

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

**Impactul stresului oxidativ la pacienții cu boală cronică de rinichi asupra  
procesului de maturare a fistulei arterio-venoase native**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. GENER ISMAIL**

**Student-doctorand:**

**VINEREANU ION-VLAD**

**2024**

## Cuprins

<b>Lista cu lucrările științifice publicate.....</b>	<b>3</b>
<b>Introducere.....</b>	<b>4</b>
<b>I. Partea generală</b>	
<b>I.1. Stresul oxidativ: definiție, surse endogene și exogene ale radicalilor liberi, mecanisme antioxidante, antioxidanți endogeni și exogeni, rolul toxinelor uremice în apariția stresului oxidativ și efectul acestora asupra elasticității vasculare.....</b>	<b>6</b>
<b>I.2. Fistula arterio-venoasă nativă: definiție, tipuri de FAV native, definiția FAV mature, procesul de maturare, influența stresului oxidativ asupra procesului de maturare, complicații.....</b>	<b>8</b>
<b>II. Contribuții personale</b>	
<b>II.3. Ipoteza de lucru, obiective generale, metodologie.....</b>	<b>9</b>
<b>II.5. Studiul 1. Impactul stresului oxidativ asupra procesului de maturare al fistulelor arterio-venoase native.....</b>	<b>11</b>
<b>II.6. Studiul 2. Relevanța stresului oxidativ în patogeniza calcificărilor vasculare la pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiu pre-dialitic.....</b>	<b>15</b>
<b>II.7. Concluzii și contribuții personale.....</b>	<b>20</b>
<b>Bibliografie selectivă.....</b>	<b>22</b>

## Lista cu lucrări științifice publicate

1. Vinereanu V, Peride I, David C, Radulescu D, Turcu FL, Jinga M, Ferechide D, Niculae A. The Effect of Altered Redox Homeostasis on Vascular Wall Elasticity in Patients with Chronic Kidney Disease. Rev. Chim.[internet]. 2017 Jun;68(6):1216-122. <https://doi.org/10.37358/RC.17.6.5644>
2. Vinereanu I-V, Peride I, Niculae A, Tiron AT, Caragheorgheopol A, Manda D, Checherita IA. The Relationship between Advanced Oxidation Protein Products, Vascular Calcifications and Arterial Stiffness in Predialysis Chronic Kidney Disease Patients. Medicina. 2021;57(5):452. <https://doi.org/10.3390/medicina57050452>

## Introducere

Boala cronică de rinichi este o patologie cu un impact semnificativ asupra sistemului cardiovascular, fapt evidențiat prin ratele de morbiditate și mortalitate ridicate mai ales în cazul pacienților aflați într-un stadiu avansat de declin al funcției renale și în mod special, la pacienții care necesită terapii de supleare a funcției renale precum hemodializa sau dializa peritoneală.

Această predispoziție de a dezvolta complicații cardiovasculare este incomplet justificată de factorii de risc tradiționali. Astfel, pentru a putea înțelege și trata într-un mod complet boala cronică de rinichi este necesară cunoașterea agenților specifici care contribuie la deteriorarea accelerată a patului vascular, agenți precum hiperparatiroidismul secundar, anemia cronică sau stresul oxidativ. Domeniul de cercetare al stresului oxidativ în contextul bolii cronice de rinichi are potențialul de a oferi explicații ce completează înțelegerea patogeniei, însă nu identifică momentan opțiuni terapeutice viabile care să îmbunătățească supraviețuirea pe termen mediu și lung.

Fistula arterio-venoasă nativă reprezintă varianta cea mai bună pentru realizarea accesului vascular. Studiile efectuate de-a lungul timpului evidențiază în mod consecvent beneficiile semnificative pe care acest tip de abord vascular le are față de celelalte metode de acces (cateterele venoase centrale temporare/ permanente, grefele arterio-venoase).

În ciuda avantajelor evidente, fistulele arterio-venoase native sunt caracterizate de rate mediocre de patență, astfel încât puțini pacienți ajung să beneficieze cu adevărat de ele. Procesul de maturare este extrem de complex și dependent de mulți factori. Spre deosebire de eșecul de constituire în care experiența chirurgului joacă un rol important, succesul procesului de maturare este dependent într-o proporție semnificativă de calitatea vasculară.

La nivel mondial, cauzele principale de apariție a bolii cronice de rinichi și progresie către insuficiența renală rămân hipertensiunea arterială și diabetul zaharat, afecțiuni ce sunt recunoscute pentru impactul negativ substanțial pe care îl au asupra calității peretelui vascular prin faptul că favorizează progresia aterosclerozei sistemice. Hiperparatiroidismul secundar ce devine aparent în stadiile avansate ale bolii cronice de rinichi contribuie la scăderea complianței vasculare prin calcificarea mediei. Astfel modificările adaptative ale peretelui venos ce sunt necesare pentru dezvoltarea abordului vascular nu se pot realiza în condiții optime.

Succesul procesului de maturare depinde și de felul în care vascularizația reacționează la modificările de flux și presiune induse după crearea anastomozei. Procesul de arterializare a venei anastomozate este rezultatul unor interacțiuni complexe între celulele ce alcătuiesc structura peretelui vascular, interacțiuni ce uneori evoluează greșit sub influența mediului uremic și al stresului oxidativ asociat acestuia.

Studiile efectuate în cadrul acestei lucrări doctorale sunt printre primele care urmăresc să evalueze în context clinic efectele stresului oxidativ asupra sistemului cardio-vascular și asupra procesului de maturare al fistulelor arterio-venoase native incluzând și indicatori de rigiditate vasculară.

În partea generală a lucrării doctorale s-a realizat expunerea într-o manieră sintetică a datelor disponibile actualmente cu privire la dezechilibrul homeostaziei *redox*, cu sublinierea aspectelor relevante ce vizează rolul toxinelor uremice în inducerea și întreținerea stresului oxidativ precum și influența acestora asupra calității și complianței structurilor vasculare. De asemenea, s-a realizat o prezentare a datelor disponibile cu privire la fistulele arterio-venoase native, cu insistență asupra mecanismelor de biologie celulară implicate în procesul de maturare și influența stresului oxidativ, încheind cu descrierea succintă a complicațiilor ce pot apărea în urma creării acestui tip de acces vascular.

Primul studiu a urmărit evaluarea corelațiilor dintre nivelul stresului oxidativ, apreciat prin determinarea produșilor proteici de oxidare avansată (AOPP), indicatorii de rigiditate vasculară și succesul procesului de maturare al fistulelor arterio-venoase, integrând aceste date cu parametri clinico-biologici utilizați în mod obișnuit pentru evaluarea pacienților cu boală cronică de rinichi în stadii avansate.

În cadrul celei de a doua cercetări doctorale s-a urmărit evaluarea nivelului de stres oxidativ la pacienții cu boală cronică de rinichi în stadii pre-dialitice și corelația acestuia cu prezența calcificărilor vasculare și valvulare precum și cu indicatori ai rigidității vasculare.

Metodologia cercetării în cazul primului studiu a constat în includerea prospectivă a pacienților la care urma să se intervină chirurgical pentru obținerea fistulei arterio-venoase și monitorizarea lor pe o perioadă de 2 luni sau până la momentul începerii ședințelor de hemodializă pentru a putea stabili pe baza criteriilor funcționale reușita intervenției chirurgicale și patența

accesului vascular. În cazul celui de-al studiu, evaluarea s-a realizat transversal, incluzând pacienți cunoscuți cu boală cronică de rinichi aflați în stadii pre-dialitice la care s-a urmărit evidențierea calcificărilor vasculare folosind radiografiile simple și a calcificărilor valvulare identificate folosind ecocardiografia doppler. Pentru îndeplinirea obiectivelor propuse s-au aplicat metode statistice descriptive și inferențiale.

