

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTMENTUL VII – MEDICINĂ INTERNĂ II

LAZĂR CHIȘAVU



TEZĂ DE DOCTORAT
SCHIMBĂRI ÎN FUNCȚIA ȘI STRUCTURA CARDIACĂ
ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI AVANSATĂ ȘI
STADIU FINAL.

REZUMAT

Coordonator de doctorat
PROF.UNIV. DR. SCHILLER ADALBERT

Timișoara
2023

PARTE GENERALA

1.1 INTRODUCERE

Boala cronică de rinichi reprezintă deteriorarea progresivă și ireversibilă a funcției renale care asociază mortalitate și morbiditate crescută. Progresia acestei boli este, în majoritatea cazurilor, spre deces însa, pacienții norocoși ajung să fie dependenți de o formă de terapie de substituție renală (hemodializă, dializă peritoneală sau transplant renal). Epidemiologia bolii cronice de rinichi arată că prevalența este în creștere, atât în predializă cât și în dializă. Boala cardiovasculară reprezintă principala comorbiditate în rândul bolii cronice de rinichi.

În zilele noastre, mortalitatea cardiovasculară este principală cauză de deces la nivel mondial în rândul pacienților cu boală cronică de rinichi.

Există o legătură între bolile cardiovasculare (BCV) și boala cronică de rinichi (BCR). Se numește în literatură continuum BCV-BCR. A fost recunoscut în 2003 de un pionier al cardiologiei, Brenner. După prima descriere a acestui continuum, datele publicate au reprezentat piese de puzzle ale acestui continuum și acest concept a devenit și încă devine din ce în ce mai clar. Până în prezent, există dovezi clare că boala cronică de rinichi este un factor major de risc pentru bolile cardio-vasculare și bolile cardiovasculare afectează rinichii și grăbesc progresia bolii cronice de rinichi. Ea continuă să influențeze mortalitatea și morbiditatea chiar și după inițierea terapiei de substituție renală. Aproape toți pacienții aflați în program de hemodializă prezintă o formă de boală cardiovasculară.

Legăturile exacte din acest continuum sunt încă în curs de cercetare și dezbateri la nivel mondial. Este dificil să le descriem exact din cauza multor factori implicați. S-ar putea compara acest continuum cu celebra întrebare: „Care a fost primul, oul sau găina?”

Pe lângă faptul că decesul asociat bolii cardio-vasculare este principala cauză de deces în rândul pacienților cu boală cronică de rinichi, mulți alți factori cresc mortalitatea. Acești factori sunt diferiți între regiuni și chiar între țări. Pentru a evalua cu exactitate riscul de deces al unui pacient, ar trebui să se identifice factorii de risc specifici din zona sa. În plus, odată cu detectarea biomarkerilor noi, ar trebui să descriem legătura exactă a acestora cu continuumul BCV-BCR.

În această teză am evaluat și identificat factorii specifici asociați cu mortalitatea la pacienții cu boală cronică de rinichi avansată în program de hemodializă. În plus, am identificat noi biomarkeri specifici care influențează funcția cardiacă și sunt asociați cu o mortalitate crescută. Recunoașterea factorilor de risc de deces este obligatorie pentru a interveni și a crește supraviețuirea. Cu această teză, dorim să completăm câteva piese de puzzle lipsă din continuumul BCV-BCR.

1.2 EPIDEMIOLOGIE

În 1971, Abdel R Omran (profesor de epidemiologie la Universitatea Chapel Hill din Carolina de Nord) a publicat „The Epidemiologic Transition: A Theory of the epidemiology of Population”, o lucrare de referință despre teoria tranziției epidemiologice globale. În țările dezvoltate, la sfârșitul secolului al XIX-lea, sub presiunea tehnologiei, a schimbărilor

socioeconomice și a dezvoltării medicinei și științei, o reducere a incidenței epidemiilor majore, bolilor infecțioase și foametei a scăzut rata globală a mortalității și a crescut durata de viață a populației generale. Din cauza acestor schimbări, numărul populației mondiale a crescut, iar cauzele majore de morbiditate și mortalitate s-au mutat de la boli acute și infecțioase la boli cronice și degenerative.

În fața tranziției epidemiologice este nevoie de o nouă abordare a patologiilor cronice. Aceste boli cronice sunt concepute ca un continuum între factorii de risc, afectarea cronică a organelor, progresia către stadiul terminal al bolii și deces. În acest lanț de evenimente, există multiple posibilități de intervenție: în primul rând identificarea și tratarea factorilor de risc modificabili (cât mai precoce) și în al doilea rând diagnosticarea și tratamentul precoce al bolii cronice în scopul reducerii ratei de progresie și prevenirii complicațiilor, având ca scop reducerea mortalității și creșterea duratei de viață.

În 2002, The National Kidney Foundation a lansat primele ghiduri: „The Kidney Disease Outcome Quality Initiative” (K/DOQI) introducând conceptul de „Boală cronică de rinichi” (BCR), definită prin anomalii ale structurii și/sau funcției renale, cu durată mai mare de 3 luni, cu implicații asupra sănătății. În prezent, BCR este considerată o problemă de sănătate publică la nivel mondial, cu implicații importante asupra morbidității și mortalității, recunoscută ca o povară economică majoră.

