

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***EPIDEMIOLOGIA ȘI PROGNOSTICUL GLOMERULOPATIILOR
DIAGNOSTICATE PRIN PUNȚIE BIOPSIE DE RINICHI LA
PACIENȚI ADULȚI***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. GABRIEL MIRCESCU

Student doctorand:

OTILIA-ANDREEA CIUREA (POPA)

2023

CUPRINSUL TEZEI

INTRODUCERE	11
I. PARTEA GENERALĂ	13
1. GLOMERULOPATIILE LA ADULȚI	14
1.1 Fiziologia și patologia glomerulară	14
1.2 Forme clinice de prezentare ale glomerulopatiilor	17
1.2.1 <i>Sindromul nefrotic</i>	17
1.2.2 <i>Sindromul nefritic acut</i>	17
1.2.3 <i>Sindromul nefritic cronic</i>	18
1.2.4 <i>Sindromul nefritic-nefrotic</i>	18
1.2.5 <i>Anomalii urinare asimptomatice</i>	18
1.2.6 <i>Insuficiența renală</i>	19
1.3 Rolul puncției biopsie de rinichi în diagnosticul glomerulopatiilor	19
2. EPIDEMIOLOGIA GLOMERULOPATIILOR	23
2.1 Nefropatia cu depozite mezangiale de IgA	24
2.2 Nefropatia membranoasă	24
2.3 Glomeruloscleroza focală și segmentară	25
2.4 Nefropatia glomerulară cu leziuni minime	25
2.5 Glomerulonefritele membrano-proliferativă	25
2.6 Glomerulonefritele proliferative extracapilare	26
2.7 Glomerulonefritele proliferative acute endocapilare	27
2.8 Nefropatia diabetică	28
2.9 Nefrita lupică	28
2.10 Amiloidoza renală	29
2.11 Glomerulopatiile ereditare	29

3. PROGNOTICUL RENAL ȘI VITAL AL PACIENȚILOR CU GLOMERULOPATII	30
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	36
4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	37
5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	39
5.1 Subiecți	39
5.2 Criterii de selecție	40
5.3 Parametrii de evaluare	41
5.4 Parametrii studiului	42
5.5 Analiza datelor	44
6. STUDIUL 1 - EPIDEMIOLOGIA GLOMERULOPATIILOR LA ADULȚI ÎN SUD-ESTUL ROMÂNIEI	47
6.1 Introducere	47
6.2 Material și metode	48
6.3 Rezultate	48
6.3.1 <i>Particularitățile glomerulopatiilor diagnosticate histologic în România</i>	<i>48</i>
6.3.2 <i>Dinamica incidenței diferitelor tipuri de glomerulopatii</i>	<i>56</i>
6.3.3 <i>Evaluare comparativă a glomerulopatiilor diagnosticate în sudul și sud-estul României și Norvegia</i>	<i>63</i>
6.4 Discuții	69
6.5 Concluzii	78
7. STUDIUL 2 - PROGNOTICUL GLOMERULOPATIILOR LA VÂRSTNICI	80
7.1 Introducere	80
7.2 Material și metode	80
7.3 Rezultate	82
7.3.1 <i>Particularitățile glomerulopatiilor la vârstnici</i>	<i>82</i>

7.3.2	<i>Prognosticul renal și vital al vârstnicilor cu glomerulopatii</i>	86
7.4	Discuții	89
7.4.1	<i>Particularitățile glomerulopatiilor la vârstnici</i>	89
7.4.2	<i>Prognosticul renal și vital al pacienților vârstnici</i>	91
7.5	Concluzii	92
8.	STUDIUL 3 - LEZIUNILE GLOMERULARE NON-DIABETICE LA PACIENTUL DIABETIC CU GLOMERULOPATII – PREDICTORI CLINICI ȘI PROGNOSTICI	93
8.1	Introducere	93
8.2	Material și metode	93
8.3	Rezultate	95
8.3.1	<i>Predictori clinici ai Bolii cronice de rinichi non-diabetice</i>	96
8.3.2	<i>Prognosticul renal al pacienților cu Boală cronică de rinichi diabetică</i>	98
8.4	Discuții	100
8.5	Concluzii	103
9.	STUDIUL 4 - ROLUL PROGNOSTIC AL DIABETUL ZAHARAT LA ADULȚI DIABETICI CU GLOMERULOPATII NON-DIABETICE	104
9.1	Introducere	104
9.2	Material și metode	104
9.3	Rezultate	105
9.3.1	<i>Prognosticul vital al pacienților cu glomerulopatii</i>	109
9.3.2	<i>Prognosticul renal al pacienților cu glomerulopatii</i>	111
9.4	Discuții	113
9.5	Concluzii	116
10.	CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	117
	BIBLIOGRAFIE	120
	ANEXE	138

Anexa 1 – Consimțământ pentru efectuarea puncției biopsie de rinichi	138
Anexa 2 – Consimțământ privind prelucrarea datelor cu caracter personal	139
Anexa 3 – Acordul informat al pacientului	142
Anexa 4 – Tabel suplimentar 1	145
Anexa 5 – Copii ale lucrărilor științifice publicate	146

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Spectrul extins de afecțiuni ale glomerulului ce au etiologie, patogenie, manifestare clinică și tratament heterogene este grupat sub terminologia de „glomerulopatii”. Aceste condiții patologice ale glomerulului au prevalență globală redusă în populația generală, cu variabilitate geografică importantă, fiind considerate boli rare chiar și cele mai frecvente glomerulopatii [1], [2].

Cu toate acestea, glomerulopatiile (GP) non-diabetice reprezintă aproximativ 15% din cazurile de Boală cronică de rinichi (BCR) – o cauză importantă de morbiditate și mortalitate din întreaga lume, cu incidență în creștere și impact socio-economic notabil [3]. Mai mult decât atât, glomerulopatiile sunt a treia cauză de inițiere a terapiei de substituție a funcțiilor rinichiului (TSFR) în țările dezvoltate, după diabet zaharat și hipertensiune arterială [3], [4]. În țara noastră, GP reprezentau 17% dintre cazurile de BCR categoria G5-D în 2019 [5]. În țările în curs de dezvoltare din Asia sau Africa GP sunt prima cauză de TSFR [6]. Povara acestor afecțiuni este suplimentar accentuată de faptul că afectează frecvent adulții tineri, asupra cărora efectele bolii cronice sunt menținute pe parcursul întregii durate a vieții.

Evaluarea epidemiologiei glomerulopatiilor, precum și a diferențelor regionale ale frecvenței diferitelor tipuri de glomerulopatii constituie o temelie pentru implementarea unor strategii de prevenție a Bolii cronice de rinichi și a evoluției către necesar de dializă sau transplant renal. La momentul actual, datele epidemiologice referitoare la frecvența GP în sud-estul Europei sunt puține, iar cele din țara noastră sunt limitate la regiunile de nord și vest a României, ce deservește doar 23% din populația adultă a țării [7].

Definitorii pentru fiecare tip de afecțiune glomerulară sunt forma de prezentare clinică și aspectul histologic identificat în urma puncției biopsie de rinichi, elemente care creează premisa unei entități anatomo-clinice. Forma clinică de prezentare nu are specificitate suficient de mare pentru diagnosticul GP, întrucât pot exista suprapuneri între tipurile de manifestare clinică glomerulară și tubulo-interstițială sau vasculară, diferențierea caracterului acut de cel cronic poate fi uneori greu de stabilit, iar severitatea simptomelor nu corespunde întotdeauna severității leziunilor histologice [8]. De aceea, forma de prezentare clinică este de cele mai multe ori obligatoriu a fi completată de examenul anatomo-patologic pentru a identifica aspectul histologic. Totuși, trebuie avut în vedere că fiecare aspect histologic poate fi comun mai multor tipuri de boli glomerulare, motiv pentru care integrarea anatomo-clinică este esențială pentru un diagnostic corect și complet [8].

Integrarea anatomo-clinică permite în plus evaluarea practicii medicale locale și, prin comparații cu alte centre cu experiență mai vastă, poate contribui la îmbunătățirea serviciilor medicale în folosul pacientului. Mai mult decât atât, datele despre epidemiologia și caracteristicile anatomo-clinice ale GP pot fi utile în dezvoltarea unor strategii de depistare precoce (triaj) a populației la risc, precum și de creștere a adresabilității pacienților către specialistul nefrolog.

Prognosticul pacienților cu glomerulopatii este influențat de o serie de factori care pot fi extrinseci tipului de afecțiune - strategiile de triaj ale populației, de momentul diagnosticului, de indicarea puncției biopsie de rinichi în situații specifice; de o serie de factori care țin de evoluția naturală a fiecărui tip de GP, precum și de strategia terapeutică adoptată. Astfel, prin identificarea posibilibor factori cu efect negativ asupra declinului funcțional renal sau asupra supraviețuirii generale, interesul poate fi focalizat asupra posibilităților de prevenire sau de diagnostic precoce în vederea ameliorării prognosticului renal și vital.