Rezultatele astfel obținute contribuie la stadiul actual al cunoașterii cu privire la rolul stresului oxidativ în patogeneza complicațiilor cardio-vasculare asociate bolii cronice de rinichi, în special în cazul celor aflați în stadii avansate ale declinului funcției renale

Limitările acestei cercetări doctorale sunt consecințe ale mai multor factori, între care principal este numărul redus de pacienți incluși în fiecare studiu. Totodată, utilizarea mai multor indicatori de stres oxidativ ar fi putut oferi informații suplimentare cu privire la procesul patogenic care generează speciile reactive de oxigen. De asemenea, în cadrul primului studiu, utilizarea ecografiei *doppler* pentru monitorizarea periodică non-invazivă a procesului de maturare ar fi constituit un avantaj față de criteriile funcționale folosite. Între dezavantajele metodologiei de cercetare aplicată în al doilea studiu se regăsește *bias-ul* de selecție, pacienții incluși provenind dintr-o singură clinică de nefrologie a unui spital de urgență.

## **I. Partea generală**

### **1. Stresul oxidativ: definiție, surse endogene și exogene ale radicalilor liberi, mecanisme antioxidante, antioxidanți endogeni și exogeni**

#### **1.1. Definiție**

Stresul oxidativ apare atunci când echilibrul dintre radicalii liberi pro-oxidanți și substanțele antioxidante este perturbat în favoarea speciilor reactive de oxigen (SRO) fie prin acumularea lor, fie prin degradarea insuficientă la nivel de metabolism celular (Daenen et al., 2019).

#### **1.2. Sursele endogene ale speciilor reactive de oxigen**

Speciile reactive de oxigen rezultă din activitatea normală a celulelor fiind implicate în procese esențiale precum semnalizarea celulară, răspunsul sistemului imunitar împotriva patogenilor sau ca rezultat al activității mitocondriale. Între surse se regăsesc: lanțul mitocondrial de transport al electronilor, peroxizomii, reticulul endoplasmatic, NADPH-oxidaza .

### 1.3. Surse exogene de SRO

Stresul oxidativ poate fi favorizat de factori externi fie direct prin aport de molecule cu potențial oxidant, fie indirect prin agenți care declanșează procese generatoare de radicali liberi la nivelul organismului. De exemplu: expunerea la metale precum plumb, mercur, cadmiu, arsenic; fumul ce rezultă din arderea tutunului; radiațiile ultraviolete, radiațiile ionizante precum razele X sau  $\gamma$ ; alcoolul etilic, dietele bogate în acizi grași saturați și concentrate în zaharuri (Prasad & Dhar, 2014), infecțiile determină stres oxidativ prin activarea sistemului imun

### 1.4. Antioxidanți endogeni și exogeni

Antioxidanții endogeni se împart în 2 categorii:

**1.4.1. Antioxidanții endogeni non-enzimatici** majoritari sunt: feritina, transferina, ceruloplasmina, lactoferina, haptoglobina, hemopexina, albumina, glutatationul, ubiquinolul (Mirończuk-Chodakowska et al., 2018).

#### 1.4.2. Principalii antioxidanți endogeni enzimatici

Superoxid-dismutaza (SOD) este enzima ce catalizează transformarea anionului superoxid în oxigen molecular și peroxid de hidrogen. Ulterior, peroxidul rezultat este neutralizat de alte enzime antioxidante precum catalaza sau glutatation-peroxidaza (Younus, 2018). În funcție de cofactorul metalic implicat în reacțiile oxido-reducătoare, superoxid-dismutazele prezintă 3 izoforme: Cu,Zn-SOD, Mn-SOD și SOD extracelulară (Miller, 2001).

Catalaza (CAT) este o enzima antioxidantă tetramerică de 240 kDa ce acționează în sinergie cu superoxid-dismutaza pentru a neutraliza peroxidul de hidrogen, generând astfel molecule de apă și oxigen molecular (MatÉs et al., 1999)

Glutatation peroxidaza (GPx) prezintă 8 izoenzime cu efect antioxidant prin neutralizarea peroxidului de hidrogen și hidroperoxidizii organici (Zhao et al., 2019), majoritatea realizând acest lucru în prezența glutatationului (Pei et al., 2023).

**1.4.3. Antioxidanți exogeni** între care se numără vitaminele C și E, beta-carotenul, flavonoidele, seleniul și polifenolii

## **1.5. Rolul toxinelor uremice în apariția stresului oxidativ și efectul acestora asupra elasticității vasculare**

Toxinele uremice sunt substanțe ce se acumulează în organism pe măsură ce funcția renală se degradează. Sunt clasificate de Grupul european de lucru asupra toxinelor uremice în 3 categorii (Rosner et al., 2021): molecule mici (<500Da) hidrosolubile ce sunt dializabile, molecule medii (>500Da) dializabile folosind membrane speciale cu pori suficient de mari, molecule complexate cu proteine ce au masă moleculară mică, dar sunt dificil de înlăturat prin dializă. Ureea este cea mai cunoscută dintre toxinele uremice. Nivelul ridicat de uree din serul pacienților cu boală cronică de rinichi alterează structura și funcția proteinelor prin procesul de carbamilare (Jaisson et al., 2011). Doue et al au demonstrat în modele murine că procesul de carbamilare a fibrelor de elastină din structura pereților vasculari a dus la rigidizarea acestora (Doué et al., 2021). Alte toxine uremice relevante pentru rolul lor în apariția complicațiilor vasculare sunt: indoxil sulfatul, p-cresil sulfatul, produșii de glicozilare avansată (AGE), dimetilarginina asimetrică (ADMA), FGF-23.

## **2. Fistula arterio-venoasă nativă**

### **2.1. Definiție**

Fistula arterio-venoasă nativă (FAV) este tipul de abord vascular preferat la pacienții care au nevoie de hemodializă cronică, realizat prin anastomozarea unei artere la o vena a sistemului venos superficial, la nivelul unui membru superior.

**2.2. Tipuri de fistule arterio-venoase native:** fistula radiocefalică *Cimino-Brescia*, fistula brahiocefalică *Kaufmann*, fistula brahio-bazilică .

### **2.3. Definiția fistulei mature**

În prezent nu există o definiție clară pentru fistula matură și din acest motiv datele referitoare la eșecul de constituire și cel de maturare sunt extrem de heterogene. Cea mai cunoscută este definiția propusă în anul 2006 în ghidul NKF-KDOQI denumită “*regula celor șase*”.

### **2.4. Procesul de maturare al fistulei arterio-venoase native**

Procesul de maturare al fistule arterio-venoase native este extrem de complex și implică toate structurile peretelui vascular. Deosebit de relevante în acest context sunt procesele de reorganizare a matricei extracelulare în maniera etapizată pentru a facilita dilatarea segmentului



venos precum și tranzițiile fenotipice la care sunt supuse celulele musculare netede vasculare sub influența căilor de semnalizare paracrince declanșate inițial de către celulele endoteliale.

