa de Vest și cea de 40-45% din SUA [57, 61]. Un procent mai mare dintre pacienții aflați în DP au avut Diabet zaharat comparativ cu cei aflați în HD; ceea ce este în concordanță cu raportările anterioare [7, 77, 78]. Este important de menționat procentul mare de pacienți a căror Boală renală primară nu a fost diagnosticată, rezultat ce sugerează o slabă îngrijire nefrologică în predializă.

Analiza supraviețuirii neajustate nu a evidențiat o diferență semnificativă între hemodializă și dializă peritoneală; acest rezultat a fost în concordanță cu studiul național efectuat pe cohorta 1995-2003 [79].

Supraviețuirea ajustată pe toată perioada de urmărire, realizată cu ajutorul modelului de regresie Cox, nu a evidențiat o diferență de supraviețuire între cele două metode de dializă. Acest rezultat este în concordanță cu cele raportate în studii similare, bazate pe date provenite de la registrele renale naționale. În mod particular, studiul nostru a arătat un avantaj de supraviețuire al pacienților dializați peritoneal comparativ cu cei hemodializați în primul an de dializă, avantaj care nu s-a menținut în următorii doi ani - când pacienții hemodializați au avut un prognostic mai bun. Aceste rezultate sunt similare cu cele raportate de *van der Wal et al*, care utilizând un model structural marginal au analizat diferențele de supraviețuire în Olanda [80]. De asemenea, utilizând același tip de analiză, *Lukowsky et al* au găsit la pacienții dializați peritoneal o mortalitate cu 48% mai mică decât la cei hemodializați în primii doi ani de dializă în SUA [81]. Acest avantaj de supraviețuire al DP la inițierea tratamentului substitutiv renal a fost explicat prin numărul mai mare de comorbidități al pacienților HD și printr-o conservare mai bună a funcției renale reziduale la pacienții DP [82, 83]. Date legate de comorbiditățile pacienților și de funcția renală reziduală nu se regăsesc în Registrul Renal Român, astfel o analiză detaliată a acestor factori nu a putut fi realizată în studiul de față.

Studiile observaționale din anii '90 care au comparat supraviețuirea HD cu cea a DP au avut rezultate contradictorii [78, 84]. Însă, studiile realizate după anul 2000 din diverse regiuni

geografice raportează constant lipsa vreunei diferențe de supraviețuire între cele două metode de dializă. Controverse mai există asupra avantajului inițial de supraviețuire al DP [80, 81]. Aceste diferențe pot fi explicate de politicile locale de dializă, cași de metodologia studiilor.

Pacienții cu vârsta sub 60 de ani au o supraviețuire mai bună în hemodializă decât în dializă peritoneală. Analiza celorlalte subgrupuri nu a evidențiat alte diferențe de supraviețuire. *Sanabria et al* au găsit diferențe de supraviețuire în favoarea dializei peritoneale la pacienții non-diabetici cu vârsta sub 65 de ani [77]. Prognosticul pacienților aflați în dializă este dependent de vârstă, statusul diabetic și comorbiditățile acestora [78]. Conform rezultatelor noastre, Diabetul zaharat, vârsta și boala renală primară au fost factori de risc pentru deces. Pacienții care au avut boală renală primară nefropatii glomerulare (altele decât nefropatia diabetică) au avut o supraviețuire mai bună decât pacienții cu Boala cronică de rinichi diabetică, rezultate confirmate și în analizele Registrului European.

Decesul de cauză cardio-vasculară a fost în proporție de 48,3% și nu a fost asociat cu metoda de dializă; procent similar cu cel raportat de *Jager et al* în Europa (44%) și de Registrul renal al SUA (45%) [85].

Într-o analiză efectuată numai în centrele care efectuează ambele metode de dializă, pacienții din centrele cu mai mult de 20 de pacienți în programul de DP au avut o supraviețuire mai bună. Conform lui *Spiegel et al*, caracteristici precum complianța pacienților, comunicarea cu medicul și coordonarea echipei medicale ar fi caracteristicile care fac diferența de supraviețuire dintre centre [86]. Aceste caracteristici, precum și un nivel ridicat de experiență se regăsesc în centrele mari de dializă.

Limitele studiului au fost următoarele:

- studiul a fost unul retrospectiv de registru, iar lipsa randomizării constituie un dezavantaj din prisma erorilor de selecție și alocare la cele două metode de dializă.
- datele preluate de la RRR, deși oferă informații clinice și demografice pentru toată populația aflată în dializă, nu includ informații legate de comorbidități și rezultate de laborator.
- analiza statistică a utilizat o strategie bazată pe intenția de tratament (intention to treat) și nu una per protocol.

5. Concluzii

1. În populația de pacienți studiați, reprezentativă pentru România, s-a constatat scăderea procentului de pacienți dializați peritoneal odată cu extinderea sectorului privat.
2. S-a constatat o tendință la creșterea numărului de pacienți în vârstă care inițiază dializa în fiecare an al studiului, ceea ce sugerează îmbunătățirea accesibilității la metodele de dializă.
3. Nefropatiile glomerulare și Boala de rinichi diabetică au fost principalele cauze de inițiere a tratamentului substitutiv al funcțiilor renale. Prevalența BRD (15,5%) este sub cea raportată în Europa (20-30%) sau în SUA (40-45%).
4. La peste 40% dintre pacienți diagnosticul bolii renale primare nu a fost precizat, ceea ce sugerează deficiențe de asistență nefrologică înainte de inițierea dializei.
5. Șansele cumulative de supraviețuire la 12 și 24 de luni în populația studiată au fost similare cu cele raportate de Registrul European de Dializă și Transplant Renal (ERA-EDTA Registry) în cohorta 2004-2008 (83,1 versus 83,7% și 77,6 versus 71,1%).
6. Analiza comparativă între hemodializă și dializa peritoneală a evidențiat o supraviețuire similară. În analiza pe subgrupuri, pacienții DP au avut un avantaj de supraviețuire în primul an, cei HD în al doilea și al treilea an, iar după al treilea an diferențele de supraviețuire au dispărut.
7. Pacienții cu vârsta sub 60 de ani au avut o supraviețuire mai bună în hemodializă decât în dializă peritoneală.
8. Diabetul zaharat, vârsta și boala renală primară au fost factori de risc pentru deces, Pacienții care au prezentat ca boală renală primară nefropatiile glomerulare (altele decât nefropatia diabetică) au avut o supraviețuire mai bună decât pacienții cu Boala cronică de rinichi diabetică.
9. Într-o analiză efectuată numai în centrele care efectuează ambele metode de dializă, pacienții din centrele cu mai mult de 20 de pacienți în programul de dializă peritoneală au avut o supraviețuire mai bună.

Studiul 4 - Evaluarea performanței furnizorilor de servicii de hemodializăⁱⁱⁱ

1. Obiective

1. Impactul privatizării sistemului de dializă din punct de vedere al accesului la tratamentul substitutiv al funcțiilor renale și al supraviețuirii pacienților;
2. Determinarea calității îngrijirilor oferite de centrele de hemodializă utilizând raportul standardizat de mortalitate.