Odată cu procesul de îmbătrânire sunt descrise modificări fiziologice la nivelul rinichiului, inclusiv la nivelul glomerulului (glomeruloscleroză, expansiune mezangială, îngroșarea membranei bazale glomerulare) care determină reducerea fiziologică a filtratului glomerular estimat de aproximativ 1 mL/min/an după vârsta de 30 ani [9]. Cu toate acestea, odată cu creșterea speranței de viață, crește și incidența Bolii cronice de rinichi, inclusiv a glomerulopatiilor, în rândul vârstnicilor, însă datele referitoare la epidemiologia și prognosticul glomerulopatiilor la această categorie de populație sunt limitate. În plus, nu este clar la acest moment dacă vârsta și, eventual modificările glomerulare asociate vârstei, influențează negativ supraviețuirea rinichiului la acești bolnavi.

Pe de altă parte, diabetul zaharat este una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică actuale, cu o prevalență în creștere, fiind prima cauză de inițiere a tratamentului de substituție a funcției rinichiului și în primele zece cauze de deces global [4], [10]. În acest sens, identificarea frecvenței afectării glomerulare secundare diabetului zaharat, a predictorilor clinici și prognostici ai acestor categorii de afecțiuni, precum și evaluarea rolului diabetului zaharat în progresia afecțiunilor glomerulare non-diabetice contribuie la ameliorarea îngrijirii acestor bolnavi.

În lumina celor mai sus expuse, am considerat utilă și necesară analiza epidemiologiei glomerulopatiilor la adulți internați în cel mai mare centru de Nefrologie din sudul și sud-estul României, evaluarea particularităților anatomo-clinice și identificarea factorilor prognostici

renali și vitali al pacienților cu acest tip de afecțiuni, pentru a contribui la înțelegerea progresiei glomerulopatiilor și pentru a îmbunătăți raționamentul clinic și terapeutic. Un astfel de studiu poate sta la baza dezvoltării unui Registru național de biopsii renale care ar facilita înțelegerea și urmărirea pacienților cu GP, planificarea asistenței medicale și ameliorarea prognosticului.

Pe baza celor mai sus expuse, obiectivele principale ale lucrării de față au fost:

1. Evaluarea epidemiologiei glomerulopatiilor diagnosticate histologic în sud-estul României;
2. Evaluarea rolului prognostic al vârstei asupra supraviețuirii rinichiului la pacienți cu glomerulopatii diagnosticate prin puncție biopsie de rinichi;
3. Evaluarea rolului prognostic al diabetului zaharat asupra supraviețuirii rinichiului la pacienți cu glomerulopatii diagnosticate prin puncție biopsie de rinichi;
4. Evaluarea rolului prognostic al diabetului zaharat asupra supraviețuirii generale a pacienților cu glomerulopatii diagnosticate prin puncție biopsie de rinichi.

METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

A fost efectuat un studiu observațional, longitudinal, retrospectiv, unicentric desfășurat în perioada 1 ianuarie 2008 – 31 mai 2018.

În intervalul 1 ian. 2008 - 31 dec. 2017 au fost disponibile 1697 de rezultate histopatologice consecutiv efectuării puncției biopsie de rinichi (PBR) la adulți internați în Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila”.

Puncțiile biopsie de rinichi au fost efectuate sub ghidaj ecografic, utilizând pistoale de biopsie automate cu ac de calibrul 16. Probele histopatologice au fost interpretate în laboratorul de anatomie patologică utilizând toate cele trei metode de examinare microscopică: microscopie optică, microscopie prin imunofluorescență și microscopie electronică.

În perioada 1 Mai 2018 – 31 Mai 2018, toți subiecții selecționați au fost căutați în baza de date a Registrului Renal Român (pe baza codului numeric personal) pentru a înregistra momentul inițierii dializei sau al transplantului renal. În plus, pentru a stabili dacă pacienții au decedat, pe baza codului numeric personal, au fost căutați în Platforma Informatică a Asigurărilor de Sănătate (<http://siui.casan.ro:82/Asigurati/>). Pentru pacienții la care a survenit decesul, data decesului a fost obținută fie din sistemul informatic al spitalului (pentru pacienții

la care decesul a survenit în spital), fie prin contact telefonic al aparținătorilor sau prin aproximarea datei decesului în funcție de data ultimei evaluări în Clinică.

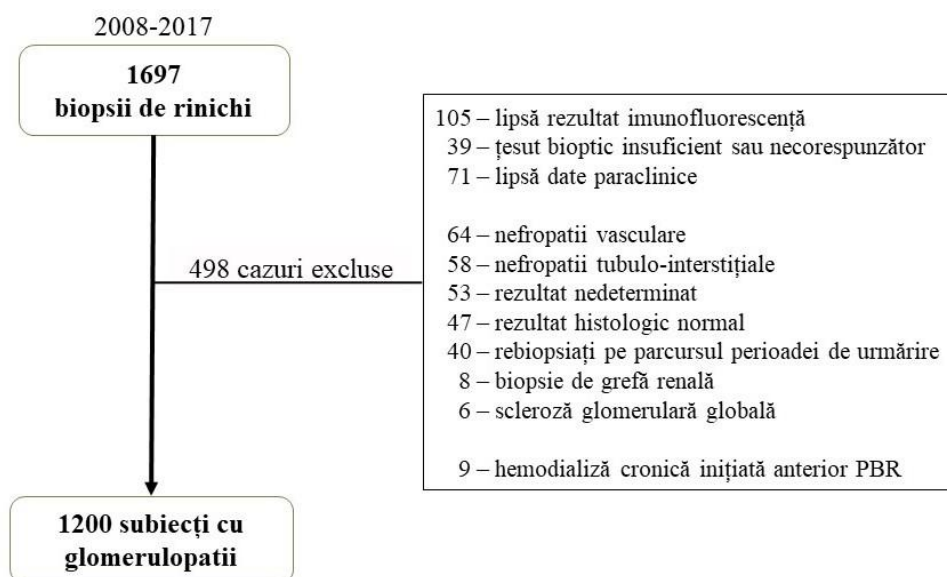
Din documentele medicale aferente rezultatului histopatologic au fost înregistrate datele de identificare ale pacienților pe baza cărora fiecare subiect a fost căutat în baza de date a Spitalului și au fost notați parametri demografici, clinici și de laborator de la momentul efectuării biopsiei. Datele clinice și de laborator de la momentul efectuării puncției biopsie de rinichi au fost considerați drept parametri inițiali, iar din istoricul medical al pacienților, a fost dedusă indicația PBR.

Criterii de includere au fost:

1. vârsta >18 ani;
2. diagnostic histologic de glomerulopatie în urma puncției biopsie de rinichi;

Criterii de excludere au fost:

1. rebiopsia pe perioada studiului;
2. biopsia de greafă renală;
3. prelevare de țesut bioptic de alt tip decât cel renal;
4. absența glomerulilor pentru examinarea microscopică la cel puțin una dintre cele 3 metode (microscopie optică, imunofluorescență, microscopie electronică);
5. absența datelor de laborator;
6. inițierea dializei cronice (de >1 lună) înainte de efectuarea biopsiei de rinichi.



Figură 1. Selecția pacienților. PBR: puncție biopsie de rinichi

Aplicând criteriile de selecție ale pacienților, în lotul final de studiu au fost incluși 1200 de subiecți (**Figura 1**).

Parametrii de evaluare ai studiului au fost:

1. Supraviețuirea rinichiului: necesitatea inițierii terapiei de substituție a funcțiilor rinichiului – hemodializă, dializă peritoneală sau transplant renal.
2. Supraviețuirea pacientului – mortalitatea de orice cauză.

Analiza statistică a datelor au fost efectuată cu ajutorul programelor IBM SPSS versiune 26, Analyse-it Medical Edition și SAS-Studio.

Pentru analiza descriptivă, variabilele au fost prezentate ca medie și interval de încredere a mediei de 95% sau mediană și interval de încredere de 95%, în funcție de distribuție (parametrică sau non-parametrică). Testul Shapiro-Wilk a fost folosit pentru a evalua dacă variabilele continue au distribuție parametrică sau non-parametrică.

Pentru comparația variabilelor continue, au fost folosite testul student T pentru compararea mediilor a două grupuri cu variabile continue cu distribuție parametrică; testul Kruskal-Wallis pentru compararea a două sau mai multe grupuri cu variabile continue cu distribuție non-parametrică și testul Chi-pătrat pentru variabilele calitative.

Incidența anuală a fost exprimată drept numărul total de cazuri anuale raportat la media populației la risc și exprimată per milion populație/an (pmp/an). Conform datelor recensământului efectuat în România în anul 2011 [11], a fost considerată populație la risc un număr de 7261401 persoane adulte, respectiv totalul populației aferente județelor din sudul și sud-estul României pe care Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila” le deservește - Buzău, Constanța, Tulcea, Vrancea, Argeș, Călărași, Dâmbovița, Giurgiu, Ialomița, Prahova, Teleorman, Ilfov, Municipiul București, Dolj, Gorj, Olt.