### **2.5. Hiperplazia neointimală**

Hiperplazia neointimală este un tipar de răspuns al endoteliului vascular la injuriile cauzate de variați agenți etiologici, ce presupune localizarea și proliferarea de celule musculare netede sau celule cu proprietăți contractile la nivelul intimei având drept consecință reducerea progresivă a permeabilității vasului (Bonatti et al., 2005). Prognosticul FAV este parțial dictat atât de leziunile de hiperplazie neointimală ce rezultă în urma intervenției cât și de leziunile pre-existente.

### **2.6. Influența speciilor reactive de oxigen și a stresului oxidativ asupra procesului de maturare a fistulei arterio-venoase native**

Speciile reactive de oxigen afectează procesul de maturare prin epuizarea antioxidantilor locali, decuplarea sintezei oxidului nitric și generarea de noi SRO ((ONOO<sup>-</sup> și peroxizi lipidici), induc sinteza factorilor mitogeni precum PDGF, ET-1, TGF- $\beta$  favorizând îngustarea lumenului prin leziuni de hiperplazie neointimală, determină activarea unui fenotip sintetic și osteoblast-like la nivelul VSMC (Weiss et al., 2001) (Hu et al., 2022b).

**2.7. Complicațiile fistulelor arterio-venoase native** sunt: infecția, sindromul de furt, tromboza, dezvoltarea anevrismală, hipertensiunea venoasă, complicațiile neurologice.

## **II. Contribuții personale**

### **II.3. Ipoteza de lucru și obiective generale**

#### **II.3.1. Ipoteza de lucru**

Boala cronică de rinichi (BCR) are un impact semnificativ asupra sănătății cardiovasculare, ducând adesea la creșterea morbidității și mortalității în rândul persoanelor afectate fiind asociată cu dislipidemie, inflamație și stres oxidativ, toate acestea agravând deteriorarea patului vascular și contribuind la eșecul de maturare al FAV native. Mediul pro-oxidant afectează mecanismele de remodelare vasculară necesare în cadrul procesului de arterializare a venei prin depleția vasodilatatorilor locali și inducerea modificărilor fenotipice ce contribuie, printre altele, la apariția neointimei.

#### **II.3.2. Obiective generale**

În cadrul primului studiu s-a urmărit evaluarea relației dintre stresul oxidativ și succesul procesului de maturare al fistulei arterio-venoase, integrând parametri de caracterizare a rigidității vasculare și date clinico-biologice utilizate în mod curent pentru monitorizarea pacienților cu boală cronică de rinichi în stadii avansate.

Cel de-al doilea studiu a pornit de la premisa conform căreia calcificările vasculare apar încă din stadiile pre-dialitice ale bolii cronice de rinichi și s-a explorat relația acestora cu nivelul stresului oxidativ. În mod similar primului studiu, s-a urmărit corelarea acestor date cu indicatorii de rigiditate vasculară și parametri clinico-biologici uzuali.

## **Metodologia generală a cercetării**

Primul studiu a fost realizat folosind un model prospectiv observațional și a inclus 37 de pacienți adulți, diagnosticați cu boală cronică de rinichi stadiile G5 și G5D. În al doilea studiu, de tip transversal s-a evaluat o cohortă formată din 46 pacienți diagnosticați cu boală cronică de rinichi stadiile G3-G5. Înrolarea pacienților s-a realizat după semnarea formularului de consimțământ informat, iar toate procedurile de studiu s-au desfășurat respectând principiile declarației de la Helsinki. Protocolul a fost aprobat de Comisia de etică a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București (nr 124/14.06.2017).

Datele colectate la momentul includerii în studiu au fost obținute din documentele referitoare la istoricul medical al pacienților (bilete de ieșire anterioare, analize medicale, consulturi în ambulatoriul de specialitate etc), foile de observație din perioada internării, protocoalele ședințelor de dializă (unde a fost cazul). Parametri de rigiditate vasculară au fost evaluați la momentul înrolării, determinarea realizându-se folosind un protocol standardizat specific fiecărei metode de evaluare (sfigmomanometrică sau prin tonometrie de aplanție).

În cadrul primului studiu, definirea fistulei mature s-a bazat pe criteriile funcționale din studiului HFM: o fistulă ce poate fi punționată cu 2 fistuline în 75% dintre ședințele de dializă ce au loc într-un interval de 4 săptămâni, cu un debit mediu de 300ml/min 4 ședințe consecutive sau  $Kt/V > 1.4$  sau  $URR > 70\%$ , iar prima din cele 4 ședințe trebuie să aibă loc în primele 9 luni de la crearea abordului vascular sau în primele 4 săptămâni de la inițierea hemodializei (Robbin et al., 2018).

În cadrul celui de-al doilea studiu depistarea calcificărilor vasculare s-a realizat folosind radiografia simplă, iar calcificările valvulare au fost diagnosticate prin ecocardiografie dopler.

Pentru determinarea nivelului plasmatic al produșilor proteici de oxidare avansată s-a folosit trusa de reactivi produsă și comercializată de *Immundiagnostik, Germania*.

Informațiile astfel obținute au fost centralizate într-o bază de date folosind Microsoft Excel 2016/2019 și analiza statistică a fost realizată folosind IBM SPSS 20. Variabilele discrete au fost prezentate sub formă de frecvențe. Distribuția normală a variabilelor continue a fost evaluată folosind testul Shapiro-Wilk. În cazul variabilelor continue care respectau distribuția normală dispersia a fost descrisă folosind media (M) și deviația standard (DS), celelalte fiind caracterizate prin valoarea mediană (Md) și intervalul inter-quartilă (IQR). Pentru evaluarea semnificației statistice au fost utilizate următoarele teste: testul  $\chi^2$ , testul T-Student sau testul Mann-Whitney-U. Corelațiile între variabilele continue au fost evaluate folosind coeficienții Pearson (r) sau Spearman (rho). Predictorii au fost identificați folosind modele multivariate de regresie liniară sau logistică, iar capacitatea lor discriminatorie a acestora a fost ulterior evaluată folosind curbele ROC. Pragul de semnificație statistică a fost  $p < 0.05$ .

## **Studiul 1. Impactul stresului oxidativ asupra procesului de maturare al fistulelor arterio-venoase native**

### **Introducere**

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost: evaluarea relevanței produșilor proteici de oxidare avansată (AOPP) ca factor predictiv pentru eșecul de maturare al fistulei arterio-venoase native; evaluarea relevanței parametrilor de caracterizare a rigidității vasculare (PWV, pAug, AIX) ca factori predictivi pentru eșecul de maturare al fistulei arterio-venoase native și identificarea corelațiilor cu AOPP; identificarea altor parametri clinico-biologici asociați cu eșecul fistulei arterio-venoase native.

### **Material și metodă**

Acesta este un studiu prospectiv observațional, de tip cohortă în care au fost incluși 37 de pacienți adulți (vârsta minimă 18 ani) diagnosticați cu boală cronică de rinichi stadiul KDIGO G5 sau G5D, echilibrați din punct de vedere hemodinamic și respirator la momentul includerii. S-au colectat datele referitoare la vârsta, gen, date antropometrice (greutate, înălțime), istoricul bolii

cronice de rinichi, istoricul patologiilor asociate, medicația administrată, probele biologice uzuale (hemoleucogramă completă, glicemia, ureea, creatinina serică, acidul uric, colesterolul total, calciu seric total, fosfor seric, PTH, bicarbonatul seric, albumina serică, proteine totale, VSH, fibrinogen, proteina C reactivă) și proba de sânge pentru determinarea AOPP. Rigiditatea vasculară a fost evaluată folosind aparatul Sphygmocor CP (*Atcor Medical*).