Într-un review din 2022 a lui Kovesd afirma că BCR-ul afectează mai mult de 10% din populația generală din întreaga lume, cu o mortalitate în creștere. Se estimează că până în 2040, BCR-ul va fi a cincea cauză de pierdere de ani din viață la nivel global. Conceptul și continuum-ul BCR a fost introdus în România în 2002 cu mult scepticism. Primii autori români care au abordat conceptul au fost Covic A și Schiller A. În lucrarea lor publicată în 2008, aceștia au arătat o prevalență ridicată a BCR-ului în România (8,8% - 11,7%, stadiile 3 și mai sus)) și că unul din 10 pacienți vârstnici sunt cu o reducere severă a funcției renale.

Evoluția naturală a BCR este spre stadiul final, dar prevalența stadiilor avansate de BCR în populația generală este mai mică în comparație cu stadiile anterioare datorită ratelor ridicate de deces. Cauza majoră a mortalității mari la pacienții cu BCR este secundară complicațiilor cardio-vasculare. Pacientul care supraviețuiește suficient de mult va deveni „pierzătorul norocos” și va avea nevoie de terapie de substituție renală (hemodializă, dializă peritoneală sau transplant renal).

În zilele noastre, cea mai frecventă formă de epurare extrarenală (EER) este hemodializa. În 2010, 2,6 milioane de persoane din întreaga lume primeau o formă de EER, cu același număr de pacienți care au decedat din cauza lipsei de acces la dializă sau transplant renal. Numărul de pacienți care beneficiază de EER a crescut, iar în 2017 au fost 3,9 milioane de persoane care efectuau o formă de EER. Hemodializa reprezintă 69% din toate formele de EER și 89% din dialize. Cele mai recente date referitoare la această problemă în România sunt din anul 2021, din Registrul Renal Român. În 2020, au fost 13633 de pacienți care au efectuat fie hemodializă, fie dializă peritoneală.

1.3 BOALA CARDIO-VASCULARĂ ȘI BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică și o povară economică majoră, cu implicații uriașe asupra morbidității, mortalității și supraviețuirii. Chiar dacă mortalitatea asociată BCV a scăzut în ultimii ani, aceasta rămâne cea mai importantă cauză de deces și morbiditate la nivel mondial. În 2016, potrivit Studiului Global Burden of Disease, BCV a fost responsabilă pentru o treime din toate decesele de pe glob și a fost cauza principală de morbiditate și deces. Boala cardiovasculară se adresează unei familii de patologii care implică inima și vasele de sânge. Se compune din insuficiență cardiacă, boala arterială periferică (BAP), boala coronariană (BC), boala cerebrovasculară, cardiopatie hipertensivă, boala cardiacă reumatică și o serie de alte probleme cardiace și vasculare.

BCR s-a dovedit că joacă un rol important în continuum BCV. Lindner a publicat primul articol în care a abordat ateroscleroza la pacienții cu HD în 1974. A observat că pacienții în program de HD aveau un risc mai mare de deces decât populația generală și că ateroscleroza accelerată joacă un rol important în creșterea mortalității în rândul acestor pacienți. Linder a sugerat că insuficiența renală ar putea genera ateroscleroză accelerată. Sarnak și Levey au fost printre primii care au afirmat că ar putea exista o legătură între BCV și BCR. În lucrarea publicată în 2000, ei au subliniat că BCV și boala renală cronică (în zilele noastre BCR) ar putea fi rezultatul acelorași afecțiuni de bază. În plus, grupurile cu boală renală în stadiu terminal sau insuficiență cardiacă cronică (ICC), sunt „vârful aisbergului” cu morbiditate și mortalitate ridicate. De asemenea ei au observat faptul că pacienții cu BCR prezintă un risc ridicat de a dezvolta BCV și mulți pacienți cu BCV stabilită aveau BCR.

Riscul cardiovascular crescut în BCR (adică morbiditatea, mortalitatea) a fost atribuit factorilor de risc cardiovasculari convenționali majori, precum și factorilor de risc noi care apar prin pierderea cronică a funcției renale. Mulți dintre factorii de risc majori tradiționali de BCV sunt, de asemenea, factori de risc pentru BCR, iar prevalența lor crește în rândul pacienților cu BCR odată cu scăderea funcției renale. Pe de altă parte, noii factori de risc ai BCV amplifică progresia BCR-ului.

Cei mai importanți factori de risc pentru BCV și BCR sunt reprezentați de hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, albuminuria, hiperglicemia, dislipidemia, obezitatea și fumatul.

1.4 INFLUENȚA PATOLOGIEI CARDIOVASCULARE ASUPRA BOLII CRONICE DE RINICHI

Implicarea cardiovasculară la pacienții cu BCR poate fi împărțită în două mari categorii: modificări ale inimii (remodelare) și modificări vasculare (ateroscleroză și remodelare vasculară). Se pare că disfuncția endotelială este implicată încă de la început în toate modificările cardiovasculare.

Alterările vasculare sunt reprezentate de disfuncția endotelială, îngroșarea peretelui arterial, rigidizări arteriale și calcificări arteriale. Toate aceste modificări de la nivelul vaselor pacienților duc la creșterea mortalității și morbidității cât și la progresia BCV și a BCR-ului.