2. Materiale și metode

Supraviețuirea bolnavilor reprezintă cel mai bun indicator sintetic al calității îngrijirilor oferite de centrele de hemodializă. Utilizând datele colectate de Registrul Renal Român de la peste 90% din centrele de dializă active au fost calculate ratele de mortalitate naționale pentru pacienții prevalenți în perioada 2010-2012, ajustate în funcție de grupa de vârstă și boală renală primară (**Tabel XV**). Aceste date au fost folosite ca referință pentru evaluarea mortalității observată la nivelul furnizorilor și centrelor de hemodializă în anul 2012 [87].

Raportul standardizat de mortalitate (RSM) este raportul dintre numărul observat și cel așteptat de decese, RSM estimează supraviețuirea relativă la nivelul furnizorului sau centrului de servicii de hemodializă comparativ cu rata națională de mortalitate. Practic, gradul în care RSM variază față de 1,00 este procentul în care depășește ($>1,00$) sau este sub ($<1,00$) ratele naționale de mortalitate determinate în perioada 2010-2012 pentru pacienții cu aceleași caracteristici (grupă de vârstă, boala renală primară). Acest tip de analiză permite două tipuri de comparații: i) între mortalitatea observată la un anumit furnizor sau centru de hemodializă și rata națională de mortalitate; ii) între mortalitatea unui grup specific de tipul „grupă de vârstă-boală renală de bază-centru de dializă” și mortalitatea națională așteptată a aceleiași grup țintă.

Ratele naționale de mortalitate au fost calculate pe o cohortă de 11.829 bolnavi hemodializați în viață la 1 ianuarie 2010, care au fost urmăriți pe o perioadă de 3 ani. Pacienții care au început hemodializa cu 90 zile înainte de 1 ianuarie au fost excluși, iar cei care au primit

ⁱⁱⁱ Capitol publicat: Ștefan G, Podgoreanu E, Mircescu G. **Hemodialysis system privatization and patient survival: a report from a large registry Eastern Europe cohort**. Ren Fail. 2015;37(9):1481-5. PMID: 26336979

transplant renal sau au fost pierduți din evidență în perioada de observație au fost cenzurați. Rata de mortalitate națională a fiecărui grup a fost calculată ca numărul de decese observate împărțit la suma perioadei de observație (decese/pacienți an).

RSM la nivelul furnizorilor și centrelor de hemodializă au fost determinate pentru anul 2012. Au fost incluși 8.176 pacienți hemodializați prevalenți la 31.12.2011. Pacienții care au început hemodializa cu 90 zile înainte de 1 ianuarie au fost excluși, iar cei care au primit transplant renal sau au fost pierduți din evidență în perioada de observație au fost cenzurați. Pentru fiecare pacient a fost identificat istoricul transferurilor definitive între centre de la momentul inițierii hemodializei până la 31.12.2012, decesul ca eveniment a fost atribuit ultimului centru în care pacientul fusese tratat mai mult de 60 zile.

Tabel XV. Ratele naționale de mortalitate pentru bolnavii hemodializați prevalenți la 1 ianuarie în perioada 2010-2012 per 1000 pacienți-ani în funcție de grupa de vârstă și boală renală primară

Vârsta la 1 ianuarie 2010	Total	Boala cronică de rinichi diabetică	Nefropatii vasculare	Nefropatii glomerulare	Altele	NA
0-19	54,60	-	-	56,43	54,05	52,63
20-29	28,59	84,51	69,77	23,98	33,79	13,55
30-39	34,89	66,30	22,81	37,24	28,51	28,47
40-49	46,42	73,36	107,78	47,07	39,42	39,25
50-59	71,66	134,51	80,61	60,28	63,02	73,81
60-69	95,99	119,10	96,80	89,77	90,03	97,06
70-79	115,95	110,57	106,28	113,57	116,65	120,71
80+	103,54	94,04	96,00	26,67	117,29	112,51

Variabilele discrete au fost prezentate ca procente, iar comparațiile au fost realizate cu testul χ^2 . Variabilele continue au fost prezentate ca medie sau mediană în funcție de distribuție, iar comparațiile au fost efectuate cu testul Student T sau testul Kruskal-Wallis. Relațiile dintre furnizorii de hemodializă, mobilitatea pacienților și supraviețuire au fost analizate într-un model Cox. Valoarea lui $p \leq 0,05$ a fost considerată semnificativ statistică. Analiza statistică a fost efectuată cu SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) și Analyse-it (Analyse-it Software, Ltd., Leeds, UK).

3. Rezultate

În total 8161 de pacienți prevalenți hemodializați din 137 de centre au îndeplinit condițiile de intrare în studiu. Mediana vârstei a fost de 56,9 ani și mai mult de jumătate au fost de sex masculin. Nefropatiile glomerulare au fost principalele Boli renale primare, urmate de Boala cronică de rinichi diabetică și Nefropatiile vasculare. O proporție importantă a pacienților studiați nu a avut Boala renală primară identificată (26%). Mediana timpului petrecut în hemodializă la începutul studiului a fost de 3,1 ani (**Tabel XVI**).

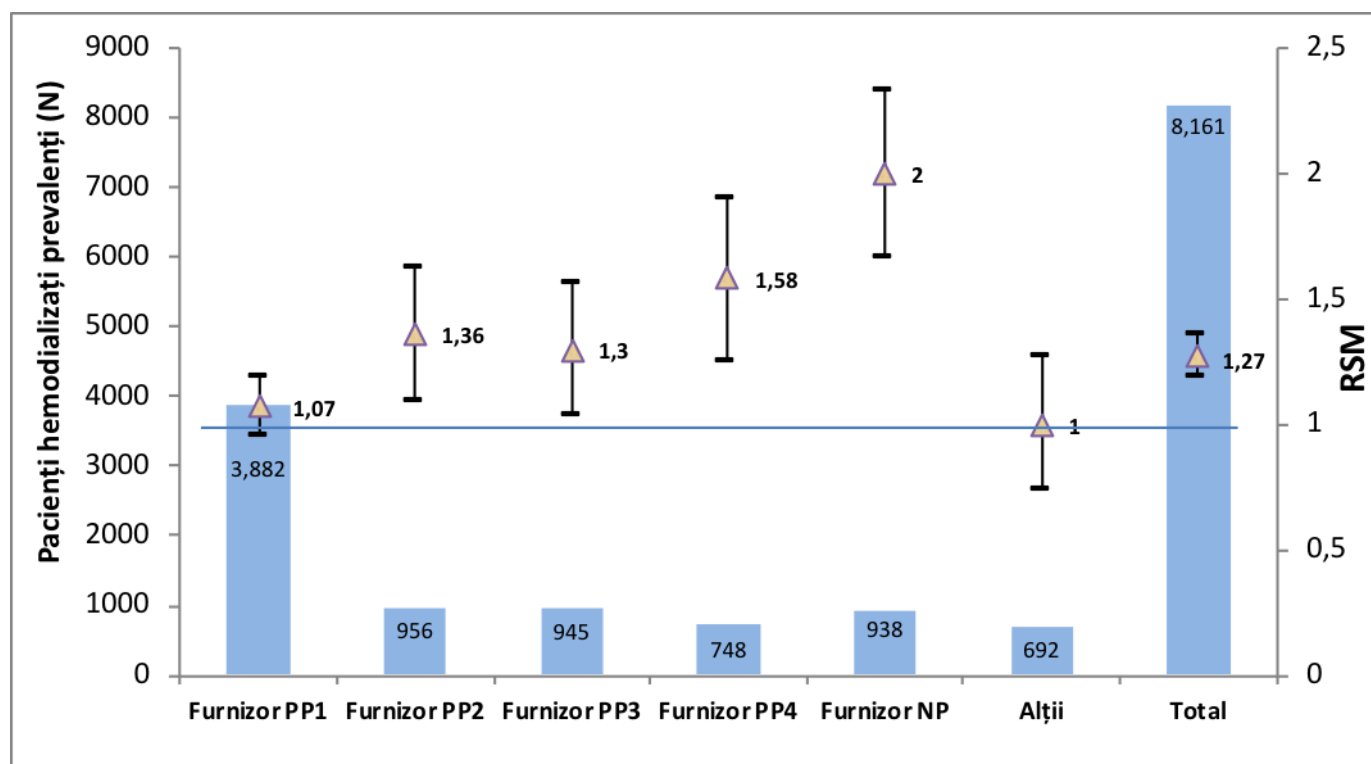
Nu au existat diferențe între furnizorii de hemodializă în ceea ce privește vârsta și sexul. Pacienții tratați de furnizorul PP1, cel mai mare ca număr de pacienți, au avut tendința la o perioadă mai lungă petrecută în HD (**Tabel XVI**).