Pentru a evalua timpul până la apariția evenimentelor definite ca parametri finali de urmărire (inițierea TSFR sau decesul) a fost utilizată metoda Kaplan-Meier, iar pentru comparația curbelor de supraviețuire a două sau mai multe loturi am folosit testul log-rank. În vederea identificării factorilor de risc independenți care contribuie la apariția evoluției nefavorabile în intervalul de urmărire a fost folosită analiza hazardului proporțional (modelul Cox). În plus, pentru evaluarea supraviețuirii, a fost folosită și analiza riscului competitiv. Este considerat factor de risc competitiv acel eveniment (în studiile de față - decesul) care poate împiedica apariția evenimentului de interes final (TSFR). În analiza riscului competitiv,

subiecții la care intervine evenimentul competitiv au risc zero de a experimenta evenimentul de interes, comparativ cu analiza Kaplan-Meier în care probabilitatea evenimentului de interes este similară indiferent de prezența altor evenimente independente anterioare determinând supraestimarea incidenței cumulative a evenimentului de interes [12]. Pentru identificarea predictorilor independenți ai evenimentului de interes în prezența evenimentului competitiv a fost folosită funcția subdistribuției hazardului utilizând modelul Fine-Gray [13].

Rezultatele testelor și comparațiilor efectuate au fost interpretate drept semnificative statistic la o valoare a $p < 0,05$.

Cercetarea a fost realizată în conformitate cu Declarația de la Helsinki, iar protocolul a fost aprobat de către comisia de etică științifică a Spitalului Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila” care a acordat scutirea de consimțământ informat pentru participarea la studiu deoarece este o cercetare retrospectivă. Anterior efectuării puncției biopsie de rinichi, toți subiecții au semnat consimțământul informat la internare referitor la acordul de utilizare a datelor clinice, paraclinice și personale în studii clinice și consimțământul informat prin care își dau acordul de a efectua biopsia de rinichi.

STUDIUL 1 - EPIDEMIOLOGIA GLOMERULOPATIILOR LA ADULȚI ÎN SUD-ESTUL ROMÂNIEI

Acest studiu a fost structurat în trei părți. În prima parte au fost evaluate particularitățile glomerulopatiilor diagnosticate histologic în sudul și sud-estul României, în a doua parte a fost analizată dinamica evoluției glomerulopatiilor pe parcursul unei decade (2008-2017) și în a treia parte au fost evaluate comparativ frecvența și caracteristicile glomerulopatiilor diagnosticate în sudul și SE-României și Norvegia.

Rate medie a puncției biopsie de rinichi (PBR) a fost de 25,9 pmp/an pentru perioada 2008-2017, ceea ce ne situează pe ultimele locuri din Europa în privința practicării PBR.

Lotul analizat (N=1200) a fost reprezentat de pacienți de vârstă medie, majoritatea aflându-se în decada a 5-a de viață la momentul PBR (79% între 31-64 ani, 8% >65 ani), cu o ușoară predominanță a sexului masculin.

Sindromul nefrotic a fost principalul motiv de biopsie în cohorta studiată, înregistrat la mai mult de o treime dintre subiecți, urmat de sindromul nefritic cronic (la un sfert dintre pacienți), sindromul nefritic acut și insuficiența renală cronică de cauză neprecizată (aproximativ 1 din 10 pacienți fiecare).

Glomerulopatiile primitive reprezentate de nefropatia cu depozite mezangiale de IgA (NP IgA), nefropatia membranoasă, nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NGLM) și glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) au reprezentat jumătate (50,9%) din totalul glomerulopatiilor diagnosticate, restul fiind reprezentate de GN secundare (43,9%), respectiv GN ereditare (5,2%). Prima cauză de GP secundare a fost nefropatia diabetică. Bărbații au fost cel mai frecvent diagnosticați cu nefropatii primare - NP IgA, urmat de NP membranoasă și NGLM, în timp ce primul diagnostic histologic la femei a fost nefrita lupică, urmată de NP IgA și NGLM.

Pentru analiza dinamicii frecvenței GP pe parcursul decadei subiecții au fost împărțiți în 3 grupuri în funcție de perioade: perioada 1 (2008-2010; n=157), perioada 2 (2011-2014; n=452) și perioada 3 (2015-2017; n=591). A fost remarcată creșterea importantă a frecvenței diagnosticului GP pe parcursul celor 3 perioade investigate, în intervalul 2015-2017 fiind diagnosticate de 4 ori mai multe GP comparativ cu primul interval.

Subiecții diagnosticați cu GP în prima perioada analizată erau semnificativ mai tineri comparativ cu cei biopsiați în ultimele 2 perioade. În toate cele 3 perioade, în jur de 70% dintre subiecți aveau între 31-64 ani, însă în perioada 2008-2010 este remarcată o pondere semnificativ mai mare a tinerilor 18-30 ani (19,7%) comparativ cu celelalte două perioade (11,5% în 2011-2014 vs. 9,6% în 2015-2017; $p < 0,001$) și o frecvență mai redusă a vârstnicilor (>65 ani; 8,3% vs 17,7% în 2011-2014 vs. 17,9% în 2015-2017). Acest lucru sugerează extinderea indicației de biopsie și în rândul vârstnicilor odată cu creșterea experienței.

Diferența de vârstă a fost reflectată și de indicele de comorbiditate mai ridicat în ultimele două perioade comparativ cu prima perioadă fiind identificate cu o frecvență mai ridicată HTA, diabetul zaharat și manifestările aterosclerozei sistemice. Subiecții analizați din ultima perioadă au avut funcție renală semnificativ mai redusă comparativ cu cei din prima perioadă.

Sindromul nefrotic a constituit jumătate din indicațiile de biopsie pentru subiecții din prima perioadă și puțin sub jumătate pentru cea de a doua perioadă, în timp ce în ultima perioadă a fost indicație de PBR pentru doar o treime dintre subiecți. În perioada 3 a existat o proporție mai mare a subiecților care au fost biopsiați pentru insuficiența renală cronică de cauză neprecizată, restul indicațiilor de biopsie menținându-se în proporții echivalente comparativ cu perioadele 1 și 2.

Reiese astfel o tendință de modificare a indicațiilor biopsiei care a dus și la creșterea susținută a ratei biopsiei pe parcursul celor 3 perioade analizate. Consecutiv, este constată creșterea stabilă a incidenței tuturor substraturilor histologice de GP pe parcursul ultimelor 2 perioade raportat la prima perioadă. Odată cu creșterea ratei biopsiei, a fost înregistrată o tendință de modificare a spectrului glomerulopatiilor diagnosticate în cele 3 perioade prin creșterea frecvenței glomerulopatiilor secundare depistate în ultima perioadă comparativ cu prima perioadă (46,9% vs. 37,6%, $p = 0,03$).

Nu a fost observată diferență în privința frecvenței tipurilor de glomerulopatii primitive, indiferent de perioada analizată, nefropatia cu IgA fiind principalul substrat histologic, urmat de NGLM în perioada 2008-2010 și de nefropatia membranoasă în perioadele 2011-2014 și 2015-2017. Tipurile de GP ereditare au fost diagnosticate, de asemenea, într-o proporție similară ($p = 0,8$).

În privința substraturilor histologice ale GP care sunt înglobate în categoria GP secundare au fost constatate însă diferențe notabile între cele 3 perioade analizate. Cea mai importantă

modificare este în privința frecvenței nefropatiei diabetice care s-a triplat în ultima perioadă comparativ cu prima perioada analizată (40% vs. 13,6%), devenind primul tip de GP secundară diagnosticat între 2015-2017 comparativ cu al patrulea tip de GP diagnosticat în 2008-2010.

Din analiza comparativă a datelor din centrul nostru cu cele din Registrul Norvegian de Biopsii Renale reiese că rata biopsiei în Norvegia a fost de 6,5 ori mai mare (130,5 pmp/an) comparativ cu centrul nostru pentru intervalul de timp analizat (2008-2014).

Din comparația datelor demografice, a fost remarcat că subiecții diagnosticați cu GP din Norvegia erau mai vârstnici comparativ cu cei din România, un sfert dintre pacienții selectați având vârsta peste 65 ani (26,6% vs. 15,3%; $p < 0,001$), adulții tineri având proporții egale în ambele loturi analizate (15%). În ambele țări este observată o ușoară predominanță a pacienților de sex masculin. Funcția renală globală a fost semnificativ mai redusă în rândul subiecților cu glomerulopatii din Norvegia fiind observată o pondere ușor mai ridicată a categoriilor avansate G4-5 (32% vs. 26% în România).

Principala motivație a biopsiei în Norvegia a fost sindromul nefritic cronic, urmat de sindromul nefritic-nefrotic și, abia pe locul al treilea, sindromul nefrotic. Prin comparație, în România principala indicație de PBR a fost sindromul nefrotic la aproape jumătate dintre subiecți, urmat de sindromul nefritic cronic și sindromul nefritic acut. Sunt notabile și frecvența mai ridicată a biopsiei pentru anomalii urinare asimptomatice și injurie acută a rinichiului în Norvegia.