Modificările cardiace sunt reprezentate de modificări ale geometriei ventriculului stâng, modificări ultrastructurale ale miocardului, modificări ale funcției ventriculare stângi,

boli ale valvei cardiace și aritmii. Toate aceste modificări sunt strâns legate de progresia BCR și prezența lor afectează funcția renală în mod direct.

1.5 INFLUENȚA BOLII CRONICE DE RINICHI ASUPRA BOLII CARDIOVASCULARE

După cum a afirmat Guyton, rinichiul joacă un rol important în orice formă de hipertensiune arterial (HTA). În relația rinichi-HTA, rinichiul poate fi agresor (cel care generează HTA secundar) sau agresat (dezvoltarea leziunilor renale legate de HTA). Rinichiul reprezintă un rol important în reglarea tensiunii arteriale (TA). Rinichiul este capabil să crească TA prin mecanisme multiple: retenție de sare și apă, acumulare de vasopresori endogeni, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau hiperactivitate simpatică. Ulterior, HTA poate afecta rinichii și poate reduce rata filtrării glomerulare (RFG), ducând la un cerc vicios. Există dovezi de la donatorii de rinichi că o reducere cu 10 ml/min/1.73mpsc a RFG-ului generează o creștere cu 5 mmHg a tensiunii arteriale sistolice (TAS).

Există mai multe implicații ale rinichilor în generarea dislipidemiei, mai ales după o reducere a RFG-ului sub 60ml/min/1.73mpsc. Promotorul este acumularea de lipoproteine cu densitate intermediară (IDL) bogate în trigliceride și lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL).

Există mai multe mecanisme generatoare de anemie în BCR, cum ar fi inflamația cronică, deficitul funcțional de fier, deficitul de eritropoietină, supraviețuirea redusă a hematiilor, deficiențele de vitamina B12 și folați cât și unii factori mecanici legați de HD. Multe studii au demonstrat alterarea cardiacă și mortalitate crescută în rândul pacienților cu BCR și anemie.

O altă complicație a BCR-ului care are un impact major asupra BCV este tulburarea mineral-osoasă (TMO-BCR). Nivelurile serice modificate ale calcitriolului, hormonului paratiroidian, calciului și fosforului influențează sistemul cardio-vascular. Nivelurile ridicate de fosfat și factorul de creștere fibroblastic 23 (FGF23) sunt asociate cu o mortalitate crescută. Mai multe studii au demonstrat un risc crescut de calcificări și fibroză miocardică atunci când hormonul paratiroidian este crescut.

Stresul oxidativ crescut și creșterea dimetilargininei asimetrice în context de BCR par să fie asociate cu o prevalență crescută a BCV.

PARTEA SPECIAL

În primele capitole ale părții speciale vor fi prezentate două studii care cuprind pacienți tratați prin HD. Obiectivul principal al acestor studii este reprezentat de mortalitate. Obiectivele secundare sunt reprezentate de factorii de risc de deces, în principal cei cardiovasculari și posibilele intervenții asupra acestora în vederea scăderii mortalității. În partea a doua a tezei, prezentăm două studii pilot. Primul dintre ele este o analiză a unor biomarkeri specifici și impactul lor asupra parametrilor cardiaci în rândul pacienților tratați prin HD. Al doilea studiu pilot este efectuat pe pacienții cu boală renală diabetică, unde evaluăm o serie de biomarkeri noi și impactul acestora asupra modificărilor cardiace.

2.1 TRENDUL COMORBIDITĂȚILOR ȘI A MORTALITĂȚII ÎN RÂNDUL PACIENȚILOR HEMODIALIZAȚI

Pacienții în program de HD au o mortalitate crescută și prezintă un risc crescut de a dezvolta BCV. În ultimii ani, supraviețuirea a crescut în boala renală în stadiu final după ameliorarea factorilor de risc legați de BCR (tratamentul și prevenirea complicațiilor BCR, HD personalizată, reducerea progresiei BCR-ului și prevenirea și tratamentul BCV). Strategiile medicale viitoare se bazează pe analiza modificărilor care apar în populația hemodializată (cauze de deces, mortalitate, prevalența comorbidităților etc.).

În studiul nostru multicentric retrospectiv, am comparat caracteristicile inițiale din două cohorte de pacienți tratați în aceleași opt centre de HD din România. Cohorta noastră din 2012 a reprezentat 9,4% (901 din 9551) din pacienții care au efectuat HD în România, după analiza datelor RRR. Același registru a raportat între 2012 și 2017 o creștere medie anuală a pacienților tratați cu HD cu 7,8% față de o creștere anuală de 10,9% în studiul nostru. În 2017, cohorta noastră a reprezentat 10,4% dintre pacienții români tratați prin HD (1396 din 13362). În 2020, prevalența HD în România a scăzut cu 1,4% din cauza pandemiei de Covid-19.