## **Rezultate**

### ***Caracteristicile lotului studiat***

37 de pacienți au fost înrolați: 19 bărbați (51.4%), 18 femei (48.6%) cu vârste medii 56.1 ani ( $\pm 15.49$ ), respectiv 63.5 ani ( $\pm 12.9$ ). 25 pacienți (67%) au dezvoltat fistule mature ce au putut fi utilizate pentru efectuarea ședințelor de hemodializă. Cel mai frecvent tip de fistulă a fost cea de tip brahio-cefalic (24, 64.9%), în special în rândul pacienților de gen masculin ( $p=0.046$ ). Nu au existat diferențe semnificative statistic între genuri referitor la rata de eșec ( $p=0.556$ ). La momentul înrolării în studiu, majoritatea pacienților (22, 59.5%) nu efectuau hemodializă.

### ***Produșii proteici de oxidare avansată și rigiditatea vasculară***

Valoarea medie a produșilor proteici de oxidare avansată a fost 32.22  $\mu\text{mol/L}$ , fără a fi influențate de gen ( $p=0.563$ ) sau de hemodializă. AOPP s-a corelat negativ cu eRFG ( $p=0.001$ ) și pozitiv cu creatinina serică ( $p=0.003$ ). AOPP variază liniar și pozitiv cu PWV ( $p=0.02$ ). În analiza defalcată pe genuri, AOPP se corelează pozitiv și semnificativ statistic cu vârsta ( $p=0.026$ ) și PWV ( $p=0.036$ ) în rândul pacienților de gen feminin. PWV ( $p=0.433$ ) și AIX au fost mai mari în rândul pacienților de gen masculin, însă fără semnificație statistică ( $p=0.685$ ). PWV ( $p=0.001$ ), pAug ( $p=0.02$ ) precum și AIX ( $p=0.001$ ) variază liniar și pozitiv în relație cu vârsta pacienților.

În rândul pacienților de gen feminin, valoarea PWV variază liniar pozitiv în raport cu vârsta ( $p=0.003$ ) și negativ în relație cu nivelul albuminei serice ( $p=0.001$ ) și al proteinelor totale ( $p=0.026$ ). Analiza de regresie liniară multiplă evidențiază nivelul albuimemiei ca predictor negativ pentru viteza undei de puls ( $p<0.01$ ), iar în cazul pacienților de gen masculin, vârsta a fost predictor semnificativ pozitiv pentru viteza undei de puls ( $p=0.002$ ). pAug variază pozitiv în relație cu proteina C reactivă ( $p=0.039$ ), AIX se corelează negativ cu nivelul proteinelor serice ( $p=0.11$ ). La bărbați pAug variază liniar în raport cu vârsta ( $p=0.028$ ), cu valoarea acidului uric ( $p=0.051$ ). AIX se corelează semnificativ statistic cu vârsta ( $p=0.01$ ) și cu nivelul acidului uric

( $p=0.03$ ). La nivelul întregului lot, modelele de regresie liniară multivariată evidențiază vârsta și nivelul acidului uric seric ca predictori semnificativi pentru valoarea pAug ( $p=0.007$ ), iar pentru AIX doar vârsta ( $p=0.01$ ) la nivelul întregului lot .

### ***Eșecul procesului de maturare***

AOPP nu a fost semnificativ mai mare la pacienții cu FAV eșuate ( $p=0.46$ ).

PWV ( $p=0.05$ ) și pAug ( $p=0.04$ ) au fost semnificativ mai mari în rândul pacienților la care fistulele arterio-venoase nu s-au maturat, dar nu au fost predictori semnificativi în modelul de regresie logistică multivariată ( $p=0.634$ ). pAug este semnificativ mai mare în rândul pacienților de gen feminin la care FAV au eșuat ( $p=0.01$ ). În cazul pacienților de gen masculin la care FAV nu s-au dezvoltat, IMC ( $p=0.045$ ) și nivelul acidului uric ( $p=0.007$ ) au fost semnificativ mai mari, valoarea acidului uric fiind predictor semnificativ în modelul de regresie logistică multivariată ( $p=0.050$ ). La nivelul întregului lot, acidul uric a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților la care FAV nu s-au maturat ( $p=0.001$ ), fiind predictor semnificativ pentru eșecul de maturare ( $p=0.012$ ). Pacienții hemodializați ale căror fistule nu s-au dezvoltat au avut media vârstelor mai mare ( $p=0.028$ ) precum și valori mai ridicate ale PWV ( $p=0.050$ ) și acidului uric ( $p=0.002$ ).

Curba ROC pentru valoarea acidului uric la nivelul întregului lot evidențiază valoarea de 7.83mg/dl ca având o capacitate bună de discriminare ( $Sn=75\%$ ,  $Sp=76\%$ ) pentru identificarea pacienților la care FAV au eșuat, iar valoarea de 8.36mg/dl comportă o  $Sn=50\%$ ,  $Sp=84\%$  ( $p=0.003$ ). Dintre indicatorii de rigiditate, doar pAug mai prezintă o capacitate de discriminare moderată la valoarea prag de 10.5mmHg ( $Sn=75\%$ ,  $Sp=66\%$ ,  $p=0.044$ ). La femei, pragul de 7.33mg/dl pentru acidul uric prezintă capacitate crescută de discriminare ( $Sn=80\%$ ,  $Sp=76.9\%$ ), iar la bărbați valoarea de 8.9 mg/dl prezintă o  $Sn=71\%$  și  $Sp=83\%$  ( $p=0.043$ ). Referitor la pAug, pAug 11.5mmHg are  $Sn=100\%$  și  $Sp=76.9\%$  pentru identificarea pacientelor la care FAV au risc crescut de a nu se dezvolta ( $p=0.014$ ). AOPP nu prezintă utilitate pentru identificarea pacienților la risc pentru niciunul dintre genuri ( $p=0.805$ ). În rândul pacienților hemodializați, valoarea cut-off de 7.7mg/dl pentru acidul uric ( $p=0.014$ ,  $Sn=80\%$ ,  $Sp=80\%$ ), cât și cea de 9.2m/s pentru PWV ( $p=0.037$ ,  $Sn=80\%$ ,  $Sp=70\%$ ) sunt indicatori performanți pentru a prezice riscul de eșec al fistulei.

## Discuții

Analiza statistică a relevat corelații semnificative ale AOPP valoarea creatininei serice cât și cu RFGe, în congruență cu datele actuale din literatura de specialitate (Witko-Sarsat et al., 2003a). În lotul analizat, AOPP se asociază cu stiffness-ul vascular, relație insuficient explorată actualmente. Alte studii arată valori ridicate ale AOPP la pacienții cu ateromatoza carotidiană, anevrism de aorta abdominală sau boala ocluzivă aorto-iliacă. Valoarea cea mai mare a coeficientului de corelație între AOPP și PWV s-a regăsit în rândul pacienților de gen feminin. În lotul actual, nivelul albuminemiei și al proteinelor totale par să varieze liniar cu valorile parametrilor de rigiditate vasculară: în cazul pacienților de gen feminin, albuminemia se corelează negativ și este predictor semnificativ statistic pentru valoarea PWV; corelația dintre valoarea indicelui de augmentare și nivelul proteinelor serice contribuie la argumentarea faptului că statusul nutrițional influențează parametri de rigiditate vasculară și, implicit, poate contribui la eșecul procesului de maturare al FAV native (Gu et al., 2008; Mahmoud et al., 2021; Tang et al., 2009).

AOPP nu se asociază cu eșecul de maturare.