În perioada analizată, principalele GP diagnosticate în România au fost glomerulopatii primitive, pe primul loc fiind nefropatia cu IgA, urmată de nefropatia membranoasă și nefropatia glomerulară cu leziuni minime, cumulând 46% din totalul GP. Similar, nefropatia cu IgA a fost primul tip de glomerulopatie diagnosticat la un sfert dintre norvegieni, fiind urmată însă de glomerulopatii secundare, respectiv GN cu proliferare extracapilară (15%) și nefropatia diabetică (12%). Dintre GN cu proliferare extracapilară decelate în Norvegia predomină vasculitele ANCA pozitive (82%), urmate de Boala cu anticorpi anti-MBG în 8,6% din cazuri. De altfel, în Norvegia este remarcată o pondere mai mare a GP secundare (50,2% vs. 43%) în detrimentul celor primitive (45,6% vs. 53,2%), frecvența GP ereditare fiind similară (4,2% vs. 3,8%) ($p=0,004$).

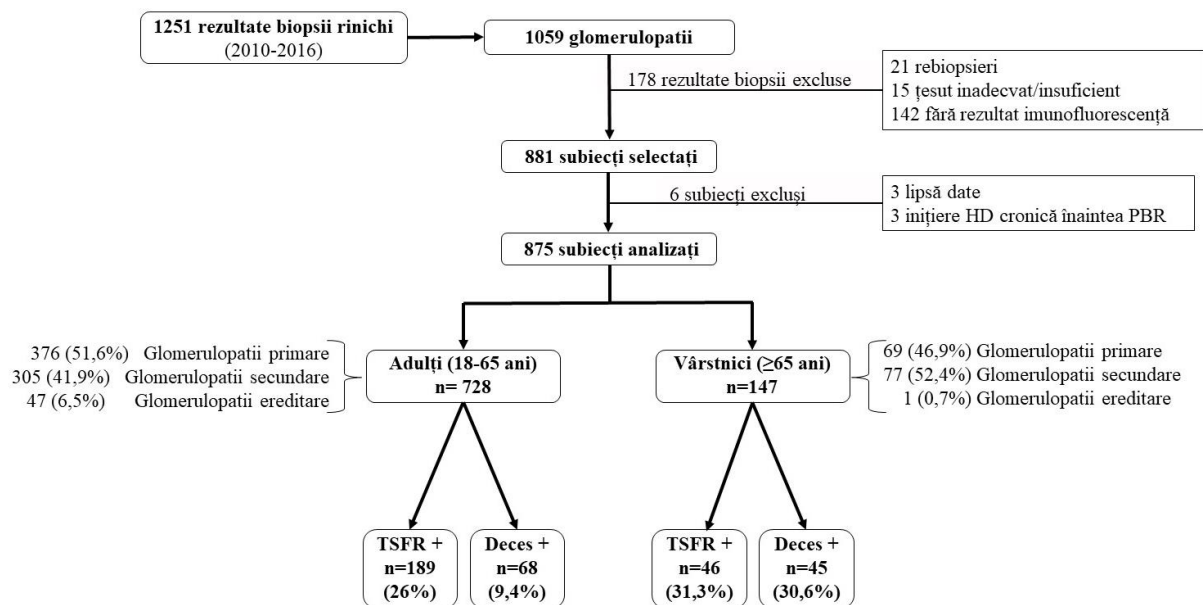
STUDIUL 2 - PROGNOSTICUL GLOMERULOPATIILOR LA VÂRSTNICI

În studiul 2 a fost evaluată utilitatea puncției biopsie de rinichi nativ și prognosticul renal și vital la pacienți adulți diagnosticați histologic cu glomerulopatii, având drept țintă populația vârstnică (>65 ani).

Menționăm că perioada de selecție a subiecților studiului curent a fost între 1 ianuarie 2010 și 31 Decembrie 2016 întrucât pentru acest interval au fost disponibile datele cele mai complete referitoare la modificările survenite în tratamentul pacienților.

În urma aplicării criteriilor de selecție a subiecților au fost în final analizați 875 de pacienți care au fost împărțiți în două grupuri: adulți (18-65 ani) și vârstnici (≥ 65 ani) (**Figura 2**).

Pacienții au fost urmăriți până pe 31 Mai 2018 pentru apariția evenimentului renal (inițierea hemodializei, a dializei peritoneale sau transplantul renal) sau până la înregistrarea decesului. Timpul mediu de urmărire a fost de 71,06 (95%IC 68,2 – 73,9) luni.



Figură 2. Selecția subiecților și împărțirea în cele două grupuri.

HD: hemodializă; PBR: puncție biopsie de rinichi; TSFR: tratament de substituție a funcțiilor rinichiului

Majoritatea subiecților din grupul vârstnicilor aveau între 65-74 ani (79%), în timp ce o cincime (21%) avea ≥ 75 ani.

Tabloul clinico-biologic ce a indicat biopsia a diferit în funcție de grupul de vârstă, astfel încât sindromul nefrotic a fost indicația principală de PBR la mai mult de jumătate dintre

vârstnici, însă la doar o treime dintre adulții <65 ani, în timp ce sindromul nefritic cronic, injuria acută a rinichiului și IRC de cauză neprecizată au fost mai frecvent înregistrate la cei <65 ani, ceea ce sugerează substratul diferit al GP la cele două grupuri.

Complicații consecutive PBR, niciuna severă, au avut incidență redusă, indiferent de grupa de vârstă.

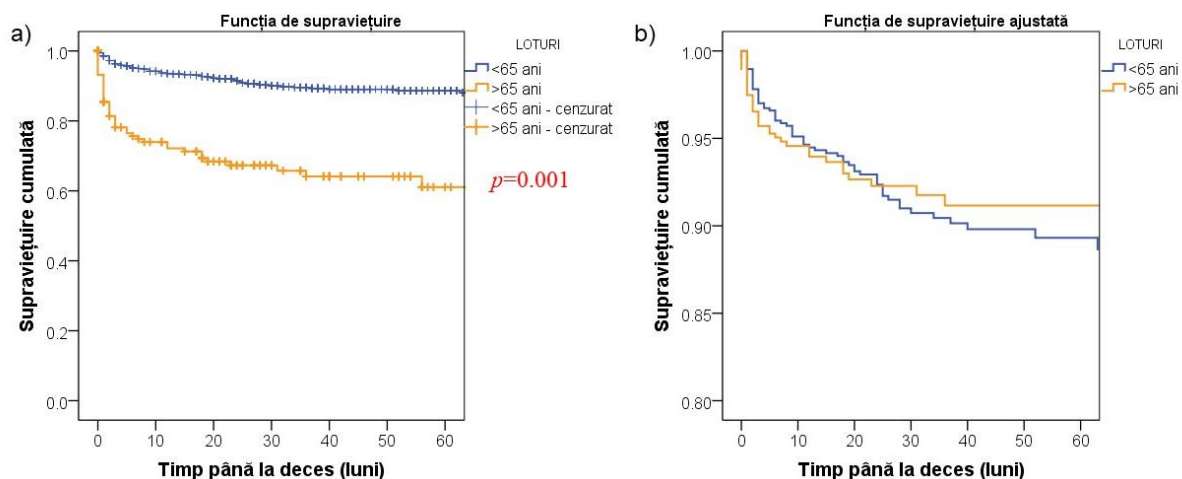
Glomerulopatiile secundare au fost mai des înregistrate în rândul vârstnicilor (52,4% vs. 41,9%, $p=0,004$), cele mai frecvente fiind amiloidoza (16%), urmată de nefropatia diabetică (12%). Nefropatia membranoasă a reprezentat un sfert din totalul cazurilor și a fost cea mai frecventă glomerulopatie primară a celor trecuți de 65 ani, urmată de nefropatia cu leziuni glomerulare minime.

Vârstnicii au avut funcție renală semnificativ mai redusă. Mai mult decât atât, aceștia au avut proteinurie mai mare și albumină serică mai redusă ceea ce este concordant cu proporția mai ridicată a sindromului nefrotic. Hematuria microscopică și hematiile dismorfice au fost observate în proporții similare, deși sindromul nefritic cronic a fost mai rar întâlnit la vârstnici.

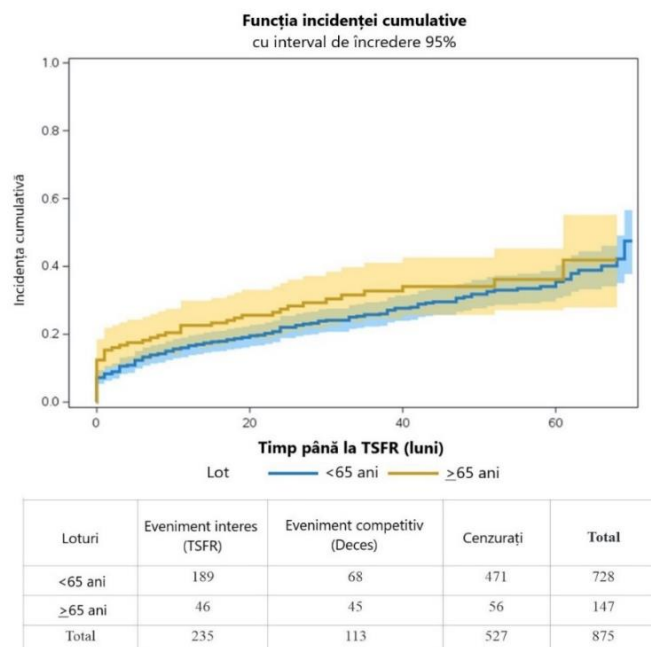
Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau sartanii au fost mai rar prescriși (în mai puțin de o treime din cazuri) vârstnicilor, în timp ce tratamentul imunosupresor a fost administrat cu o frecvență ușor mai ridicată celor peste 65 ani, atât înainte, cât și după PBR. Rezultatul histologic în urma PBR a dus la modificarea tratamentului la aproape jumătate dintre subiecți, în proporții similare în ambele grupuri analizate.