Pacienții din cohorta din 2012 au fost mai tineri și cu istoric mai scurt de dializă. În 2017, vârsta medie a pacienților pe HD a fost de 59,8 ani, similar raportului ERA-EDTA (60,7 ani). Cei 566 de supraviețuitori din cohorta din 2012 au influențat mortalitatea, durata HD și vârsta în cohorta din 2017. Țările europene au raportat vârste medii diferite ale pacienților în program de HD (Portugalia-67,9, Danemarca-59, Spania-59,5, Scoția-56,8, Ucraina-50 și Albania-49,5 ani). În cohortele noastre, și după cum a raportat registrul ERA-EDTA 2020, vârsta medie a pacienților în program de HD este în creștere. Istoricul crescut de HD și vârsta cresc mortalitatea în rândul acestor pacienți. United States Renal Data System (USRDS) a raportat o reducere a mortalității între 2010 și 2019, dar mortalitatea a crescut în 2020, în special în rândul pacienților mai în vârstă.

Media ureei și creatininei serice înainte de dializă au fost mai scăzute în cohorta din 2012 ($p=0.032$ respectiv $p=0.004$), fără nici o diferență între raportul uree/creatinină. Albumina serică a fost mai mică și proteina C reactivă mai mare la pacienții din 2012, sugerând o inflamație redusă și o stare nutrițională mai bună în cohorta 2017. Tanaka și Walther au aratat ca raportul uree/creatinina mai mare și creatinina predializă cresc riscul de deces printr-o posibilă asociere a complexului malnutriție-inflamație. Datele noastre sugerează că, în cohorta din 2017 pacienții au avut o dietă îmbunătățită comparativ cu cea din 2012.

Cohorta din 2017 a avut niveluri serice mai ridicate de feritină, cu o saturație mai mică a transferinei și a hemoglobinei. Creșterea feritinei cu proteina C reactivă aproape normală este rezultatul terapiei cu doze mai mari de fier intravenos, așa cum a arătat studiul PIVOTAL. Riscul crescut de deces asociat unor niveluri crescute de feritină este atenuat de o prevalență redusă a inflamației și a malnutriției. În 2017, administrarea de fier intravenos a fost mai mică comparativ cu 2012 datorită creșterii feritinei.

În cohorta din 2012, calciul seric produsul calciu-fosfor a fost mai scăzut, fără diferențe în hormonul paratiroidian și fosfor, comparativ cu 2017. Acest lucru arată o nevoie crescută de utilizare a chelatorilor de fosfor și o utilizare excesivă a celor pe bază de calciu. Unele studii nu arată nici un impact asupra mortalității în ceea ce privește tipul de chelatori de fosfor utilizați, însă altele sugerează o supraviețuire mai bună în rândul pacienților tratați cu chelatori de fosfor care nu conțin calciu. Meta-analiza Cochrane publicată în 2018 nu a găsit niciun beneficiu în utilizarea sevelamerului în ceea ce privește accidentul vascular cerebral, calcificările arterei coronare, infarctul miocardic sau moartea cardiovasculară. Diferențele dintre cohortele noastre nu au avut niciun impact asupra supraviețuirii.

Nu au existat diferențe între durata ședinței de HD, tipul de dializator și eKt/V-ul țintă de 1,4 între cele două cohorte. De menționat că, în cohorta 2012, fluxul mediu de lichid de dializă a fost mai mic ($580,9 \pm 63,3$ vs $673,5 \pm 86,5$ ml/min) și volumul mediu de ultrafiltrare a fost, de asemenea mai mic (7 ml/min vs $8,3$ ml/min) comparativ cu cohorta din 2017. Deși nu există o valoare limită pentru volumul optim de ultrafiltrare, unele studii sugerează că supraîncărcarea cu lichid crește mortalitatea. Volumul crescut de ultrafiltrare în cohorta din 2017 nu a influențat mortalitatea în studiul nostru.

După cum era de așteptat, prevalența unor comorbidități a fost mai mare în cohorta din 2017 comparativ cu cea din 2012. DZ-ul, ca și cauză primară de BCR în stadiu final, a crescut de la 21% la 25,6%. Această creștere este în concordanță cu tendințele observate la nivel mondial. Ca o remarcă, prevalența DZ în rândul pacienților dializați este mai mare în SUA comparativ cu Europa, probabil din cauza incidenței mai mari a obezității în America. Prezența DZ la pacienții dializați crește mortalitatea, iar această creștere a prevalenței va modifica supraviețuirea pacientului dializat. În ceea ce privește prevalența hepatitei B și C, nu au existat diferențe pentru hepatita B, dar prevalența hepatitei C a fost mai mică în 2017 ca urmare a programului național de prevenire care a început în 2000 și a programului național de tratament cu antivirale noi care a început în 2015. Prezența hepatitei nu a influențat mortalitatea în cohortele noastre.

Prevalența antecedentelor de infarct miocardic, BAP și boală cerebro-vasculară a rămas aceeași, dar prevalența calcificărilor valvulare și a HVS a crescut în cohorta din 2017. În plus, în 2017, pacienții au avut o fracție de ejeție (FE) mai mică. Acest lucru poate fi legat de o prevalență mai mare a DZ, istoricul mai lung de tratament prin dializă și pacienți mai în vârstă în cohorta din 2017. Am identificat 566 de supraviețuitori din 2012 printre pacienții din 2017 (40,5% din cohorta 2017). Rata noastră de supraviețuire la 5 ani (62,8%) a fost mai mare în comparație cu Japonia, Europa și SUA (60%, 41% și 39%). Mai multe caracteristici din cohorta din 2012 ar putea explica această rată de supraviețuire: niveluri mai ridicate de hemoglobină, FE mai mare, prevalență mai scăzută a complicațiilor cardiovasculare și DZ, vârstă mai mică și prevalență scăzută a cateterelor (6,7%). Conform ANZDATA, pacienții

(neindigeni) care au început HD între 2009 și 2018 (grupa de vârstă 45-64) au prezentat rezultate similare. Aceste caracteristici au influențat creșterea ratei mortalității la 1 an față de cohorta din 2017 (14,1% în 2017 față de 6,6% în 2012). Cu toate acestea, USRDS a raportat o creștere a mortalității în ultimii doi ani.