Valorile medii pentru viteza undei de puls și presiunea de augmentare au fost semnificativ mai mari în grupul pacienților cu fistule eșuate, chiar dacă nu au fost predictor semnificativi. Datele din literatura de specialitate sunt contradictorii. Masengu et al nu au identificat o relație între PWV, indicele de augmentare și succesul procesului de maturare, iar McGrogan sugerează, că cei cu eșec primar de maturare prezintă rigiditate vasculară mai mare (Masengu et al., 2016; McGrogan et al., 2018). În lotul acestui studiu, am identificat, în plus, valori de *cut-off* pentru pAug și PWV cu posibilă utilitate în a identifica pacienții cu risc ridicat de eșec în rândul celor care fac hemodializa precum și la pacienții de gen feminin. Lipsa de congruență rezultă probabil din metodologii diferite și lipsa unei definiții unanim acceptate pentru fistula matură.

Acidul uric a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților la care fistulele nu s-au dezvoltat, inclusiv în cazul pacienților hemodializați, iar în cazul bărbaților a avut valoare predictivă pentru eșecul de maturare. În contextul bolii cronice de rinichi, acidul uric contribuie printre altele la amplificarea stresului oxidativ și a disfuncției endoteliale prin inhibarea eNOS (Kanbay et al., 2013; LI et al., 2016; Wu et al., 2016).

## **Studiul 2. Relevanța stresului oxidativ în patogeneza calcificărilor vasculare la pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiu pre-dialitic.**

### **Introducere**

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost să investigheze relația dintre AOPP, calcificările vasculare și valvulare, relația cu parametri utilizați pentru evaluarea rigidității arteriale precum și eventuale corelații cu indicatori clinico-biologici utilizați de rutină pentru evaluarea pacienților cu boala cronică de rinichi.

### **Material și metodă**

Acesta este un studiu clinic transversal realizat pe o cohortă de pacienți adulți cu boală cronică de rinichi stadiile G3-G5. Datele colectate au fost: vârsta, gen, istoricul bolii cronice de rinichi, istoricul medical referitor la diabet zaharat, hipertensiune arterială, boală arterială periferică, greutate, înălțime, presiunea arterială, parametri de rigiditate vasculară (PWV, pAug, AIX) prin metoda sfigmomanometrică precum și datele de laborator (hemoleucograma completă, hemoglobina glicozilată la pacienții cunoscuți cu diabet zaharat, creatinina serică, ureea serică, acidul uric, profilul lipidic complet, parametri de inflamație, parametri de evaluare a metabolismului fosfo-calcic, proteineemie, albuminemie, proteinurie, albuminurie. Determinarea produșilor proteici de oxidare avansată în plasma a fost realizată prin metoda spectrofotometrică folosind trusa de reactivi furnizată de *Immundiagnostik, Bensheim (Germania)*. Cuantificarea calcificărilor vasculare s-a realizat pe radiografiile de mâini și bazin, folosind protocolul propus de Adragao et al (Adragao et al., 2004). Calcificările valvulare au fost identificate la nivel mitral și aortic prin ecocardiografie *doppler*.

### **Rezultate**

46 de pacienți diagnosticați cu BCR G3-G5, dintre care 22 femei, 24 bărbați cu vârsta medie de  $65.07 \pm 13.89$  ani, rata de filtrare mediană de  $10 \text{ ml/min/1.73m}^2$  (IQR=9.86). Pacienții hipertensivi au reprezentat 78.3% din lot, iar cei cu diabet zaharat 43.5%. Dintre cei incluși, 7 pacienți nu și-au dat consimțământul pentru efectuarea radiografiilor și 4 au refuzat efectuarea ecocardiografiilor. Valoarea AOPP a fost cuprinsă între 9.9-45.78  $\mu\text{mol/L}$ , fiind ușor mai ridicată în rândul pacienților de gen feminin. 29 pacienți (63%) aveau calcificări vasculare vizibile

radiologic, 24 (52.1%) prezentau calcificări valvulare, 16 aveau ambele tipuri de calcificări, iar 2 nu prezentau nicio calcificare. Nu au existat diferențe semnificative statistic între genuri referitor la prezența calcificărilor vasculare ( $p = 0.9$ ) sau valvulare ( $p = 0.791$ ). Media vârstelor nu a fost diferită semnificativ între pacienții care au avut și cei care nu au avut calcificări vasculare ( $p = 0.3$ ) sau valvulare ( $p = 0.07$ ). Prezența calcificărilor valvulare ( $p = 0.89$ ) sau vasculare ( $p = 0.31$ ) nu s-a corelat cu nivelul AOPP.

În cazul pacienților cunoscuți cu diabet zaharat tip 2 care prezentau calcificări valvulare la examenul ecografic, valorile PWV au fost frecvent peste valoarea cut-off de 10m/s propusă în ghidul Societății Europene de Cardiologie ( $N=19$ ,  $\chi^2=4.232$ ,  $p=0.04$ ) (Williams et al., 2018) Totodată, media vârstei a fost mai mare în rândul pacienților cu calcificări valvulare ( $p=0.017$ ) precum și nivelul acidului uric seric ( $p=0.046$ ).

În rândul pacienților de gen masculin, valoarea presiunii arteriale sistolice ( $p = 0.004$ ) precum și presiunea arterială medie ( $p = 0.004$ ) au fost semnificativ mai mari prin comparație cu pacienții de gen feminin. Valoarea PWV nu a prezentat diferențe semnificative statistic între genuri ( $p = 0.303$ ).

Relația dintre AOPP și PWV s-a caracterizat printr-un coeficient de corelație slab la nivelul întregului lot ( $p = 0.02$ ), dar acesta a fost amplificat în momentul în care s-a realizat controlul pentru influența creatininei serice ( $p = 0.01$ ) și valorii RFG ( $p = 0.02$ ). Presiunea pulsului nu se corelează cu valoarea AOPP la nivelul întregului lot ( $p = 0.19$ ).

În rândul femeilor, AOPP variază liniar pozitiv cu PWV ( $p=0.002$ ), AIX ( $p=0.037$ ) și PP ( $p=0.019$ ). În cazul bărbaților, relația liniară dintre AOPP și PWV nu se păstrează ( $p=0.798$ ).

Pentru identificarea celor mai puternici predictorii la nivelul întregului lot ai PWV, au fost testate 3 modele în regresie logistică ierarhică ce au avut AOPP și RFG ca variabile comune independente în care s-au introdus succesiv variabile suplimentare, respectiv presiunea sistolică, presiunea pulsului și indicii de augmentare pentru a evita coliniaritatea. Modelul care a inclus presiunea pulsului a explicat 34% din variabilitatea PWV, presiunea pulsului ( $\beta = 0.46$ ) și AOPP ( $\beta = 0.24$ ) având ponderile cele mai mari (Tabel 1). De menționat că în cazul pacienților cunoscuți cu diabet zaharat tip 2, nivelul AOPP se corelează semnificativ statistic cu viteza undei de puls ( $r=0.486$ ,  $p=0.030$ ) și vârsta ( $r=0.479$ ,  $p=0.033$ ).