Fără a fi surprinzător, rata mortalității a fost mai ridicată printre vârstnici (OR 4,2; 95%IC 2,7 – 6,7; $p<0,0001$). În analiza univariată dependentă de timp (**Figura 3a**), pacienții trecuți de 65 ani au avut un timp mediu de supraviețuire mai redus comparativ cu subiecții cu vârstă sub 65 ani [62,6 (95%IC 54,1 - 71,06) vs. 88,3 (95%IC 86,1 – 90,4) luni, log rank $p=0,001$]. Predictorii independenți pentru mortalitate au fost diagnosticul de glomerulopatie secundară alături de vârsta mai avansată, indexul de comorbiditate Charlson mai ridicat și absența tratamentului cu blocanți ai sistemului renină angiotensină-aldosteron.

TSFR a fost inițiată în proporții similare în ambele grupuri (OR 1,2; 95%IC 0,8 - 1,9; $p=0,1$).



Figură 3. Supraviețuirea neajustată (a) și ajustată (b) în funcție de vârstă (albastru <65 ani, portocaliu ≥65 ani)



Figură 4. Incidența cumulativă (95% interval de încredere) a prognosticului renal la adulți <65 ani (albastru) vs. ≥65 ani (portocaliu) considerând riscul competitiv al decesului. TSFR: tratament de substituție a funcției rinichiului

În analiza competitivă până la evenimentul de interes în care decesul este considerat eveniment competitiv, vârstnicii și cei mai tineri de 65 ani au avut supraviețuire a rinichiului similară [Funcția de incidență cumulativă: 0,4 (95%IC 0,26-0,53) vs. 0,34 (95%IC 0,28 – 0,39), $p=0,08$] (Figura 4).

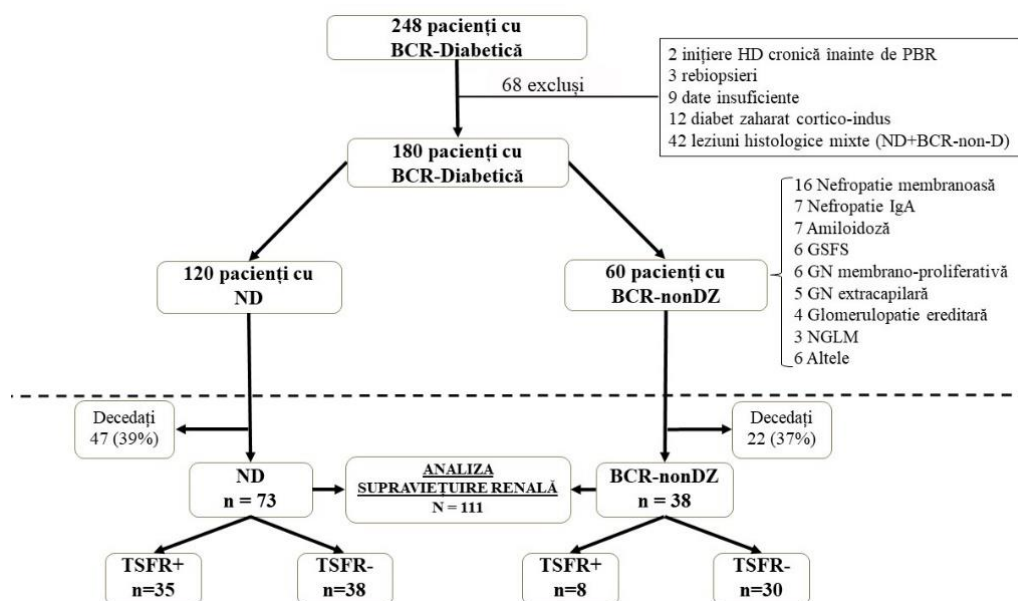
După ajustarea pentru factorii de risc cunoscuți pentru progresia BCR, vârsta mai mică pare să fie asociată cu un risc crescut de TSFR (HR=0,98; $p=0,03$) într-un model de subdistribuție a hazardului, alături de hipertensiunea arterială, hemoglobina mai mică, eFG mai redus și proteinuria mai mare.

STUDIUL 3 - LEZIUNILE GLOMERULARE NON-DIABETICE LA PACIENTUL DIABETIC CU GLOMERULOPATHII – PREDICTORI CLINICI ȘI PROGNOSTICI

În studiul 3 am evaluat frecvența leziunilor glomerulare non-diabetice, predictorii clinici și prognosticul renal într-o cohortă de adulți diabetici cu Boală cronică de rinichi.

Criteriile de selecție în studiu au fost cele generale, descrise în Metodologia generală a cercetării, la care au fost adăugate:

- Criterii de includere: diagnosticul de diabet zaharat anterior cunoscut;
- Criterii de excludere:
 - diabet zaharat corticoindus;
 - leziuni histologice mixte (leziuni de BCR-nonDZ suprapuse celor de nefropatie diabetică).



Figură 5. Selecția pacienților.

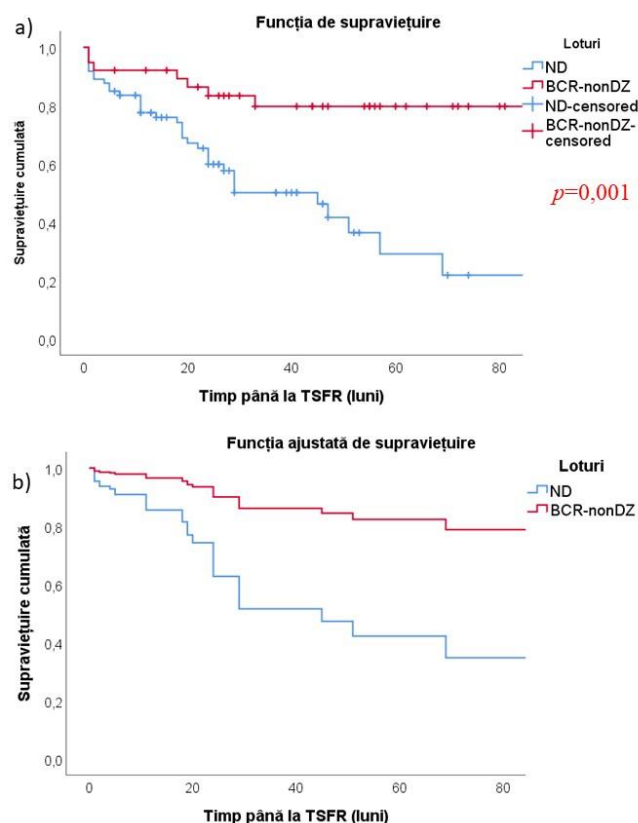
BCR: Boală cronică de rinichi; BCR-nonDZ: Boală cronică de rinichi non diabetică; ND: nefropatie diabetică; HD: hemodializă; PBR: puncție biopsie de rinichi; GSFS: glomeruloscleroză focală și segmentară; GN: glomerulonefrită; NGLM: nefropatie glomerulară cu leziuni minime; TSFR: tratament de substituție a funcțiilor rinichiului

În final au fost analizați 180 subiecți (**Figura 5**).

BCR-nonD a fost diagnosticată la o treime dintre subiecți. Cel mai frecvent substrat histologic a fost nefropatia membranoasă (27%), urmată de nefropatia cu IgA și amiloidoză (12% fiecare).

Indicația de biopsie a fost diferită în funcție de grup: în grupul BCR-nonDZ biopsia a fost mai frecvent motivată de sindromul nefrotic, în timp ce sindromul nefritic cronic, anomalile urinare asimptomatice și IRC de cauză neprecizată au fost motivele mai frecvente în grupul ND, ceea ce sugerează prezentări clinice distincte în cazul ND și BCR-nonDZ.

Durata mai scurtă a DZ, absența retinopatiei diabetice și prezentarea clinică cu sindrom nefrotic au fost predictorii independenți pentru BCR-nonDZ în regresia logistică multivariată.



Figură 6. Supraviețuirea neajustată (a) și ajustată (b) în funcție de diagnosticul histologic (nefropatie diabetică – albastru, BCR non-diabetică – roșu). TSFR: tratament de substituție a funcțiilor rinichiului; ND: nefropatie diabetică

Pe parcursul perioadei de urmărire au decedat 60 de subiecți (38%). Nu a fost diferență în privința mortalității între grupurile analizate (39% în grupul ND și 37% în grupul BCR-nonDZ, $p=0,4$).

Analiza de supraviețuire renală a inclus în final 111 subiecți (38 cu BCR-nonDZ). TSFR a fost inițiată la 24% dintre pacienți, cu o frecvență mai ridicată printre pacienții din grupul ND față de BCR-nonDZ: 35 (48%) vs. 8 (21%); $p=0,01$. Timpul mediu de supraviețuire al întregii cohorte a fost 62 (95%IC 51-72) luni, iar supraviețuirea rinichiului la 12, 36 și 60 luni a fost 82%, 61% și 52%.