Tabel XVI. Caracteristicile pacienților

	Total	PP 1	PP 2	PP 3	PP 4	NP	Alții	<i>p</i> *
Pacienți (n)	8,161	3,882	956	945	748	938	692	
Centre (n)	137	35	13	10	8	57	14	
Vârsta (ani)	56,9 [56,6-57,2]	57 [56,5-57,4]	56,6 [55,7-57,5]	56,7 [55,8-57,5]	55,8 [54,9-56,8]	57,3 [56,3-58,3]	57,7 [56,7-58,7]	0,3
Sex masculin (%)	57	56	56	60	58	57	56	0,3
Boala renală primară(%)								<0,001
NG	25	24	22	30	28	24	26	
BRD	10	9	7	15	14	9	9	
NV	7	6	11	6	7	6	8	
Altele	32	33	32	30	33	33	32	
NA	26	28	28	19	18	28	25	
HD vintage (luni)	38 [37-39]	42 [41-43]	38 [35-41]	35 [33-40]	33 [31-35]	38 [35-43]	29 [27-32]	<0,001
Cauzele decesului								
Număr (%)**	803 (10)	322 (8)	98 (10)	95 (10)	91 (12)	142 (15)	55 (8)	<0,001
Cardiovasculare (%)	62	64	50	57	71	66	52	
Neoplazii (%)	4	4	9	7	1	2	4	
Infecțioase (%)	3	3	4	5	4	3	1	
Gastrointestinale (%)	4	4	1	7	4	2	4	
Altele/NA (%)	27	25	36	24	20	27	39	
*Comparație între furnizori								
**procent din numărul total de pacienți ai furnizorului								
BRD Boala de rinichi diabetică; HD hemodializa; NA nedeterminate; NG nefropatii glomerulare; NP non-profit; NV nefropatii vasculare; PP pentru profit								

Un număr de 803 pacienți au decedat în perioada de observație; principala cauză de mortalitate fiind bolile cardio-vasculare. Cea mai mare mortalitate a fost observată în centrele de dializă non-profit, urmate de furnizorul PP4, în timp ce restul centrelor au avut o mortalitate similară (**Tabel XVI**).

Raportul standardizat de mortalitate (RSM) anual pe toate centrele a fost de 1,27; ceea ce sugerează o creștere a ratei de mortalitate cu 27% față de cohorta națională de referință 2010-2012. Furnizorul PP1 și grupul de furnizori "alții" au avut RSM similar cu nivelul de referință. RSM a fost de două ori mai mare decât referința națională în centrele publice non-profit (**Figura 16**).



Figură 16. Raportul standardizat de mortalitate (RSM) la nivelul furnizorilor de servicii de hemodializă

Analiza modelului de regresie Cox a identificat vârsta înaintată, sexul masculin, BRD ca boală renală primară și furnizorul de hemodializă ca fiind asociați independent cu mortalitatea. Cu excepția pacienților tratați de furnizorul PP4, pacienții tratați de ceilalți furnizori au avut o mortalitate mai mică decât cei tratați în centrele de stat sau non-profit. Mobilitatea pacienților între centre și durata petrecută în hemodializă nu au fost asociate semnificativ cu mortalitatea (**Tabel XVII**).

Tabel XVII. Predictorii de mortalitate la pacienții hemodializați (analliza multivariată Cox)

	HR	p
Vârsta	1,036 [1,030-1,042]	<0,01
Sex masculin versus feminin	1,171 [1,016-1,349]	0,03
Boala renală primară vs BRD		0,01
Nefropatii glomerulare	0,721 [0,565-0,920]	<0,01
Nefropatii vasculare	0,856 [0,638-1,149]	0,3
Altele	0,702 [0,560-0,879]	<0,01
NA	0,686 [0,542-0,868]	0,02
Furnizor PP vs furnizor NP		<0,01
Furnizor PP1	0,542 [0,445-0,661]	<0,01
Furnizor PP2	0,682 [0,527-0,883]	<0,01
Furnizor PP3	0,652 [0,502-0,846]	<0,01
Furnizor PP4	0,818 [0,628-1,065]	0,1
Alții	0,500 [0,366-0,683]	<0,01
Variabilele introduse la primul pas: vârsta, sexul, boala renală primară, furnizorul de HD, durata în HD, numărul de transferuri între centre HD hemodializă; PP pentru profit; NP non-profit; HR hazard ratio; NA nedeterminate		

4. Discuții

După privatizarea sistemului de dializă din România s-a constatat o creștere a ratelor de incidență și prevalență a pacienților dializați. Însă, efectele privatizării asupra supraviețuirii pacienților nu sunt cunoscute. Mai mult, prin studiul de față ne-am propus să explorăm relația dintre statusul "pentru profit" al furnizorilor de dializă și mortalitate; analiză ce nu a mai fost efectuată în țările din Europa Centrală și de Est. Mortalitatea pacienților din centrele non-profit, în țara noastră reprezentate de centrele din spitalele de stat, este aproape dublă față de nivelul național de referință. De asemenea, tratamentul într-un centru non-profit a fost un predictor independent de mortalitate. Mobilitatea pacienților între centrele de dializă nu a influențat prognosticul vital al pacienților, ceea ce sugerează calitatea similară a serviciilor medicale oferite de centrele de dializă.

În anul 2012, prevalența pacienților dializați era de aproximativ 524 pacienți tratați la un milion de locuitori, cifră mult sub media Europeană de 750; peste 90% dintre pacienți erau tratați în centre private [56]. De aceea, piața locală de dializă prezintă potențial important de creștere. În acest context, s-a constatat o dinamică în piața de dializă către concentrare - majoritatea centrelor mici independente fiind achiziționate de furnizorii mari de hemodializă. Astfel, similar cu raportul RRR din 2012, în studiul nostru 80% din piață este deținută de furnizorii mari de

dializă PP. Mai mult furnizorul PP1 pare să fie liderul de piață cu 48% din totalul pacienților prevalenți hemodializați.