		Coeficient $\beta$ - standardizat	Valoare T	Valoare p	Caracteristicile modelului		
					Coeficient R	Valoarea F	Valoarea p
MODELUL 1	AOPP	0.316	2.306	0.02	0.446	4.858	0.03
	RFGe	0.336	2.457	0.018			
MODELUL 2	AOPP	0.245	2.003	0.05	0.62	8.87	< 0.01
	RFGe	0.20	1.579	NS			
	PP	0.466	3.605	0.01			
MODELUL 3	AOPP	0.318	2.4	0.01	0.537	5.671	0.002
	RFGe	0.283	2.1	0.03			
	PA <sub>sistolica</sub>	0.304	2.3	0.02			
MODELUL 4	AOPP	0.27	2.05	0.04	0.539	5.720	0.02
	RFGe	0.35	2.684	0.06			
	PAug	0.306	2.327	0.02			

Tabel 1 Modele de regresie liniară ierarhică. AOPP – produși proteici de oxidare avansată; RFGe – rata de filtrare glomerulară estimată; PA – presiunea arterială; PP – presiunea pulsului;

Analiza de regresie liniară multivariată identifică vârsta ( $p < 0.01$ ) precum și nivelul acidului uric ( $p = 0.04$ ) drept cei mai importanți predictorii ai vitezei undeii de puls la pacienții de gen masculin; în cazul pacienților de gen feminin, analiza de regresie liniară evidențiază ca predictorii semnificativi valoarea AOPP ( $p = 0.008$ ) precum și vârsta ( $p = 0.003$ ). În cazul ambelor genuri se remarcă faptul că vârsta este predictor semnificativ pentru valoarea PWV.

La nivelul întregului lot, pAug se corelează semnificativ statistic pozitiv cu valoarea acidului uric ( $p = 0.015$ ) și negativ cu nivelul HDL-colesterolului ( $p = 0.049$ ). Se observă și o corelație pozitivă, dar slabă cu nivelul proteinuriei, la limita semnificației statistice ( $r = -0.285$ ,  $p = 0.055$ ). Analiza de regresie liniară multivariată evidențiază nivelul acidului uric și valoarea proteinuriei drept predictorii semnificativi statistic pentru pAug.

În analiza în funcție de gen se observă că presiunea de augmentare variază liniar și semnificativ statistic cu nivelul albuminuriei ( $r = -0.576$ ,  $p = 0.006$ ), al proteinelor totale ( $r = -0.512$ ,  $p = 0.015$ ) și al acidului uric ( $r = 0.714$ ,  $p = 0.0001$ ) la pacienții de gen feminin. În cazul bărbaților, proteinuria/24 ore se corelează cu valoarea pAug ( $r = 0.568$ ,  $p = 0.007$ ) (Figurile 5 și 6).

În analiza de regresie liniară multivariată ce a inclus albuminemia, proteinemia, nivelul seric al acidului uric și proteinuria/24 ore au fost identificați următorii predictori ai presiunii de augmentare: între pacienții de gen feminin valoarea acidului uric ( $p=0.002$ ) a fost predictor semnificativ statistic în toate cele 3 modele; în cazul pacienților de gen masculin, doar proteinuria/24 ore ( $p=0.012$ ) a fost predictor semnificativ al pAug. Se remarcă faptul că acidul uric este predictor semnificativ pentru valoarea presiunii de augmentare în toate modelele de regresie liniară testate la nivelul întregului lot.

Pacienții cu hipertensiune sistolică izolată au avut valori mai ridicate ale proteinuriei ( $t_{(37)} = 2.67, p = 0.01$ ) și vitezei undei de puls ( $t_{(44)} = 2.16, p = 0.036$ ).

AOPP nu variază liniar cu creatinina, ureea, acidul uric, RFG<sub>e</sub>, dar se corelează pozitiv cu nivelul hemoglobinei glicozilate la nivelul întregului lot. Referitor la profilul lipidic, AOPP se corelează negativ cu nivelul HDL-colesterolului ( $p=0.0042$ ) și pozitiv cu rapoartele colesterol total/HDL-colesterol ( $p=0.05$ ) și LDL-colesterol/HDL-colesterol ( $p = 0.038$ ). În rândul pacienților cunoscuți cu HTA, AOPP se corelează semnificativ statistic cu nivelul LDL-colesterolului ( $p=0.008$ ) și cu raportul LDL/HDL ( $p=0.010$ ). Parametri metabolismului fosfo-calcic nu se corelează cu AOPP în lotul analizat.

Cu privire la indicatorii de inflamație sistemică, AOPP s-a corelat pozitiv cu proteina C reactivă și indicatorul derivat NLR (raportul neutrofile-limfocite). NLR s-a corelat pozitiv cu PWV, vârsta, proteina C reactivă, raportul plachete-limfocite. Valorile medii ale acestor indicatori au fost similare indiferent de prezența calcificărilor vasculare sau valvulare.

## Discuții

Scopul acestui studiu transversal a fost să examineze relația dintre producția proteicilor de oxidare avansată, calcificările vasculare sau valvulare și indicatorii de rigiditate vasculară precum și eventuale corelații cu parametri biomorali uzuali utilizați în mod curent într-o cohortă de pacienți cunoscuți cu boală cronică de rinichi, majoritatea fiind în stadii relativ avansate ale declinului funcției renale (RFG<sub>e</sub> mediana 10ml/min/1.73m<sup>2</sup>), dar înainte de începerea terapiei de supleare a funcției renale.

Prevalența calcifiărilor vasculare detectabile radiologic a fost de 74.3% Prin comparație, Toussaint et al, în lotul lor de 48 de pacienți aflați în pre-dializă, raportează o prevalență de 90% a calcificărilor de aorta abdominală și 60% la nivelul arterelor femurale superficiale(Toussaint et al., 2007). Datele referitoare la prevalența calcificărilor valvulare variază substanțial în funcție de metodologia de studiu, între 27-100%, identificarea acestora realizându-se prin tomografie computerizată(Hutcheson & Goettsch, 2023). În lotul actual prevalența a fost de 57.1%, calcificările fiind identificate folosind ecocardiografia(Vinereanu et al., 2021).

AOPP nu se corelează cu prezența calcificărilor valvulare sau vasculare, fapt ce sugerează că factorii care contribuie la apariția acestora nu depind de mecanismele ce generează produși proteici de oxidare avansată. Prin comparație, Lin L et al au identificat într-un lot de pacienți uremici valori semnificativ mai mari în rândul celor care prezentau calcificări aortice sau coronariene decelate tomografic(Lin et al., 2017); Grysczyńska B et al au identificat niveluri ale AOPP mult mai ridicate în rândul pacienților cu anevrism de aortă abdominală și boala aorto-iliacă decât în cazul pacienților cu boală cronică de rinich(Grysczyńska et al., 2017). Discrepanța rezultă probabil din metodologiile diferite, studiile citate folosin examinari CT pentru identificarea calcificărilor vasculare (Gaibazzi et al., 2014; Vinereanu et al., 2021).

Relația dintre AOPP și rigiditatea vasculară la pacienții cu boală cronică de rinichi este încă insuficient explorată. În studiul actual relația dintre AOPP se corelează cu PWV, dar nu cu presiunea pulsului, considerat indicator surogat de *stiffness*(Kass, 2002). Modelul de regresie liniară a evidențiat că presiunea pulsului, presiunea de augmentare, presiunea sistolică, AOPP și RFGe sunt predictorii semnificativi ai PWV, iar dintre aceștia, presiunea pulsului, produșii proteici de oxidare avansată și rata de filtrare estimată au avut împreună ponderea cea mai mare în variabilitatea PWV(Vinereanu et al., 2021)

Nu am identificat o asociere semnificativă statistic între AOPP și RFGe sau creatinina serică, aspect oarecum surprinzător în condițiile în care acumularea toxinelor uremice în contextul declinului funcției renale contribuie la generarea unui mediu intern pro-oxidant. Deși Witko-Sarsat et al argumentează că AOPP pot fi considerați veritabile toxine uremice cu efecte pro-inflamatorii(Witko-Sarsat et al., 2003a), rezultatele studiilor clinice oferă informații divergente, unii autori raportând corelații semnificative între creatinina serică și/sau RFGe și AOPP, în timp

ce alții infirmă acest aspect(Colombo et al., 2019; Furuya et al., 2009; Huang et al., 2013; Liang et al., 2012; Witko-Sarsat et al., 2003b)(Vinereanu et al., 2021).