Testele noastre statistice nu au arătat diferențe în ceea ce privește cauza decesului între cohorte, deși a existat o tendință de scădere a mortalității cardiovasculare (50% în 2012 și 45,6% în 2017). Multe registre regionale și naționale au raportat o tendință de scădere a mortalității cardiovasculare în rândul pacienților dializați, dar aceasta rămâne principala cauză de deces (Europa-39%, SUA-51,5%, Noua Zeelandă-36,2% și Australia-30,6%). În RRR, în 2020, decesul de cauză cardiovasculară a reprezentat 53%. Europa, SUA, Australia și Noua Zeelandă au publicat rate mai mici de sepsis ca și cauză de deces (16,2%, 9,1%, 8,9% și 10,8%), comparativ cu mortalitatea raportată de noi (20,8% în 2017). RRR a avut rezultate similare (19%). Decesele cauzate de cancer la pacienții dializați variază pe tot globul de la 7,8% în Europa, 2,3% în SUA, 1,4% în Noua Zeelandă și 4,4% în Australia. Rezultatele noastre au fost mai mari, cu o tendință de creștere (8,3% în 2012 și 13,2% în 2017). RRR a raportat rezultate mai mici în ceea ce privește mortalitatea prin cancer la pacienții cu HD (4%). Există mulți factori care influențează diferențele de mortalitate între registre: strategiile și modelele de practică a EET, statutul socioeconomic, depistarea BCR, accesul la tratament etc. Sistemul integrat de îngrijire a sănătății Kaiser Permanente din California a publicat în 2022 că există diferențe în ceea ce privește codificarea și raportarea datelor colectate și aceasta influențează și rezultatele privind cauzele de deces.

O meta-analiză a 23 de studii din 2017 a identificat factori multipli de risc care cresc mortalitatea pacienților dializați: niveluri scăzute de Apo-A3, Apo-A2, capacitatea totală de legare a fierului, albumină, hemoglobină, indicele de masă corporală și niveluri mai ridicate de peptid natriuretic cerebral, troponină T, hemoglobină glicozilată, feritină, proteina C reactivă, precum și vârsta crescută și prevalența BCV și a DZ-ului. Riscul de mortalitate cardiovasculară este redus la: niveluri mai mari de Apo-A2, capacitatea totală de legare a fierului și albumină. Pe de altă parte, niveluri mai ridicate de hemoglobină glicozilată, HDL și feritină, istoricul mai lung de HD, prezența anterioară de BCV și DZ, sexul feminin și vârsta mai mare reprezintă factori de risc de mortalitate cardiovasculară. Factorii de risc de mortalitate variază între zone geografice, centre de HD și țări. Există diferențe chiar și între țările din Europa de Est și cea de Vest. De exemplu, în Japonia în 2007, nivelurile scăzute de eKt/V și ale creatininei serice, prezența bolii cerebrovasculare și presiunea ridicată a pulsului au crescut mortalitatea. Hipoalbuminemia, prevalența cateterelor, vârsta înaintată și deteriorarea rapidă a BCR-ului au crescut mortalitatea în Spania. În plus, așa cum am arătat într-un articol recent, există câteva metode pentru a reduce mortalitatea și a îmbunătăți funcția cardiacă - introducerea inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În cohortele noastre, vârsta crescută și istoricul de dializă, proteina C reactivă ridicată și fosforul seric au fost factori de risc de deces. Pe de altă parte, nivelurile mai ridicate de albumină și hemoglobină au fost protectoare.

2.2 MODIFICĂRI ALE FUNCȚIEI ȘI STRUCTURII VENTRICULULUI STÂNG ÎN RÂNDUL PACIENȚILOR HEMODIALIZAȚI

Odată cu progresia BCR, prevalența factorilor de risc comuni de BCV crește în paralel cu apariția de noi factori de risc legați de BCR. The Joint National Committee 7, în 2003, la un an după ce Kidney Disease Outcome Initiative a definit BCR, a recunoscut BCR-ul ca un factor major de risc pentru BCV. Mortalitatea și incidența asociate BCV sunt foarte mari în BCR stadiu final. Anomaliile funcției și structurii cardiace apar încă din stadiile incipiente ale BCR. Volumul atriului stâng mărit, rata de deformare diastolică tardivă a atriului stâng și alterarea funcției sistolice sunt evidențiate prin ecocardiografie cât și deformarea atriului drept care apare încă din stadiul 3 de BCR. Scăderea funcției contractile atriale stângi generează o rată de deformare diastolică tardivă a ventriculului stâng. Alterările ventriculului stâng, cum ar fi indicele de masă crescut, hipertrofia, fracția de ejeție scăzută și disfuncția diastolică sunt frecvente la pacienții cu BCR în stadiu final. Riscul cardiovascular crescut este asociat cu afectarea funcției miocardice a ventriculului stâng (evaluată prin ecocardiografie speckle-tracking 2 și 3D) și fracție de ejeție normală a ventriculului stâng la pacienții cu BCR. Dissincronia ventriculului stâng este asociată cu o mortalitate ridicată în rândul pacienților cu BCR stadiu final. Continuumul BCR este acompaniat de supraîncărcare lichidiană, toxine uremice, boala coronariană, fibroza miocardică, anemie și hipertensiune arterială și progresează alături de anomaliile funcției și structurii miocardice.