Mediana vârstei în populația noastră a fost mai mică decât cea a țărilor care raportează date individuale la Registrul European (56,9 vs 61,6 ani)[57]. În ceea ce privește cauzele Bolii cronice de rinichi, Nefropatiile glomerulare au fost cauza principală, urmate de Boala de rinchi diabetică. Rezultate similare cu raportările din Norvegia (NG 29,1%, BRD 11,4%), Olanda (NG 16,7%, BRD 11,8%) și Islanda (NG 23,7%, BRD 11,4%) [57].

Raportul standardizat de mortalitate a fost utilizat pentru prima oară de către Registrul renal al SUA pentru ajustarea variabilității date de caracteristicile pacienților. Înainte de utilizarea RSM centrele de dializă care aveau pacienți cu multiple comorbidități aveau rate de mortalitate neajustată crescute. RSM poate fi utilizat pentru identificarea centrelor cu performanță slabă și, de asemenea, pentru monitorizarea implementării măsurilor de creștere a performanței [88, 89].

Analiza lotului nostru sugerează că mortalitatea pacienților hemodializați a crescut în 2012 cu aproximativ 27% față de nivelul de referință dat de cohorta 2010-2012. Mai mult, nu a existat furnizor de hemodializă care să prezinte o rată de mortalitate sub 1,00, ceea ce sugerează o performanță slabă la nivelul tuturor furnizorilor. Deoarece RSM implică ajustarea pentru vârstă și Diabet zaharat, acestea nu explică în totalitate creșterea mortalității, Furnizorul PP1 și grupul de furnizori "alții" au avut RSM similar cu nivelul național de referință. Furnizorul PP1 cu numărul cel mai mare de pacienți și de centre utilizează protocoale standardizate aplicate tuturor pacienților, ceea ce nu este valabil și pentru grupul format din furnizori diferiți. Acest aspect subliniază limitele RSM. Mai mult, un centru poate oferi o îngrijire excelentă unui grup de pacienți și una deficitară altui grup, ceea ce ar conduce la un RSM de aproximativ 1,00 prin anularea celor două efecte. De aceea, RSM este un parametru orientativ, care poate semnaliza o problemă la nivelul furnizorului sau centrului de dializă, însă pentru identificarea cauzei este nevoie de analize adiționale. *Spiegel et al* au identificat cinci factori care diferențiază centrele cu mortalitate redusă față de cele cu mortalitate crescută: îngrijirea multidisciplinară, programe de educație medicală continuă, dieteticieni cu experiență, pacienți complianți și receptivitatea pacienților la sfaturile de auto-îngrijire ale personalului medical [90].

Pacienții tratați în centrele PP au avut o supraviețuire mai bună decât cei din centrele NP. Acest rezultat este în contradicție cu studiile din SUA care au arătat o mortalitate mai mare în

rândul pacienților din centrele PP [91-94]. Mai mult, spitalizările pacienților din aceste centre par să fie mai numeroase. Rezultate ce nu au fost confirmate de *Foley et al* și *Brooks et al*, care utilizând date din Registrul renal al SUA nu au găsit o relație între statutul de centru pentru profit și mortalitate [95, 96]. *Kramer et al* utilizând probabilități de supraviețuire neajustate agregate din 22 de registre naționale pentru pacienți care au inițiat hemodializa între 2003 și 2005, inclusiv România, nu au găsit o relație între procentul de furnizori PP din piață și mortalitatea în dializă [97]. În cazul nostru, toate centrele non-profit aparțin spitalelor din sistemul public; în aceste centre se inițiază tratamentul prin dializă, perioada cu riscul vital cel mai mare și tratează cazurile cu gradul cele mai multe co-morbidități. Mai mult, pacienții din centrele PP sunt transferați în centrele NP în cazul în care starea lor se deteriorează semnificativ. Toate acestea explică supraviețuirea mai mică din centrele non-profit și sugerează că sistemul public de dializă din țara noastră funcționează ca un sistem de suport pentru cel privat.

Dintr-o perspectivă economică, furnizorii de dializă PP sunt concentrați pe realizarea de profit, ceea ce ar putea avea repercursiuni în activitatea clinică. De exemplu, pentru a reduce costul mediu pe ședință HD, aceștia pot utiliza forță de muncă și echipament mai ieftin [98]. Factori precum tipul și durata ședințelor de hemodializă, tipul de acces vascular, medicația pentru controlul anemiei și hiperparatiroidismului secundar sunt strict legați de supraviețuirea pacienților [99]. Deciziile în care primează factorul economic pot duce la un deficit în calitatea îngrijirii pacienților dializați.

Limitele studiului au fost următoarele:

- studiul a fost unul de tip observațional, bazat pe date de registru, iar relația dintre un anumit furnizor de hemodializă și mortalitate nu ar trebui interpretată cauzal.
- diferențele observate între furnizorii de hemodializă ar putea fi explicate și prin alți factori care nu au fost luați în calcul în studiul de față.
- valoarea de referință a RSM a fost media națională, care nu este neapărat ceea ce este nivelul de referință optim.
- din moment ce toate centrele de hemodializă non-profit aparțin sistemului public de sănătate și realizează inițierea tratamentului, precum și tratamentul cazurilor grave, cu multiple co-morbidități, erorile de selecție și alocare au fost inevitabile.

5. Concluzii

1. Peste 80% din piața de dializă este deținută de patru furnizori mari pentru profit, dintre care furnizorul PP1 este lider de piață cu aproximativ 48% din totalul pacienților prevalenți.
2. Analiza lotului nostru sugerează că mortalitatea pacienților hemodializați, exprimată prin raportul standardizat de mortalitate, a crescut în 2012 cu aproximativ 27% față de nivelul de referință dat de cohorta 2010-2012. Mai mult, nu a existat furnizor de hemodializă care să prezinte o rată de mortalitate sub 1,00, ceea ce sugerează scăderea performanței tuturor furnizorilor.
3. Pacienții tratați în centrele PP au avut o supraviețuire mai bună decât cei din centrele NP. Toate centrele non-profit aparțin spitalelor din sistemul public, dar aceste centre inițiază tratamentul prin dializă, perioada cu cel mai mare risc vital și tratează bolnavii cu gradul cel mai ridicat de complexitate.
4. Privatizarea serviciilor de dializa a permis accesul unui număr crescut de pacienți la tratamentul substitutiv al funcțiilor renale. Însă, creșterea numărului de pacienți nu a fost dublată și de creșterea supraviețuirii.