Nivelul crescut al AOPP se asociază cu un profil lipidic aterogen (Vinereanu et al., 2021). În final, în lotul studiat, producții proteice de oxidare avansată s-au corelat cu valoarea proteinei C-reactive, dar nu cu restul parametrilor de inflamație sistemică, VSH și fibrinogen. Mai mult decât atât, raportul neutrofile-limfocite s-a corelat liniar și semnificativ statistic cu viteza undei de puls, un aspect identificat și în cadrul altor studii(Afari & Bhat, 2016). Aceste date sugerează contribuția statusului inflamator cronic la accentuarea rigidității vasculare(Vinereanu et al., 2021).

## **Concluzii și contribuții personale**

Domeniul de studiu al stresului oxidativ ar putea oferi informații esențiale pentru explicarea riscului cardiovascular important pe care pacienții cu boală cronică de rinichi îl au precum și pentru a identifica mijloace terapeutice noi ce ar putea îmbunătăți ratele de maturare neasistată a fistulelor arterio-venoase native. Actualmente, indicatorii disponibili pentru evaluarea stresului oxidativ în clinică sunt limitați, iar metodologiile de cercetare heterogene au produs de-a lungul timpului rezultate discrepante și dificil de replicat.

În primul studiu am explorat ipoteza referitoare la impactul nefavorabil al stresului oxidativ asupra procesului de maturare al fistulei arterio-venoase, luând în calcul și indicatorii de rigiditate vasculară obținuți prin tonometrie de aplanție. În timp ce în literatura actuală se regăsesc numeroase studii *in vitro* care demonstrează importanța dezechilibrului homeostaziei redox pentru eșecul de maturare al fistulei arterio-venoase native, această lucrare este prima care explorează relația dintre producții proteice de oxidare avansată, rigiditatea vasculară și eșecul de maturare al fistulei în context clinic. Rezultatele acestei cercetări doctorale contribuie la îmbunătățirea stadiului actual al cunoașterii cu privire la relația dintre stresul oxidativ și procesul de maturare al FAV native în mai multe moduri. Pe de o parte am evidențiat că, în timp ce AOPP nu constituie un parametru util pentru predicția eșecului de maturare al FAV native, acesta se asociază cu creșterea rigidității vasculare la pacienții cu boală cronică de rinichi. Pe de altă parte, am arătat că viteza undei de puls precum și presiunea de augmentare se asociază cu eșecul de maturare al fistulei, observație ce atrage atenția asupra utilității acestora în algoritmi de predicție a succesului fistulei. În plus, analiza statistică a subliniat rolul acidului uric ca predictor pentru eșecul fistulei

arterio-venoase inclusiv în rândul pacienților hemodializați, aspect insuficient tratat în literatura de specialitate până la momentul actual. Nu în ultimul rând, rezultatele acestui studiu coroborează datele disponibile cu privire la implicațiile pe care statusul nutrițional deficitar le are asupra complianței cardiovasculare prin identificarea albuminemiei ca predictor pentru valoarea ridicată a vitezei unde de puls, în special în cazul pacienților de gen feminin cu boală cronică de rinichi.

În cadrul celui de-al doilea studiu am explorat în context clinic ipoteza că un mediu pro-oxidant, așa cum este întâlnit în boala cronică de rinichi, contribuie la rigidizare vasculară prin calcificarea mediei încă din stadiu pre-dialitic, pornind de la datele disponibile în literatură ce sunt bazate, în principiu, pe observații obținute din studii *in vitro*. Rezultatele obținute au arătat că nivelul AOPP nu se asociază în mod particular cu prezența calcificărilor vasculare sau valvulare detectabile radiologic și ecografic, dar subliniază din nou legătura acestui indicator cu parametri de rigiditate vasculară precum și capacitatea predictivă a acestuia pentru valoarea vitezei unde de puls înainte de începerea terapiei de supleare a funcției renale. Relația dintre nivelul AOPP și *stiffness*-ul arterial este, actualmente, insuficient explorată, iar rezultatele studiului actual propun spre cercetare utilitatea includerii unui indicator de stres oxidativ în modelele de predicție a riscului cardiovascular la pacienții cu boală cronică de rinichi.

Limitările acestei cercetări doctorale sunt consecințe ale mai multor factori, între care principal este numărul redus de pacienți incluși în fiecare studiu. Totodată, utilizarea mai multor indicatori de stres oxidativ ar fi putut oferi informații suplimentare cu privire la procesul patogenic care generează speciile reactive de oxigen. De asemenea, în cadrul primului studiu, utilizarea ecografiei *doppler* pentru monitorizarea periodică non-invazivă a procesului de maturare ar fi constituit un avantaj față de criteriile funcționale folosite. Între dezavantajele metodologiei de cercetare aplicată în al doilea studiu se regăsește *bias-ul* de selecție, pacienții incluși provenind dintr-o singură clinică de nefrologie a unui spital de urgență.

## Bibliografie selectivă

- Adragao, T., Pires, A., Lucas, C., Birne, R., Magalhaes, L., Goncalves, M., & Negrao, A. P. (2004). A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *19*(6), 1480–1488. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh217>
- Afari, M. E., & Bhat, T. (2016). Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *14*(5), 573–577. <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1154788>
- Bonatti, J., Oberhuber, A., Schachner, T., Zou, Y., Hammerer-Lercher, A., Mittermair, R., & Laufer, G. (2005). Neointimal Hyperplasia in Coronary Vein Grafts: Pathophysiology and Prevention of a Significant Clinical Problem. *The Heart Surgery Forum*, *7*(2), 72. <https://doi.org/10.1532/hsf.910>
- Colombo, G., Reggiani, F., Astori, E., Altomare, A., Finazzi, S., Garavaglia, M. L., Angelini, C., Milzani, A., Badalamenti, S., & Dalle-Donne, I. (2019). Advanced oxidation protein products in nondiabetic end stage renal disease patients on maintenance haemodialysis. *Free Radical Research*, *53*(11–12), 1114–1124. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1690651>
- Daenen, K., Andries, A., Mekahli, D., Van Schepdael, A., Jouret, F., & Bammens, B. (2019). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, *34*(6), 975–991. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4005-4>
- Doué, M., Okwieka, A., Berquand, A., Gorisse, L., Maurice, P., Velard, F., Terryn, C., Molinari, M., Duca, L., Piétrement, C., Gillery, P., & Jaisson, S. (2021). Carbamylation of elastic fibers is a molecular substratum of aortic stiffness. *Scientific Reports*, *11*(1), 17827. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97293-5>
- Furuya, R., Kumagai, H., Odamaki, M., Takahashi, M., Miyaki, A., & Hishida, A. (2009). Impact of Residual Renal Function on Plasma Levels of Advanced Oxidation Protein Products and Pentosidine in Peritoneal Dialysis Patients. *Nephron Clinical Practice*, *112*(4), c255–c261. <https://doi.org/10.1159/000224792>
- Gaibazzi, N., Baldari, C., Faggiano, P., Albertini, L., Faden, G., Pigazzani, F., Rossi, C., & Reverberi, C. (2014). Cardiac calcium score on 2D echo: correlations with cardiac and coronary calcium at multi-detector computed tomography. *Cardiovascular Ultrasound*, *12*(1), 43. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-12-43>
- Grysczyńska, B., Formanowicz, D., Budzyń, M., Wanic-Kossowska, M., Pawliczak, E., Formanowicz, P., Majewski, W., Strzyżewski, K. W., Kasprzak, M. P., & Iskra, M. (2017). Advanced Oxidation Protein Products and Carbonylated Proteins as Biomarkers of Oxidative Stress in Selected Atherosclerosis-Mediated Diseases. *BioMed Research International*, *2017*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2017/4975264>