Odată cu începerea dializei în BCR stadiu final, unii dintre factorii de risc sunt atenuați, cum ar fi eliminarea toxinelor uremice, echilibrul electrolitic și acido-bazic, reducerea supraîncărcării cu lichide și reducerea tensiunii arteriale. În același timp apar și alți factori de risc: stunning-ul cardiac, consecințele fistulei arterio-venoase, stresul hemodinamic din cauza hemodializei și excesul de endotoxine. Structura și funcția miocardică sunt influențate de factorii menționați și conduc la modificarea parametrilor ecocardiografici. Inițierea HD pare să reducă la pacienții cu insuficiență cardiacă remodelarea excentrică sau concentrică a hipertrofiei ventriculului stâng și a indicelui de masă al ventriculului stâng. Aparent, pacienții cu BCR avansată și FE a ventriculului stâng conservată au o funcție mai redusă a ventriculului stâng (după analiza 2D) în comparație cu cei tratați prin HD. După ce aceste lucrări au arătat un anumit beneficiu pentru pacienții tratați prin HD, a fost propusă inițierea timpurie a HD. Un substudiu al studiului IDEAL (Echo) nu a evidențiat beneficii ecocardiografice la lotul de pacienți care au început HD mai devreme (la RFG de 10-14 ml/min/1,73 sm) comparativ cu grupul inițiat mai târziu (la RFG 5-7 ml/min/1,73sm). Susantitaphong a publicat în 2012 o meta-analiză privind rezultatul sesiunilor de HD mai lungi și mai frecvente. A existat o îmbunătățire a morfologiei și funcției miocardice la pacienții tratați cu HD intensivă, dar nu a existat o explorare a supraviețuirii cardiovasculare.

În 2013, Bansal a publicat primul studiu privind modificările ecocardiografice ale funcției și structurii cardiace la pacienții cu BCR avansată care au început HD. Cohorta a reprezentat un subgrup al cohorței de insuficiență renală cronică (studiul CRIC). El nu a dovedit modificări semnificative ale indicelui de masă ventricular stâng și o scădere

importantă a fracției de ejeție a ventriculului stâng cu un an înainte de inițierea HD comparativ cu un an după.

Conform cercetărilor noastre, acesta este primul studiu (longitudinal și multicentric) care evaluează modificările structurii și funcției miocardice la pacienții stabili tratați prin HD. Cohorta noastră a fost mare (1034 de pacienți) cu un istoric mediu de HD de 3,56 ani la includere. Pe parcursul celor 4 ani de urmărire, prevalența comorbidităților BCV a crescut: boala cerebrovasculară (de la 20,4% la 30,8%, $p < 0,0001$), boala vasculară periferică (de la 29% la 40,9%, $p < 0,0001$) și boala coronariană (de la 73,5% la 88,8%, $p < 0,0001$). În plus, în ceea ce privește parametrii ecocardiografici, prevalența a crescut pentru calcificări valvulare (de la 65,6% la 89,3%, $p < 0,0001$) și hipertrofia ventriculară stângă (de la 67,6% la 76,5%, $p < 0,0001$). Comparativ cu dateleUSRDS (35-40%), prevalența noastră a calcificării valvulare a fost mai mare. În fața terapiei HD pe termen lung, progresia anomaliilor structurii cardiace și a BCV sunt legate de efectul cumulativ al noilor factori de risc de BCV, cum ar fi: TMO-BCR, inflamația cronică, toxinele uremice, anemia, stresul oxidativ, carbamilarea proteinelor, disfuncția endotelială, etc.

Pentru cohorta noastră, mortalitatea la 4 ani a fost de 25,3% (261 de pacienți au decedat). Rata de supraviețuire a scăzut în cei 4 ani de urmărire fiind de 90,5% în primul an, 85,9% în al doilea, 77,3% în al treilea și 74,7% în al patrulea. Riscul de deces a fost mai mare în prezența calcificării valvulare (de 1,77 ori), a bolii cerebrovasculare (de 1,59 ori), a bolii arteriale periferice (de 1,61 ori) și a bolii coronariene (de 1,59 ori). Frația de ejeție a ventriculului stâng mai mare, eKt/V și greutatea uscată au redus riscul de deces. Japonezii au publicat date similare la pacienții cu mai mult de 10 ani de tratament HD.