În analiza univariată dependentă de timp (**Figura 6a**), subiecții cu BCR-nonDZ au avut supraviețuire a rinichiului mai bună comparativ cu cei cu ND [82 (95%IC 67 - 97) vs. 45 (95%IC 34 – 56,5) luni, log rank p=0,001]. În plus, avantajul de supraviețuire a persistat după ajustarea pentru factorii de risc de progresie a BCR (**Figura 6b**). Pe lângă diagnosticul histopatologic, alți predictori independenți asociați cu un prognostic renal negativ au fost eFG, proteinuria de la momentul PBR și absența tratamentului cu blocați ai SRAA.

STUDIUL 4 - ROLUL PROGNOSTIC AL DIABETUL ZAHARAT LA ADULȚI DIABETICI CU GLOMERULOPATII NON-DIABETICE

În studiul de față a fost evaluat rolul prognostic renal al diabetului zaharat la adulți cu glomerulopatii, considerând și riscul competitiv al decesului în analiza de supraviețuire a rinichilor.

Au fost incluși toți cei 1200 pacienți selectați conform criteriilor detaliate în capitolul destinat Metodologiei generale a cercetării.

Parametrii de evaluare au fost supraviețuirea rinichiului (necesitatea inițierii TSFR – dializă sau transplant renal) și supraviețuirea pacientului (decesul).

Subiecții incluși în studiu au fost împărțiți în trei grupuri: diabetici cu ND (grup ND; n=150), diabetici cu GP (grup DZ-GP; n=63) și non-diabetici cu GP (grup nonDZ-GP; n=987). Dintre pacienții cu ND, 30% aveau leziuni mixte de nefropatie diabetică asociate cu alte leziuni glomerulare.

Au fost observate diferențe semnificative ale tabloului clinico-biologic care a dus la prescrierea biopsiei de rinichi, astfel încât pentru ND principalul motiv a fost IRC de cauză neprecizată (o treime), urmată de sindromul nefrotic (aproape o treime), în timp ce pentru subiecții cu alte tipuri de GP decât ND, indiferent de prezența diagnosticului de DZ, prima indicație de PBR a fost sindromul nefrotic, identificat mai frecvent la pacienții diabetici cu GP (jumătate din cazuri), comparativ cu cei fără DZ (puțin peste o treime). A doua indicație de biopsie pentru cei din grupul DZ-GP a fost sindromul nefritic cronic, la egalitate cu sindromul nefritic acut (14%), în timp ce pentru nonDZ-GP a fost sindromul nefritic cronic (la o treime din subiecți).

Principalul tip de afectare histologică în rândul subiecților diabetici fără ND a fost nefropatia membranoasă, urmată de nefropatia cu IgA, comparativ cu subiecții non-diabetici la

care primul substrat histologic a fost nefropatia cu IgA, urmată de nefropatia membranoasă și nefropatia glomerulară cu leziuni minime. De remarcat proporția mică a pacienților diabetici cu nefrita lupică (3%) comparativ cu 11% printre cei non-diabetici.

Prognosticul vital al pacienților cu glomerulopatii

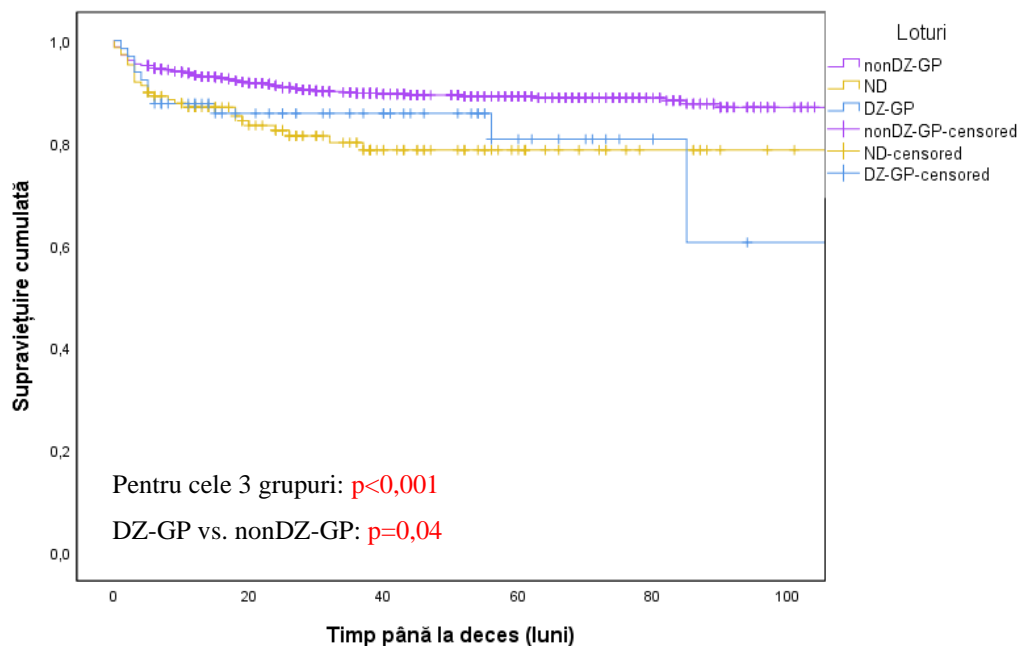
Pe parcursul perioadei medii de urmărire, 11% dintre pacienți au decedat.

Mortalitatea a fost mai ridicată în rândul pacienților diabetici, interesând proporții similare (18%) în grupul ND și DZ-GP, semnificativ mai mare față de grupul nonDZ-GP, diferența de supraviețuire fiind menținută și la analiza Kaplan-Meier (log rank $p=0,002$), inclusiv între loturile DZ-GP și nonDZ-GP (log rank $p=0,04$) (Tabelul 1, Figura 7).

Tabel 1. Supraviețuirea fără eveniment renal și deces în funcție de prezența diabetului zaharat și a tipurilor de glomerulopatii

Lot	Nr.	TSFR DA	Media supraviețuirii fără TSFR (95% IC) luni	log rank p	Deces DA	Media supraviețuirii fără deces (95% IC) luni	log rank p
ND	150	58 (38,7%)	58,1 (46,8-69,5)	<0,001	27 (18%)	95,4 (87,6-103,1)	0,002
DZ-GP	63	15 (23,8%)	77,4 (64,2-90,6)		11 (17%)	87,3 (74,5-100)	
nonDZ-GP	987	207 (21%)	94,1 (90,5-97,7)		99 (10%)	110,9 (108,4-113,4)	
Total	1200	280 (23,3%)	90,3 (86,9-93,7)		137 (11%)	109 (106,6-111,4)	

ND: nefropatie diabetică; nonDZ-GP: glomerulopatii la pacienți non-diabetici; DZ-GP: glomerulopatii la pacienți diabetici; TSFR: tratament de substituție a funcțiilor rinichiului.



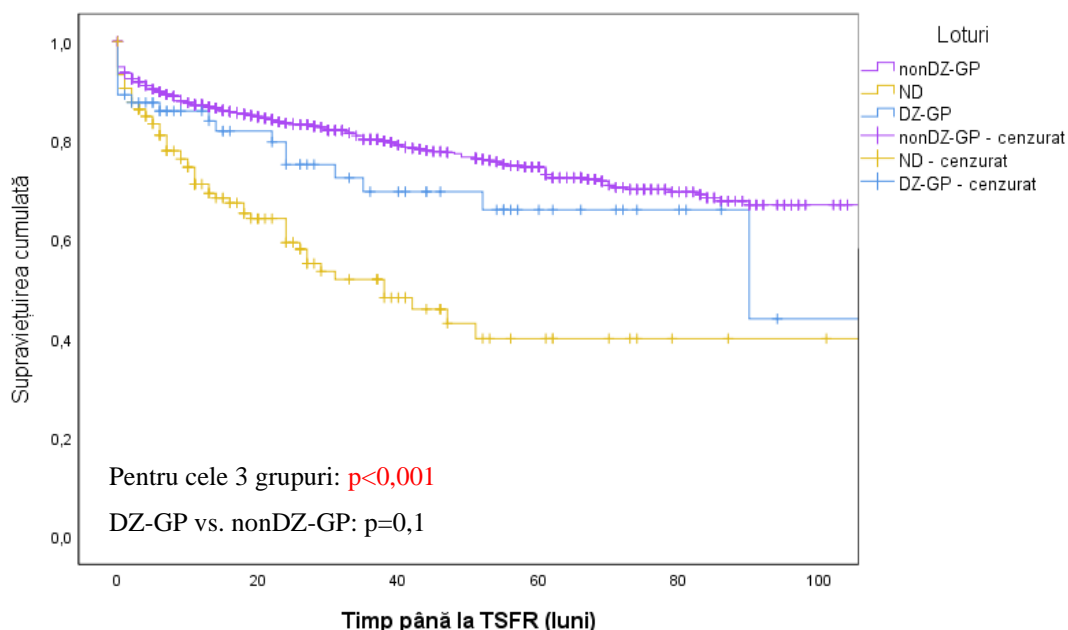
Figură 7. Supraviețuirea cumulată fără deces în funcție de prezența diabetului zaharat și a tipului de glomerulopatii

Pentru identificarea factorilor de risc independenți care contribuie la apariția decesului au fost analizate două modele multivariate. În primul model au fost introduse comorbiditățile semnificative la analiza univariată (diabet zaharat și insuficiență cardiacă congestivă) pe lângă ceilalți parametri semnificativi. În modelul 2, a fost introdus doar indicele de comorbiditate Charlson drept indicator al poverii bolilor, diabetul zaharat și insuficiența cardiacă fiind deja incluse în calculul indicelui Charlson.