Concluzii și contribuții personale

Boala cronică de rinichi (BCR) este o problemă de sănătate publică prin prevalența mare (între 7 și 17,5% în rapoarte din America, Europa și Asia), prin costul ridicat al tratamentului substitutiv al funcțiilor renale (TSFR) și al comorbidităților - în special al celor cardio-vasculare - precum și din cauza caracterului asimptomatic al BCR până în stadii avansate. Noul sistem de clasificare a BCR are o structură tridimensională care include rata de filtrare glomerulară (RFG), albuminuria și etiologia BCR. Acesta oferă o dimensiune mult mai exactă asupra prognosticului acestor pacienți. Pornind de la noua definiție a BCR ne-am propus să studiem epidemiologia BCR în România de la diagnostic la impactul asupra supraviețuirii. Astfel, utilizând date obținute din programul național de evaluare a sănătății derulat de către Ministerul Sănătății în perioada 2007-2008, a fost realizat un studiu retrospectiv pe 26.831 de subiecți reprezentativi pentru populația României. Boala cronică de rinichi este o problemă de sănătate publică în România prin prevalența ridicată de 10%, printre cele mai mari din Europa, iar numărul estimat de pacienți adulți cu BCR a fost de 1.900.000. Din punct de vedere al îngrijirii nefrologice, gradul de încărcare per medic nefrolog este mare, de aproximativ 1600 de pacienți cu BCR (clasele de risc moderată și crescută).

Pacienții cu BCR suferă mai frecvent de Diabet zaharat, Hipertensiune arterială, boli cardio-vasculare; iar mortalitatea este de două ori mai mare la acești pacienți, ceea ce indică necesitatea îngrijirii multidisciplinare a pacienților cu BCR. De asemenea, au fost identificate două grupuri sociale vulnerabile distincte care necesită programe de prevenție adaptate: pacienții de sex feminin din mediul rural cu risc crescut pentru BCR și pacienții de sex masculin cu BCR din mediul urban cu risc crescut de mortalitate.

În studiul nostru, Hipertensiunea arterială a crescut riscul de BCR cu 30%; dar, presiunea pulsului a fost un predictor de mortalitate mai bun decât HTA, atât în populația generală cât și la pacienții cu BCR; pentru fiecare creștere cu 1 mmHg peste 57 mmHg a presiunii pulsului riscul de deces a crescut cu 2%. Diabetul zaharat a avut o prevalență de 5,6% în cohorta studiată, luând în considerare prevalența de 11,6% a DZ raportată de studiul PREDATORR (2014) se constată o dublare a prevalenței DZ în 6 ani. Riscul de deces a fost de 1,6 ori mai mare la pacienții cu BCR decât la cei cu funcție renală normală. Clasele de risc KDIGO au fost asociate

cu evoluția subiecților, însă, stratificarea riscului nu a fost ideală deoarece numai clasa de risc foarte ridicată a avut valoare prognostică comparativ cu celelalte clase.

Comparativ cu media europeană, în România tratamentul prin hemodializă este dominant (80% vs. 51%), iar transplantul renal este utilizat într-o proporție mult mai mică (13% vs. 41%). Din punct de vedere al supraviețuirii, pacienții transplantați renal au mortalitatea cea mai mică, hemodializa și dializa peritoneală având o supraviețuire similar mai redusă. Costurile economice ale metodelor de tratament substitutiv renal sunt diferite: hemodializa este cea mai costisitoare, urmată de dializa peritoneală și transplantul renal. În România, raportarea la Registrul Renal Român (RRR) este obligatorie, iar Registrul monitorizează peste 95% din pacienții aflați în dializă; acest lucru a permis realizarea unui studiu epidemiologic pentru determinarea impactului metodei de dializă asupra supraviețuirii. Astfel, a fost realizat un studiu retrospectiv utilizând datele pacienților incidenți dializați (9.252 pacienți; 8.252 hemodializă, 1.000 dializă peritoneală), inițiați în perioada 1 ianuarie 2008 - 31 decembrie 2011, privind supraviețuirea acestora la 31 decembrie 2012. Există puține raportări din Europa de Vest și niciuna din Europa Centrală și de Est care să compare supraviețuirea pacienților aflați în tratament substitutiv al funcțiilor renal după metoda inițială de dializă. Analiza datelor obținute de la RRR a arătat o supraviețuire similară între pacienții hemodializați și cei dializați peritoneal. Analiza pe subgrupuri a evidențiat avantajul de supraviețuire al dializei peritoneale în primul an de dializă, prognosticul mai bun al celor tratați prin hemodializă în al doilea și al treilea an și dispariția diferențelor de supraviețuire după al treilea an.

Pacienții cu vârsta sub 60 de ani au avut o supraviețuire mai bună în hemodializă decât în dializă peritoneală. Diabetul zaharat, vârsta și boala renală primară au fost factori de risc pentru deces. Pacienții care au prezentat ca boală renală primară nefropatiile glomerulare (altele decât nefropatia diabetică) au avut o supraviețuire mai bună decât pacienții cu Boala cronică de rinichi diabetică. Într-o analiză efectuată numai în centrele care efectuează ambele metode de dializă, pacienții din centrele cu mai mult de 20 de pacienți în programul de dializă peritoneală au avut o supraviețuire mai bună.

În ceea ce privește transplantul renal, conform RRR, numai 8% din pacienții care au necesitat TSFR au fost transplantați în 2012. Cum nu toate centrele de transplant raportează la RRR, supraviețuirea acestor pacienți comparativ cu a celor aflați în dializă nu este cunoscută.

De aceea, utilizând datele de la unul din cele mai mari centre de transplant din țară am studiat factorii de risc asociați cu mortalitatea pacienților transplantați comparativ cu a celor dializați.

Pacienții cu transplant renal sunt majoritar tineri, cu mediana vârstei de 40 ani, în timp ce sub 1% din cei transplantați au vârsta peste 65 de ani. Este necesară implementarea de măsuri pentru creșterea numărului de grefe disponibile pentru cei în vârstă: creșterea numărului de centre de transplant, utilizarea criteriilor extinse de donare, aderarea la Programul European de Transplant pentru Seniori. Jumătate din pacienții care au primit transplant renal au avut Nefropatii glomerulare și numai 7% din totalul pacienților transplantați au avut Boală cronică de rinichi diabetică. Mai mult de jumătate din totalul grefelor din populația studiată au provenit de la donatori în viață, ceea ce explică parțial avantajul de supraviețuire. Însă, reflectă și o rețea națională de procurare a grefelor de la donatori decedați subdezvoltată.

Majoritatea pacienților studiați au fost transplantați non-preemptiv și au avut mediana timpului petrecut în dializă mai mare de 1 an. Având în vedere că dializa pretransplant mai mare de 6 luni este asociată cu o supraviețuire scăzută a grefei, este necesară reducerea timpului de dializă prin eficientizarea alocării de grefe în cazul transplanturilor renal non-preemptive. De asemenea, creșterea numărului de transplanturi renal preemptive trebuie să devină o prioritate. Bolile neoplazice, infecțioase și cardiovasculare au fost principalele cauze de mortalitate la pacienții transplantați renal. Supraviețuirea neajustată a pacienților transplantați a fost semnificativ mai bună decât a celor dializați. Mai mult, avantajul de supraviețuire s-a menținut după ajustarea pentru vârstă, sex și boală renală primară.