15,08% dintre pacienți au avut o $FE < 50\%$ și FE medie generală la includere a fost de $57,7 \pm 9,54\%$. După ce am împărțit pacienții în patru grupe în ceea ce privește insuficiența cardiacă (IC), rata de supraviețuire a fost mai mare în grupul cu $FE > 50\%$ comparativ cu cei cu $FE < 50\%$. Supraviețuirea estimată a fost de 1270 zile în grupul fara IC, 1269 zile în grupul cu IC și FE păstrată, 1194 zile în grupul cu IC și FE moderat-scăzută și 1009 zile în cel cu IC și FE redusă. În grupurile cu IC și FE moderat scăzută sau FE redusă, riscul de deces a fost mai mare de 1,5 ori, respectiv de 2,3 ori. O FE scăzută la inițierea HD este un predictor puternic al decesului cardiovascular. Conform ghidurilor ESC din 2016, 40,8% dintre pacienții din cohorta noastră au avut criterii de insuficiență cardiacă. Rezultatele noastre au arătat un risc mai mare de deces doar în grupurile cu $FE < 50\%$ (reprezentând 15,8% din cohortă), spre deosebire de unele lucrări publicate, dar similar cu meta-analiză MAGGIC.

Între supraviețuitorii din primul an (936 de pacienți), am descoperit variații ale FE la cea de a doua ecocardiografie. Am împărțit acești pacienți în trei grupe: un grup cu o creștere a FE de $> 5\%$ (250 de pacienți), un grup cu o variație a FE de $\pm 5\%$ (424 pacienți) și un grup cu o scădere a FE cu $> 5\%$ (262 pacient). Grupul cu o creștere a FE cu $> 5\%$ a avut un risc crescut de deces de 1,43 ori (ajustat pentru FE inițială, sex și vârstă) mai mare în comparație cu grupul cu variație FE de $\pm 5\%$. Nu a existat un risc crescut de deces semnificativ statistic în rândul grupului cu o scădere a FE cu mai mult de 5% ($OR = 0.83$, $CI: 0,55-1,24$). La pacienții cu insuficiență cardiacă, FE este un stratificator de risc pentru mortalitatea cardiovasculară și de toate cauzele.

Avem mai multe ipoteze cu privire la rezultatele noastre în care o creștere a FE a fost asociată cu un risc crescut de deces: progresia accelerată a bolii coronariene, cardiomiopatia uremică, calcificările valvulare secundare TMO-BCR, schimbarea regimului de presiune asupra valvelor cardiace și supraîncărcarea lichidiană care ar putea duce la o creștere a gradului de regurgitare valvulară. Creșterea FE cu mai mult de 5% după un an de HD nu pare să genereze o reducere a riscului de mortalitate, ci mai degrabă să-l mărească. O altă determinare utilă ar fi deformarea longitudinală globală (GLS). Alterarea GLS poate fi utilizată ca factor de risc de mortalitate cardiovasculară, în plus față de măsurarea FE.

2.3 BIOMARKERI SPECIFICI ȘI FUNCȚIA CARDIACĂ ÎN RÂNDUL PACIENȚILOR CU BOALĂ RENALĂ DIABETICĂ SAU CEI TRATAȚI PRIN HEMODIALIZĂ

După mai bine de 5 decenii de când hemodializa a devenit o metodă fiabilă de terapie de substituție renală, evenimentele cardiovasculare rămân cauza principală de deces în rândul pacienților tratați prin HD. Am arătat într-un articol anterior că, deși tendința evenimentelor cardiovasculare fatale în rândul pacienților cu HD este în scădere, acestea rămân cea mai importantă cauză de deces în această populație.

În fața continuumului BCV și BCR, ar trebui să continuăm să căutăm predictorii mai buni cât și posibile mijloace de intervenție pentru a reduce mortalitatea. În studiile anterioare, am identificat câțiva markeri specifici care cresc mortalitatea și unii care o pot reduce. În acest studiu am căutat biomarkeri specifici și corelarea acestora cu alterările cardiace specifice identificate prin ecocardiografie.

În prima parte a acestui studiu, am efectuat o evaluare pilot a 58 de pacienți aflați în program cronic de HD și i-am urmărit timp de 1 an. Pacienții au avut o evaluare ecocardiografică completă între a 2-a și a 3-a oră de dializă. Vârsta medie a coortei a fost de 60,4 ani ($\pm 11,73$ ani), cu 70,2% bărbați. Cohorta noastră a fost mai tânără în comparație cu raportul anual al ERA-EDTA din 2020 (65,1 ani) și similară cu mai multe țări europene precum Serbia (60,3 ani), Marea Britanie (61 ani), Finlanda (61 ani), etc. Vârsta medie în România a pacienților aflați în program cronic de HD în 2020 a fost de 62,2 ani. Vârsta medie din studiile noastre anterioare a fost mai mică în comparație cu această cohortă (58 de ani în 2012, 58,7 ani în 2015, 59,8 ani în 2017). După cum era de așteptat, vârsta medie a pacienților din coortele noastre urmează tendința de îmbătrânire de la nivel mondial. Această îmbătrânire este însoțită de o prevalență mai mare a comorbidităților, în special a BCV.