- Gu, Y., Cheng, L.-T., Chen, H.-M., Sun, X.-Y., Tang, L.-J., Guo, L.-J., Axelsson, J., & Wang, T. (2008). Strong Association between Nutritional Markers and Arterial Stiffness in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *Blood Purification*, 26(4), 340–346. <https://doi.org/10.1159/000132465>
- Huang, Q.-T., Zhong, M., Tian, J.-W., & Hou, F.-F. (2013). Higher plasma AOPP is associated with increased proteinuria excretion and decreased glomerular filtration rate in pre-eclamptic women. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 3(1), 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2012.08.001>
- Hutcheson, J. D., & Goettsch, C. (2023). Cardiovascular Calcification Heterogeneity in Chronic Kidney Disease. *Circulation Research*, 132(8), 993–1012. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321760>
- Jaisson, S., Pietrement, C., & Gillery, P. (2011). Carbamylation-Derived Products: Bioactive Compounds and Potential Biomarkers in Chronic Renal Failure and Atherosclerosis. *Clinical Chemistry*, 57(11), 1499–1505. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.163188>
- Kanbay, M., Segal, M., Afsar, B., Kang, D.-H., Rodriguez-Iturbe, B., & Johnson, R. J. (2013). The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*, 99(11), 759–766. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302535>
- Kass, M. D. A. (2002). Age-related changes in ventricular-arterial coupling: pathophysiologic implications. *Heart Failure Reviews*, 7(1), 51–62. <https://doi.org/10.1023/A:1013749806227>
- LI, P., ZHANG, L., ZHANG, M., ZHOU, C., & LIN, N. (2016). Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: A mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *International Journal of Molecular Medicine*, 37(4), 989–997. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2491>
- Liang, X., Chen, Y., Zhuang, J., Zhang, M., Xiong, W., Guo, H., Jiang, F., Hu, P., Guo, D., & Shi, W. (2012). Advanced oxidation protein products as prognostic biomarkers for recovery from acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Biomarkers*, 17(6), 507–512. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2012.690103>
- Lin, L., Zhao, G.-J., & Qin, L.-L. (2017). Association between advanced oxidation protein products (AOPP) and vascular calcification in uremic patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(18), 4147–4152.
- Mahmoud, M., Nagy, E., AbdAlBary, M., El-Kannishy, G., & Sayed-Ahmed, N. (2021). Relation of protein energy wasting to carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Journal of Human Hypertension*, 35(7), 598–603. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0376-7>
- Masengu, A., Hanko, J. B., & Maxwell, A. P. (2016). Arterial Stiffness and Arteriovenous Fistula Failure of Maturation. *The Journal of Vascular Access*, 17(6), 477–482. <https://doi.org/10.5301/jva.5000599>

- MatÉs, J. M., Pérez-Gómez, C., & De Castro, I. N. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 32(8), 595–603. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(99\)00075-2](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(99)00075-2)
- McGrogan, D. G., Stringer, S., Cockwell, P., Jesky, M., Ferro, C., Maxwell, A. P., & Inston, N. G. (2018). Arterial stiffness alone does not explain arteriovenous fistula outcomes. *The Journal of Vascular Access*, 19(1), 63–68. <https://doi.org/10.5301/jva.5000791>
- Miller, A. F. (2001). Handbook of metalloproteins. *Wiley and Sons, Chichester*, 668–682.
- Mironćzuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*, 63(1), 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.05.005>
- Pei, J., Pan, X., Wei, G., & Hua, Y. (2023). Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxitation. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1147414>
- Prasad, K., & Dhar, I. (2014). Oxidative Stress as a Mechanism of Added Sugar-Induced Cardiovascular Disease. *International Journal of Angiology*, 23(04), 217–226. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1387169>
- Robbin, M. L., Greene, T., Allon, M., Dember, L. M., Imrey, P. B., Cheung, A. K., Himmelfarb, J., Huber, T. S., Kaufman, J. S., Radeva, M. K., Roy-Chaudhury, P., Shiu, Y.-T., Vazquez, M. A., Umphrey, H. R., Alexander, L., Abts, C., Beck, G. J., Kusek, J. W., & Feldman, H. I. (2018). Prediction of Arteriovenous Fistula Clinical Maturation from Postoperative Ultrasound Measurements: Findings from the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(11), 2735–2744. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017111225>
- Rosner, M. H., Reis, T., Husain-Syed, F., Vanholder, R., Hutchison, C., Stenvinkel, P., Blankestijn, P. J., Cozzolino, M., Juillard, L., Kashani, K., Kaushik, M., Kawanishi, H., Massy, Z., Sirich, T. L., Zuo, L., & Ronco, C. (2021). Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(12), 1918–1928. <https://doi.org/10.2215/CJN.02660221>
- Tang, W., Cheng, L.-T., Lu, X.-H., & Wang, T. (2009). Effect of Nutrition on Arterial Stiffness in Peritoneal Dialysis Patients. *American Journal of Nephrology*, 30(2), 120–125. <https://doi.org/10.1159/000206697>
- Toussaint, N. D., Lau, K. K., Strauss, B. J., Polkinghorne, K. R., & Kerr, P. G. (2007). Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(2), 586–593. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm660>
- Vinereanu, I.-V., Peride, I., Niculae, A., Tiron, A. T., Caragheorghopol, A., Manda, D., & Checherita, I. A. (2021). The Relationship between Advanced Oxidation Protein Products,



- Vascular Calcifications and Arterial Stiffness in Predialysis Chronic Kidney Disease Patients. *Medicina*, 57(5), 452. <https://doi.org/10.3390/medicina57050452>
- Weiss, M. F., Scivittaro, V., & Anderson, J. M. (2001). Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed hemodialysis access. *American Journal of Kidney Diseases*, 37(5), 970–980. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(05\)80013-7](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(05)80013-7)
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ... Brady, A. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Witko-Sarsat, V., Gausson, V., & Descamps-Latscha, B. (2003a). Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins? *Kidney International*, 63, S11–S14. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s84.47.x>
- Witko-Sarsat, V., Gausson, V., & Descamps-Latscha, B. (2003b). Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins? *Kidney International*, 63, S11–S14. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s84.47.x>
- Wu, A. H., Gladden, J. D., Ahmed, M., Ahmed, A., & Filippatos, G. (2016). Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*, 213, 4–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.110>
- Younus, H. (2018). Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *International Journal of Health Sciences*, 12(3), 88–93.
- Zhao, L., Zong, W., Zhang, H., & Liu, R. (2019). Kidney Toxicity and Response of Selenium Containing Protein-glutathione Peroxidase (Gpx3) to CdTe QDs on Different Levels. *Toxicological Sciences*, 168(1), 201–208. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy297>