În România, privatizarea sistemului de dializă a început în 2004 cu ajutorul Băncii Mondiale. La acel moment toate serviciile de dializă erau asigurate de sistemul public, în cadrul spitalelor. Numărul de aparate de dializă și de consumabile nu reușea să satisfacă cererea în creștere de TSFR, iar costurile asociate dializei erau diferite în funcție de regiune. După privatizare, s-a constatat o creștere a numărului de centre de dializă, ceea ce a permis accesul la serviciile de dializă a unui număr mai mare de pacienți. Astfel, ratele de incidență și prevalență ale pacienților ce au necesitat TSFR au crescut semnificativ: numărul de pacienți prevalenți a crescut de la 6.034 în 2004 la 10.470 în 2012; rata de creștere a pacienților incidenti în 2011/2006 a fost cea mai mare din Europa (+60%). Conform RRR, 88% din pacienții aflați în TSFR erau tratați în centre private de dializă în 2012. Hemodializa este inițiată în spitalele publice (non-profit), după care pacientul este transferat, la alegerea acestuia, într-un centru

privat (pentru-profit, PP). Majoritatea centrelor de dializă aparțin unor companii multinaționale; astfel, în 2012 erau patru firme care dețineau 77% din piața de dializă din România [2]. Din moment ce firmele care furnizează servicii de dializă sunt entități de profit, diferențe în practica medicală a acestora pot exista, ceea ce poate influența supraviețuirea pacienților. Astfel, un alt obiectiv important al tezei de față a fost evaluarea impactului pe care firmele de dializă îl au asupra supraviețuirii pacienților hemodializați.

În populația de pacienți studiați, reprezentativă pentru România, s-a constatat scăderea procentului de pacienți dializați peritoneal odată cu extinderea sectorului privat. De asemenea, s-a constatat o tendință la creșterea numărului de pacienți în vârstă care inițiază dializa în fiecare an al studiului, ceea ce sugerează îmbunătățirea accesibilității la metodele de dializă. Peste 80% din piața de dializă este deținută de patru furnizori mari pentru profit, dintre care furnizorul PP1 este lider de piață cu aproximativ 48% din totalul pacienților prevalenți. Analiza lotului nostru sugerează că mortalitatea pacienților hemodializați, exprimată prin raportul standardizat de mortalitate, a crescut în 2012 cu aproximativ 27% față de nivelul de referință dat de cohorta 2010-2012. Mai mult, nu a existat furnizor de hemodializă care să prezinte o rată de mortalitate sub 1,00, ceea ce sugerează scăderea performanței tuturor furnizorilor. Pacienții tratați în centrele PP au avut o supraviețuire mai bună decât cei din centrele NP. Toate centrele non-profit aparțin spitalelor din sistemul public, dar aceste centre inițiază tratamentul prin dializă, perioada cu cel mai mare risc vital și tratează bolnavii cu gradul cel mai ridicat de complexitate. Privatizarea serviciilor de dializa a permis accesul unui număr crescut de pacienți la tratamentul substitutiv al funcțiilor renale. Însă, creșterea numărului de pacienți nu a fost dublată și de creșterea supraviețuirii.

Bibliografie selectivă

1. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2011;57(1 Suppl 1):A8, e1-526. Epub 2010/12/28. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.10.007. PubMed PMID: 21184928.
2. Român RR. Raportul Anual al Registrului Renal Român 2012. București, România: Ministerul Sănătății – Spitalul Clinic de Nefrologie “Dr. Carol Davila” 2013.
3. Mircescu G, Stefan G, Garneata L, Mititiuc I, Siritopol D, Covic A. Outcomes of dialytic modalities in a large incident registry cohort from Eastern Europe: the Romanian Renal Registry. International urology and nephrology. 2014;46(2):443-51. Epub 2013/10/29. doi: 10.1007/s11255-013-0571-3. PubMed PMID: 24162889.
4. van de Luijngaarden MW, Jager KJ, Stel VS, Kramer A, Cusumano A, Elliott RF, et al. Global differences in dialysis modality mix: the role of patient characteristics, macroeconomics and renal service indicators. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(5):1264-75. doi: 10.1093/ndt/gft053. PubMed PMID: 23543592.
5. Murphy SW, Foley RN, Barrett BJ, Kent GM, Morgan J, Barre P, et al. Comparative mortality of hemodialysis and peritoneal dialysis in Canada. Kidney Int. 2000;57(4):1720-6. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00017.x. PubMed PMID: 10760108.
6. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. J Am Soc Nephrol. 2003;14(11):2851-60. PubMed PMID: 14569095.
7. Liem YS, Wong JB, Hunink MG, de Charro FT, Winkelmayer WC. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands. Kidney Int. 2007;71(2):153-8. doi: 10.1038/sj.ki.5002014. PubMed PMID: 17136031.
8. Stack AG, Molony DA, Rahman NS, Dosekun A, Murthy B. Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. Kidney Int. 2003;64(3):1071-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00165.x. PubMed PMID: 12911559.
9. Vonesh EF, Moran J. Mortality in end-stage renal disease: a reassessment of differences between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol. 1999;10(2):354-65. PubMed PMID: 10215336.
10. Heaf JG, Lokkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(1):112-7. PubMed PMID: 11773473.
11. Chiu YW, Jiwakanon S, Lukowsky L, Duong U, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. An update on the comparisons of mortality outcomes of hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Semin Nephrol. 2011;31(2):152-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.01.004. PubMed PMID: 21439429; PubMed Central PMCID: PMC3073732.
12. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Bossuyt PM, et al. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. Kidney Int. 2003;64(6):2222-8. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00321.x. PubMed PMID: 14633146.

13. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038-47. Epub 2007/11/08. doi: 10.1001/jama.298.17.2038. PubMed PMID: 17986697.
14. 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. *International urology and nephrology*. 2012;44(1):213-20. doi: 10.1007/s11255-011-9923-z. PubMed PMID: 21360160.
15. Mota E, Popa SG, Mota M, Mitrea A, Penescu M, Tuta L, et al. Prevalence of chronic kidney disease and its association with cardio-metabolic risk factors in the adult Romanian population: the PREDATORR study. *International urology and nephrology*. 2015;47(11):1831-8. doi: 10.1007/s11255-015-1109-7. PubMed PMID: 26377494.
16. Lim S, Lee JJ, Subramanian S, How P. Multidisciplinary clinic for patients with newly diagnosed chronic kidney disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(23):2034-8. doi: 10.2146/ajhp120357. PubMed PMID: 23172259.
17. Lee W, Campoy S, Smits G, Vu Tran Z, Chonchol M. Effectiveness of a chronic kidney disease clinic in achieving K/DOQI guideline targets at initiation of dialysis--a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(3):833-8. doi: 10.1093/ndt/gfl701. PubMed PMID: 17127695.
18. Levin A, Lewis M, Mortiboy P, Faber S, Hare I, Porter EC, et al. Multidisciplinary predialysis programs: quantification and limitations of their impact on patient outcomes in two Canadian settings. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1997;29(4):533-40. PubMed PMID: 9100041.
19. Wei SY, Chang YY, Mau LW, Lin MY, Chiu HC, Tsai JC, et al. Chronic kidney disease care program improves quality of pre-end-stage renal disease care and reduces medical costs. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(1):108-15. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01154.x. PubMed PMID: 20377778.
20. Curtis BM, Ravani P, Malberti F, Kennett F, Taylor PA, Djurdjev O, et al. The short- and long-term impact of multi-disciplinary clinics in addition to standard nephrology care on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(1):147-54. doi: 10.1093/ndt/gfh585. PubMed PMID: 15585514.
21. Banerjee D, Contreras G, Jaraba I, Carvalho D, Ortega L, Carvalho C, et al. Chronic kidney disease stages 3-5 and cardiovascular disease in the veterans affairs population. *International urology and nephrology*. 2009;41(2):443-51. doi: 10.1007/s11255-008-9514-9. PubMed PMID: 19117116.
22. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int*. 2007;72(1):92-9. doi: 10.1038/sj.ki.5002273. PubMed PMID: 17440495.
23. Zoccali C, Kramer, A., Jager, KJ. Chronic kidney disease and end-stage renal disease: a review produced to contribute to the report 'the status of health in the European Union: towards a healthier Europe'. *NDT Plus*. 2010;(3):213-24.
24. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2275-84. Epub 2006/06/23. doi: 10.1681/ASN.2005121273. PubMed PMID: 16790511.
25. Byrne C, Nedelman J, Luke RG. Race, socioeconomic status, and the development of end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1994;23(1):16-22. PubMed PMID: 8285192.