Riscul de deces nu a fost prezis de istoricul de diabet zaharat (în modelul 1) sau de tipul de afectare histologică la analiza multivariată (în modelele 1 și 2). Predictorii independenți ai mortalității au fost vârsta, prezența insuficienței cardiace congestive, hemoglobina, albumina serică și nivelul seric al colesterolului mai reduse în modelul 1. În modelul 2, indicele de comorbiditate Charlson și absența tratamentului cu blocați ai SRAA au prezis independent decesul, pe lângă vârsta și nivelul mai redus al hemoglobinei, albuminei și colesterolului seric.

Prognosticul renal al pacienților cu glomerulopatii

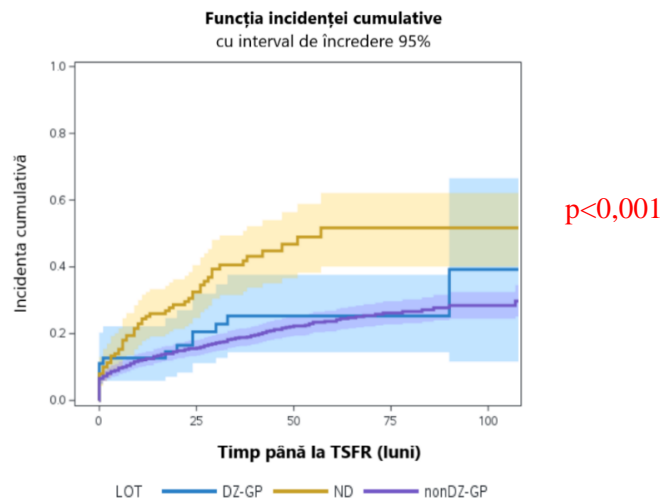
La 23% dintre subiecți evoluția a impus inițierea TSFR. Probabilitatea de supraviețuire a rinichiului la 12, 24, 36, 48 și 60 luni a fost de 85%, 81%, 77%, 73% respectiv 68%.



Figură 8. Supraviețuirea cumulată fără eveniment renal în funcție de prezența diabetului zaharat și a tipului de glomerulopatii

Analiza Kaplan-Meier a evidențiat diferență de supraviețuire a rinichiului fără necesar de inițiere a dializei sau transplant renal între cele trei grupuri studiate, cel mai scurt timp de

supraviețuire fiind înregistrat în rândul celor cu ND (**Figura 8, Tabelul 1**). Nu a fost înregistrată diferență în privința supraviețuirii rinichilor între cei din grupul DZ-GP și cei nonDZ-GP (log rank $p=0,1$).



Loturi	Eveniment interes (TSFR)	Eveniment competitiv (Deces)	Cenzurați	Total
ND	58	27	65	150
DZ-GP	15	11	37	63
nonDZ-GP	207	99	681	987
Total	280	137	783	1200

Figură 9. Incidența cumulativă a TSFR în cele trei grupuri împărțite în funcție de diagnosticul de diabet zaharat și substratul glomerulopatiilor considerând riscul competitiv al decesului.

ND: nefropatie diabetică; DZ-GP: grup glomerulopatii la diabetici; grup non-DZ: grup glomerulopatii la non-diabetici.

În analiza competitivă până la apariția TSFR în care evenimentul competitiv a fost considerat decesul, a fost observată o diferență semnificativă în privința supraviețuirii rinichiului sugerată de funcțiile de incidență cumulativă (FIC) distincte între cele 3 grupuri: grup ND 0,5 (95%IC 0,4-0,6) vs. Grup DZ-GP 0,3 (95%IC 0,1-0,6) vs. Grup nonDZ-GP 0,3 (95%IC 0,2-0,4); $p<0,001$ (**Figura 9**). Cu toate acestea, FIC nu a fost diferită între grupul DZ-GP comparativ cu nonDZ-GP ($p=0,5$).

Într-un model de subdistribuție a hazardului în care au fost introduse variabilele cu efect cunoscut asupra progresiei BCR, diabetul zaharat nu a fost menținut predictor independent pentru evoluția către TSFR. Filtratul glomerular mai redus, albumina serică mai mică și hipertensiunea arterială au fost predictori independenți pentru evoluție către necesar de dializă sau transplant renal.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Glomerulopatiile, deși sunt afecțiuni rare, reprezintă a treia cauză de inițiere a tratamentului de substituție a funcțiilor rinichiului în majoritatea țărilor, inclusiv în România [4]. În plus, nefropatia diabetică - complicație microvasculară severă a diabetului zaharat caracterizată de leziuni histologice semnificative ale glomerulilor, deci tot o glomerulopatie, nu este inclusă în raportările registrelor de dializă și transplant renal drept glomerulopatie, ci în categoria de TSFR inițiată din cauza diabetului zaharat – prima cauză globală de TSFR. Deci, cumulat, glomerulopatiile cu nefropatia diabetică sunt principalele cauze de inițiere a TSFR care, pe lângă impactul socio-economic semnificativ, reduce considerabil calitatea vieții și supraviețuirea acestor bolnavi. Astfel, utilizând rezultatele histologice în urma efectuării puncției biopsie de rinichi nativ din Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila”, un centru terțiar ce oferă asistență nefrologică pentru mai mult de o treime din populația țării, a fost efectuat un studiu longitudinal, retrospectiv, pe 1200 pacienți adulți cu glomerulopatii diagnosticate histologic, cu scopul de a identifica cele mai frecvente tipuri de afectare glomerulară din țara noastră, de a descrie caracteristicile pacienților cu glomerulopatii și de a evalua prognosticul renal și vital al subiecților cu aceste afecțiuni.

Lucrarea doctorală de față a analizat cel mai mare lot de pacienți cu glomerulopatii din România, pe baza cărui contribuim cu informații importante despre epidemiologia acestor patologii, precum și despre practica medicală locală ce interesează efectuarea puncției biopsie de rinichi. Pentru a obține o imagine mai obiectivă asupra practicii medicale din centrul nostru, am comparat rezultatele cu o serie de date disponibile din Registrul Norvegian de Biopsii Renale: 1866 de subiecți biopsiați în intervalul 2008-2014 în Norvegia – raportat la o populație cu 30% mai mică decât cea din sudul și sud-estul României.

Comparativ cu alte țări europene, inclusiv Norvegia, atragem atenția asupra unei rate a efectuării puncției biopsie de rinichi semnificativ mai redusă (13,6 PBR pmp/an) – de 6,5 ori mai mică față de Norvegia pentru intervalul 2008-2014, respectiv de 5 ori mai mică pentru toată perioada analizată; ceea ce ne situează printre ultimele locuri din Europa, fiind urmați doar de Serbia și de un alt centru din nord-vestul României.

Similar cu majoritatea studiilor europene și non-europene, am remarcat o pondere ușor mai ridicată a glomerulopatiilor în rândul bărbaților, vârsta medie la diagnostic corespunzând decadelor 5 și 6 de viață.

Principalul tip de glomerulopatie identificat histologic în centrul nostru a fost nefropatia cu depozite mezangiale de IgA, rezultat concordant cu al majorității raportărilor din țările europene, inclusiv Norvegia. După NP cu IgA, nefropatia membranoasă și nefropatia diabetică au urmat ca frecvență a GP. A fost remarcat însă că odată cu trecerea timpului, a crescut notabil ponderea diagnosticului nefropatiei diabetice (de 4,5 ori mai mult în ultimii 3 ani de analiză față de primii 3 ani), în detrimentul nefropatiilor primitive (NP membranoasă, NGLM). Cele mai rare tipuri de GP au fost GN endocapilare difuze și GP ereditare. Bărbații au fost cel mai des diagnosticați cu nefropatie cu depozite mezangiale de IgA, urmat de nefropatie membranoasă, în timp ce femeile au fost mai frecvent diagnosticate cu nefrita lupică, urmat de nefropatia cu depozite mezangiale de IgA.

Cea mai frecventă indicație de biopsie, în aproape jumătate din cazuri, a fost sindromul nefrotic, urmat de sindromul nefritic cronic, comparativ cu Norvegia unde prima cauză de biopsie a fost sindromul nefritic cronic, urmat de sindromul nefritic-nefrotic. Rezultă că biopsia în țara noastră este mai des indicată pentru manifestări clinice evidente, decât pentru anomalii identificate în urma investigațiilor urinare, respectiv ale funcției renale, ceea ce sugerează o insuficiență a programelor de triaj al populației, precum și a asistenței medicale din ambulator. Totuși, analizând dinamica biopsiei pe parcursul celor zece ani în centrul nostru, a fost remarcată tendința de modificare a practicii medicale în ultimii ani în sensul extinderii indicației de biopsie către pacienți mai vârstnici, cu funcție renală mai redusă și manifestări clinice mai puțin evidente clinic – IRC de cauză neprecizată, anomalii urinare asimptomatice; ceea ce a dus și la modificarea frecvenței unora dintre tipurile de glomerulopatii, în favoarea celor secundare (nefropatie diabetică, amiloidoză, GN extracapilare).