26. Krop JS, Coresh J, Chambless LE, Shahar E, Watson RL, Szklo M, et al. A community-based study of explanatory factors for the excess risk for early renal function decline in blacks vs whites with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med.* 1999;159(15):1777-83. PubMed PMID: 10448782.
27. Brancati FL, Whittle JC, Whelton PK, Seidler AJ, Klag MJ. The excess incidence of diabetic end-stage renal disease among blacks. A population-based study of potential explanatory factors. *JAMA.* 1992;268(21):3079-84. PubMed PMID: 1433738.
28. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2003;42(4):677-84. PubMed PMID: 14520617.
29. Fored CM, Ejerblad E, Fryzek JP, Lambe M, Lindblad P, Nyren O, et al. Socio-economic status and chronic renal failure: a population-based case-control study in Sweden. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(1):82-8. PubMed PMID: 12480964.
30. Bello AK, Peters J, Rigby J, Rahman AA, El Nahas M. Socioeconomic status and chronic kidney disease at presentation to a renal service in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1316-23. doi: 10.2215/CJN.00680208. PubMed PMID: 18579673; PubMed Central PMCID: PMCPMC2518794.
31. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Guichan C, Hou S, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(5):1453-9. doi: 10.1681/ASN.2005111241. PubMed PMID: 16597682.
32. Mallamaci F, Tripepi G. Obesity and CKD progression: hard facts on fat CKD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28 Suppl 4:iv105-8. doi: 10.1093/ndt/gft391. PubMed PMID: 24179007.
33. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA.* 2005;293(14):1737-45. doi: 10.1001/jama.293.14.1737. PubMed PMID: 15827312.
34. Tonelli M, Pfeffer MA. Kidney disease and cardiovascular risk. *Annu Rev Med.* 2007;58:123-39. doi: 10.1146/annurev.med.58.071105.111123. PubMed PMID: 17081079.
35. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342. PubMed PMID: 17606856.
36. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1130-6. doi: 10.1001/archinte.167.11.1130. PubMed PMID: 17563020.
37. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1307-15. doi: 10.1681/ASN.2006101159. PubMed PMID: 17344421.
38. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379(9811):165-80. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5. PubMed PMID: 21840587.
39. Arulkumaran N, Diwakar R, Tahir Z, Mohamed M, Kaski JC, Banerjee D. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2010;23(2):189-93. PubMed PMID: 20119928.

40. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 2000;160(8):1085-9. PubMed PMID: 10789600.
41. Prevention CfDca. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 2014.
42. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-49. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002. PubMed PMID: 24630390.
43. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2011;305(24):2532-9. doi: 10.1001/jama.2011.861. PubMed PMID: 21693741; PubMed Central PMCID: PMC3731378.
44. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG, investigators D. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int.* 2006;69(11):2057-63. doi: 10.1038/sj.ki.5000377. PubMed PMID: 16612330.
45. Hannedouche T, Albouze G, Chauveau P, Lacour B, Jungers P. Effects of blood pressure and antihypertensive treatment on progression of advanced chronic renal failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 1993;21(5 Suppl 2):131-7. PubMed PMID: 8494012.
46. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997;51(6):1908-19. PubMed PMID: 9186882.
47. Locatelli F, Manzoni C, Marcelli D. Factors affecting progression of renal insufficiency. *Miner Electrolyte Metab.* 1997;23(3-6):301-5. PubMed PMID: 9387138.
48. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):555-62. PubMed PMID: 12353942.
49. Tonelli M, Bohm C, Pandeya S, Gill J, Levin A, Kiberd BA. Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2001;37(3):484-9. PubMed PMID: 11228171.
50. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Garg M, Manley HJ. Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2002;144(2):226-32. PubMed PMID: 12177638.
51. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation.* 2001;103(14):1869-74. PubMed PMID: 11294805.
52. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int.* 2002;62(5):1791-8. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00637.x. PubMed PMID: 12371981.
53. Knight EL, Rimm EB, Pai JK, Rexrode KM, Cannuscio CC, Manson JE, et al. Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1897-903. PubMed PMID: 15213279.

54. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):2034-47. doi: 10.1681/ASN.2005101085. PubMed PMID: 16738019.
55. Stefan G, Garneata L, Tacu D, Bucsa C, Sinescu I, Mircescu G. Renal Transplantation in Romania: Where Do We Stand? *Maedica (Buchar).* 2015;10(4):304-9. Epub 2015/09/01. PubMed PMID: 28465729; PubMed Central PMCID: PMC5394443.
56. Registry RR. Romanian Renal Registry Annual Report 2012. Bucharest: "Dr Carol Davila" Teaching Hospital of Nephrology, 2013.
57. Registry E-E. ERA-EDTA Registry Annual Report 2012. Amsterdam, Netherlands: Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, 2014.
58. Huang E, Segev DL, Rabb H. Kidney transplantation in the elderly. *Semin Nephrol.* 2009;29(6):621-35. doi: 10.1016/j.semnephrol.2009.07.011. PubMed PMID: 20006794; PubMed Central PMCID: PMC5394443.
59. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation.* 2007;83(8):1069-74. Epub 2007/04/25. doi: 10.1097/01.tp.0000259621.56861.31. PubMed PMID: 17452897.
60. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant.* 2008;8(1):50-7. Epub 2007/11/02. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02014.x. PubMed PMID: 17973969.
61. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2013;61(1 Suppl 1):A7, e1-476. Epub 2013/01/04. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.031. PubMed PMID: 23253259.
62. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(6):1859-65. Epub 2005/04/29. doi: 10.1681/ASN.2004121092. PubMed PMID: 15857921.
63. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):496-506. Epub 2004/12/24. doi: 10.1681/ASN.2004070580. PubMed PMID: 15615820.
64. Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant.* 2008;8(3):593-9. Epub 2008/02/26. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02101.x. PubMed PMID: 18294155.
65. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2004;4(10):1662-8. Epub 2004/09/16. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00573.x. PubMed PMID: 15367222.
66. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med.* 1995;333(6):333-6. Epub 1995/08/10. doi: 10.1056/NEJM199508103330601. PubMed PMID: 7609748.
67. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000;58(3):1311-7. Epub 2000/09/06. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00287.x. PubMed PMID: 10972695.
68. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial*

- Transplant. 2005;20(1):167-75. Epub 2004/11/18. doi: 10.1093/ndt/gfh541. PubMed PMID: 15546892.
69. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266. Epub 2002/03/21. PubMed PMID: 11904577.
 70. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ. 2005;173(10):1181-4. Epub 2005/11/09. doi: 10.1503/cmaj.051291. PubMed PMID: 16275969; PubMed Central PMCID: PMC1277045.
 71. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. Transplantation. 2006;82(5):603-11. Epub 2006/09/14. doi: 10.1097/01.tp.0000235527.81917.fe. PubMed PMID: 16969281.
 72. Vollmer WM, Wahl PW, Blagg CR. Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. N Engl J Med. 1983;308(26):1553-8. Epub 1983/06/30. doi: 10.1056/NEJM198306303082602. PubMed PMID: 6343866.
 73. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. JAMA. 1993;270(11):1339-43. Epub 1993/09/15. PubMed PMID: 8360969.
 74. Hutchinson TA, Thomas DC, Lemieux JC, Harvey CE. Prognostically controlled comparison of dialysis and renal transplantation. Kidney Int. 1984;26(1):44-51. Epub 1984/07/01. PubMed PMID: 6384620.
 75. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol. 2012;23(3):533-44. doi: 10.1681/ASN.2011060607. PubMed PMID: 22302194; PubMed Central PMCID: PMCPMC3294313.
 76. Horl WH, de Alvaro F, Williams PF. Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies--an international review: access to ESRD treatments. Nephrol Dial Transplant. 1999;14 Suppl 6:10-5. PubMed PMID: 10528707.
 77. Sanabria M, Munoz J, Trillos C, Hernandez G, Latorre C, Diaz CS, et al. Dialysis outcomes in Colombia (DOC) study: a comparison of patient survival on peritoneal dialysis vs hemodialysis in Colombia. Kidney Int Suppl. 2008;(108):S165-72. doi: 10.1038/sj.ki.5002619. PubMed PMID: 18379541.
 78. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. Kidney Int. 2004;66(6):2389-401. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.66028.x. PubMed PMID: 15569331.
 79. Mircescu G, Garneata L, Florea L, Cepoi V, Capsa D, Covic M, et al. The success story of peritoneal dialysis in Romania: analysis of differences in mortality by dialysis modality and influence of risk factors in a national cohort. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. 2006;26(2):266-75. PubMed PMID: 16623435.
 80. van der Wal WM, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT, Korevaar JC, et al. Comparing mortality in renal patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis using a marginal structural model. Int J Biostat. 2010;6(1):Article 2. PubMed PMID: 21969966.
 81. Lukowsky LR, Mehrotra R, Kheifets L, Arah OA, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Comparing mortality of peritoneal and hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: a marginal structural model analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(4):619-28. doi:

- 10.2215/CJN.04810512. PubMed PMID: 23307879; PubMed Central PMCID: PMCPMC3613949.
82. Collins AJ, Weinhandl E, Snyder JJ, Chen SC, Gilbertson D. Comparison and survival of hemodialysis and peritoneal dialysis in the elderly. *Semin Dial.* 2002;15(2):98-102. PubMed PMID: 11952935.
 83. Tam P. Peritoneal dialysis and preservation of residual renal function. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis.* 2009;29 Suppl 2:S108-10. PubMed PMID: 19270196.
 84. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. A comparison of cause of death between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(2):184-91. PubMed PMID: 7579083.
 85. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA.* 2009;302(16):1782-9. doi: 10.1001/jama.2009.1488. PubMed PMID: 19861670.
 86. Spiegel BM, Bolus R, Desai AA, Zager P, Parker T, Moran J, et al. Dialysis practices that distinguish top- versus bottom-performing facilities by hemoglobin outcomes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2010;56(1):86-94. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.02.346. PubMed PMID: 20493604.
 87. Stefan G, Podgoreanu E, Mircescu G. Hemodialysis system privatization and patient survival: a report from a large registry Eastern Europe cohort. *Ren Fail.* 2015;37(9):1481-5. Epub 2015/09/05. doi: 10.3109/0886022X.2015.1077320. PubMed PMID: 26336979.
 88. Wolfe RA. The standardized mortality ratio revisited: improvements, innovations, and limitations. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 1994;24(2):290-7. PubMed PMID: 8048436.
 89. Stivelman JC, Soucie JM, Hall ES, Macon EJ. Dialysis survival in a large inner-city facility: a comparison to national rates. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(4):1256-61. PubMed PMID: 8589294.
 90. Spiegel B, Bolus R, Desai AA, Zagar P, Parker T, Moran J, et al. Dialysis practices that distinguish facilities with below- versus above-expected mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2024-33. doi: 10.2215/CJN.01620210. PubMed PMID: 20876677; PubMed Central PMCID: PMCPMC3001761.
 91. McClellan WM, Soucie JM, Flanders WD. Mortality in end-stage renal disease is associated with facility-to-facility differences in adequacy of hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(10):1940-7. PubMed PMID: 9773796.
 92. Devereaux PJ, Schunemann HJ, Ravindran N, Bhandari M, Garg AX, Choi PT, et al. Comparison of mortality between private for-profit and private not-for-profit hemodialysis centers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2002;288(19):2449-57. PubMed PMID: 12435258.
 93. Zhang Y, Cotter DJ, Thamer M. The effect of dialysis chains on mortality among patients receiving hemodialysis. *Health Serv Res.* 2011;46(3):747-67. doi: 10.1111/j.1475-6773.2010.01219.x. PubMed PMID: 21143480; PubMed Central PMCID: PMCPMC3097400.
 94. Irvin RA. Quality of care differences by ownership in United States renal dialysis facilities. *ASAIO J.* 2000;46(6):775-8. PubMed PMID: 11110280.
 95. Foley RN, Fan Q, Liu J, Gilbertson DT, Weinhandl ED, Chen SC, et al. Comparative mortality of hemodialysis patients at for-profit and not-for-profit dialysis facilities in the United States, 1998 to 2003: a retrospective analysis. *BMC Nephrol.* 2008;9:6. doi:

10.1186/1471-2369-9-6. PubMed PMID: 18582384; PubMed Central PMCID: PMC2474600.

96. Brooks JM, Irwin CP, Hunsicker LG, Flanigan MJ, Chrischilles EA, Pendergast JF. Effect of dialysis center profit-status on patient survival: a comparison of risk-adjustment and instrumental variable approaches. *Health Serv Res.* 2006;41(6):2267-89. doi: 10.1111/j.1475-6773.2006.00581.x. PubMed PMID: 17116120; PubMed Central PMCID: PMC1955309.

97. Kramer A, Stel VS, Caskey FJ, Stengel B, Elliott RF, Covic A, et al. Exploring the association between macroeconomic indicators and dialysis mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1655-63. doi: 10.2215/CJN.10461011. PubMed PMID: 22837275; PubMed Central PMCID: PMC3463213.

98. Griffiths RI, Powe NR, Gaskin DJ, Anderson GF, de Lissoyoy GV, Whelton PK. The production of dialysis by for-profit versus not-for-profit freestanding renal dialysis facilities. *Health Serv Res.* 1994;29(4):473-87. PubMed PMID: 7928373; PubMed Central PMCID: PMC1070018.

99. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet.* 2014;383(9931):1831-43. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60384-6. PubMed PMID: 24856028.