Odată cu creșterea speranței de viață, crește și frecvența pacienților vârstnici cu BCR, inclusiv cu glomerulopatii. Lucrarea de față aduce informații valoroase cu privire la frecvența glomerulopatiilor în rândul vârstnicilor, la siguranța efectuării puncției biopsie de rinichi la această categorie de pacienți considerată fragilă din cauza multiplelor comorbidități asociate, precum și despre prognosticul renal al vârstnicilor cu GP, în prezent fiind puține studii în literatură care tratează acest subiect. Din rezultatele studiului 2 ce abordează prognosticul renal și caracteristicile GP în rândul vârstnicilor (≥ 65 ani), reiese că principalele indicații de efectuare a PBR la această categorie de pacienți au fost sindromul nefrotic și sindromul nefritic acut, iar cele mai frecvente tipuri de GP diagnosticate histologic au fost nefropatia membranoasă și amiloidoza. Complicațiile asociate PBR la vârstnici au fost rare, similare cu cele înregistrate la adulții < 65 ani, iar rezultatul histologic a impus schimbarea tratamentului imunosupresor la

jumătate dintre pacienți. Având în vedere aceste aspecte, precum și faptul că prognosticul renal al pacienților cu GP nu pare a fi mai sever odată cu avansarea în vârstă, concluzionăm că punția biopsie de rinichi este o investigație din urma căreia vârstnicii pot beneficia cel puțin la fel de mult ca tinerii pentru că oferă informații histologice esențiale pentru terapia specifică a bolii.

Lucrarea de față aduce în plus contribuții în ceea ce privește afectarea glomerulară a pacienților cu diabet zaharat, o boală metabolică frecventă în populația generală cu morbiditate și mortalitate ridicate și prevalență în continuă creștere. Pacienții diabetici au reprezentat aproximativ o cincime din cohorta analizată, fiind predominant bărbați de vârstă medie, cu multiple comorbidități. Dintre acești pacienți, o treime a avut identificate histologic alte leziuni glomerulare decât nefropatia diabetică (BCR non-diabetică).

Din rezultatele studiului 3 reiese că cele mai frecvente cauze de BCR non-diabetică au fost nefropatia membranoasă și nefropatia cu IgA, iar la unul din cinci pacienți diabetici, rezultatul histologic a determinat modificarea tratamentului. Concluzionăm astfel că diagnosticul histologic este de asemenea esențial pentru clarificarea epidemiologiei afecțiunilor rinichiului la pacienții cu diabet zaharat, precum și pentru a optimiza strategia terapeutică.

În plus, diagnosticul histologic al glomerulopatiilor la pacienții diabetici aduce de asemenea informații valoroase din punct de vedere prognostic, după cum rezultă din studiul 4 al lucrării doctorale. Astfel, deși mortalitatea pacienților cu diabet zaharat și BCR non-diabetică este mai mare decât a pacienților non-diabetici cu glomerulopatii, riscul de TSFR al pacienților cu GP non-diabetice pare a fi similar, indiferent de istoricul de diabet zaharat, chiar și dacă este luat în considerare riscul de a deceda înainte de a fi necesară dializa sau transplantul de rinichi. În schimb, prognosticul renal al pacienților cu nefropatie diabetică este semnificativ mai sever comparativ cu cel al pacienților cu GP, diabetici sau nu. Din cunoștințele noastre, acesta este primul studiu care evaluează supraviețuirea rinichiului la pacienții diabetici cu glomerulopatii, considerând și riscul competitiv al decesului în apariția evenimentului renal.

Prin contribuțiile lucrării doctorale curente pot fi puse bazele unui Registru Național de Biopsii Renale care ar facilita analiza dinamicii epidemiologiei glomerulopatiilor și prognosticul acestor afecțiuni cu scopul dezvoltării mijloacelor de depistare precoce și prevenție, precum și de ameliorare a asistenței medicale oferite acestor pacienți.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Mircescu G, Mandache E, Stancu S, Gener I, Checheriță A, Andreiana I și col. Glomerulopatiile. București: Editura Medicală; 2016, p. 1–346.
2. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. În: The Lancet. Lancet Publishing Group; 2016. p. 2036–48.
3. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Vol. 389, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1238–52.
4. ERA Registry Annual Report 2020 REGISTRY. [citată 13 februarie 2023]. Disponibil la: www.era-online.org/research-education/era-registry
5. ERA-Registry-Annual-Report-2019. [citată 13 februarie 2023]; Disponibil la: <https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2022/11/ERA-Registry-Annual-Report-2019.pdf>
6. Hu J, Ke R, Teixeira W, Dong Y, Ding R, Yang J și col. Global, Regional, and National Burden of CKD due to Glomerulonephritis from 1990 to 2019. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. ianuarie 2023;18(1):60–71.
7. Covic A, Vlad CE, Căruntu ID, Voroneanu L, Hogas S, Cusai S, și col. Epidemiology of biopsy-proven glomerulonephritis in the past 25 years in the North-Eastern area of Romania. Int Urol Nephrol. 1 februarie 2022;54(2):365–76.
8. Căpușă C, Andreiana I, Andronesi A, Ismail G, Mehedinți AM, Lupușoru G, și col. Nefrologia în practica medicului de familie. În: Afecțiuni glomerulare primitive. Ediția 1, București: Editura Medicală; 2022. p. 142–92.
9. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. Vol. 74, Kidney International. 2008. p. 710–20.
10. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, și col. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. Sci Rep. 1 decembrie 2020;10(1).
11. Recensământ România 2011 – Rezultate. [citată 13 octombrie 2023]. Disponibil la: <https://www.recensamantromania.ro/rpl-2011/rezultate-2011/>
12. Zhang Z. Survival analysis in the presence of competing risks. Ann Transl Med. 1 februarie 2017;5(3).
13. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. Stat Med. 30 noiembrie 2017;36(27):4391–400.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole

1. **Popa O**, Stefan G, Capusa C, Mandache E, Stancu S, Petre N, Mircescu G. Non-diabetic glomerular lesions in diabetic kidney disease: clinical predictors and outcome in an Eastern European cohort. *Int Urol Nephrol*. 2021 Apr;53(4):739-747. doi: [10.1007/s11255-020-02681-x](https://doi.org/10.1007/s11255-020-02681-x). Epub 2020 Oct 31. PMID: 33128721. ISI, FI 2,3. (Capitolul 8 – pag. 93 -103)
2. **Popa O**, Capusa C, Stefan G, Mandache E, Stancu S, Petre N, Mircescu G. How useful is kidney biopsy for the management of glomerulopathies in the elderly? *J Nephrol*. 2022 Dec;35(9):2301-2312. doi: [10.1007/s40620-022-01427-5](https://doi.org/10.1007/s40620-022-01427-5). Epub 2022 Sep 9. PMID: 36083532, ISI, FI 4,4. (Capitolul 7 – pag. 80 - 92)
3. Ștefan G, Stancu S, Zugravu A, Petre N, Secăreanu S, **Popa O**, Capusa C. Immunosuppressive therapy versus supportive care in IgA nephropathy patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 9;101(36):e30422. doi: [10.1097/MD.00000000000030422](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030422). PMID: 36086774, ISI, FI 1,8.
4. Stefan G, Stancu S, Zugravu A, **Popa O**, Zubidat D, Petre N, Mircescu G. Negative anti-phospholipase A2 receptor antibody status at three months predicts remission in primary membranous nephropathy. *Ren Fail*. 2022 Dec;44(1):258-268. doi: [10.1080/0886022X.2022.2033265](https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2033265). PMID: 35172682; PMCID: PMC8863379, ISI; FI 3,2.

Postere

1. **Popa O**, Stefan G, Petre N, Dumitru D, Capusa C, Mircescu G. Is Remission of Hematuria Associated with Kidney Outcome in Biopsy-Proven Primary Iga Nephropathy? *Nephrology Dialysis Transplantation* 37(Supplement_3), Mai 2022.
2. **Popa O**, Popa T, Pana N, Stanciu A, Mircescu G; Capusa C. Prognostic value of hematological inflammation markers for mortality in patients with biopsy-proven glomerulopathies. *Kidney International Reports* 7(2):S48-S49, Februarie 2022
3. **Popa O**, Popa T, Petre N, Stanciu A, Capusa C, Mircescu G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcome in crescentic glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36(Supplement_1), Mai 2021
4. **Popa O**, Popa T, Petre N, Stanciu A, Capusa C, Mircescu G. Blood cell distribution width and outcome in subjects with biopsy-proven glomerulopathies. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(Supplement_3), Iunie 2020.

5. **Popa O**, Stefan G, Mandache E, Pana N, Capusa C, Mircescu G. Kidney outcome in diabetic subjects with primitive glomerulopathies compared to diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 34(Supplement_1), Iunie 2019