Istoricul mediu al anilor de dializă este în creștere comparativ cu datele noastre publicate (6,2 ani în acest studiu din 2021, 3,46 ani în 2015 și 4,7 ani în 2012). Tendința este în creștere la nivel mondial și creșterea istoricului de dializă pare să fie corelată cu rate mai mari ale mortalității. Într-un studiu realizat de Sumida, se pare că istoricul de HD crește riscul de mortalitate asociată infecțiilor și crește doar modest riscul de deces cardiovascular.

Managementul complicațiilor pacienților a fost efectuat în conformitate cu Ghidurile KDIGO, cu hemoglobină în intervalul terapeutic (10,8g/dl), stare nutrițională bună (albumină=4,06g/dl), inflamație scăzută (CRP=0,42mg/dl) și cu un fosfor seric relativ scăzut (5,41mg/dl).

FE medie a fost de 49,29%. Comparativ cu studiile noastre anterioare, FE medie a fost mai mică (58,2% în 2012, 57,8% în 2015 și 56,8% în 2017). Această tendință de reducere a FE poate fi asociată mai multor factori. În primul rând, pacienții îmbătrânesc și prezintă o prevalență mai mare a BCV. În al doilea rând, așa cum am arătat într-un articol anterior, creșterea FE după 1 an de HD a fost asociată cu o rată mai mare a mortalității (OR=1.43, IC 95%: 1,01-2,04). În plus, rata mortalității este mai mare în rândul pacienților cu FE redusă comparativ cu cei cu FE conservată (OR=2.375, IC 95%: 1,436-3,927).

Rata de calcificare a fost ridicată, 65,5% având calcificări aortice, 77,6% calcificări mitrale și 70,2% calcificări endomiocardice, mai mare decât în anii anteriori (65,6% în 2015 și 62,3% în 2012). Într-un studiu interesant al lui Kraus din 2015 pe 243 de pacienți tratați prin HD, 100% dintre pacienți au prezentat calcificări în valva aortică sau mitrală la evaluarea ecocardiografică.

În mod interesant, toți pacienții aveau hipertrofie a ventriculului stâng (HVS), cu o valoare mediană a septului interventricular de 13 mm și masa ventriculului stâng de 250 g. În studiile noastre anterioare, HVS a fost prezentă în 69,4% în 2012, 67,6% în 2015 și 85,1% în 2017. Ar trebui să observăm tendința de creștere. HVS este o complicație frecventă a hipertensiunii arteriale. Prevalența HVS este ridicată la pacienții cu BCR în stadiu avansat sau aflați în program cronic de HD și variază în funcție de țări și regiuni și este influențată de modalitatea de determinare (ecocardiografică sau EKG). Într-un review al lui Di Lullo despre HVS și BCR, se pare că prevalența HVS la pacienții dializați este de până la 90%. De asemenea, prezența și severitatea HVS sunt asociate cu o mortalitate mai mare în rândul pacienților dializați.

Boala cardiovasculară rămâne o comorbiditate majoră în rândul pacienților dializați. Modificările cardiace sunt mari chiar și la inițierea HD. Cel mai simplu mod de a evalua aceste modificări este ecocardiografia. În studiile publicate anterior, am arătat necesitatea și importanța evaluării periodice cu ultrasunete cardiace a pacienților dializați și impactul modificărilor cardiace asupra mortalității (de exemplu, creșterea FE după un an este asociată cu o mortalitate mai mare). Cu studiul actual, am dorit să identificăm alți biomarkeri specifici care ar putea influența cordul acestor pacienți.

Interleukina 1B (IL-1B) este o citokină proinflamatoare implicată în repararea țesuturilor, creșterea celulelor și răspunsul inflamator. Nivelurile crescute de IL-1B sunt asociate cu o afectare cardiacă importantă după un infarct miocardic. Pacienții dializați au un status proinflamator cu niveluri mai ridicate de IL-1B. În fața acestor afirmații am evaluat corelațiile dintre IL-1B și caracteristicile ecografiei cardiace în rândul pacienților hemodializați.

Valorile mediane ale IL-1B în studiul nostru au fost de 44,43 pg/ml (95%CI: 43,84-45,19), fiind mai mici decât valorile medii dintr-o cohortă de 390 de pacienți evaluați de Yu (84,82 ± 94,38 pg/ml). Aceste diferențe se datorează cel mai probabil unei stări de inflamație mai scăzute în cohorta noastră (CRP 0,42 mg/dl față de 8,46 mg/dl în cohorta Yu). Într-un alt studiu publicat recent de Lisowska din 2022 pe 67 de pacienți dializați, nivelurile medii de IL-1B au fost de 1,75 pg/ml, mult mai mici decât cele ale lui Yu și mai mici decât valorile din cohorta noastră. Aceste diferențe pot fi în contextul mai multor factori: nivelurile de

hemoglobină și managementul anemiei, inflamația și starea de nutriție, comorbiditățile, istoricul de dializă și numărul de pacienți.

Am identificat un model de regresie bun în care fiecare creștere cu o 1 unitate a IL-1B a generat o creștere cu 0,434 mm a diametrului telesistolic a ventriculului stâng. De asemenea, fiecare creștere cu 1 g în masa ventriculului stâng a generat o creștere cu 0,02 pg/ml a IL-1B. Într-un studiu realizat de Ørn din 2022 pe 42 de pacienți care au suferit infarct miocardic, nivelurile IL-1B au fost asociate cu disfuncția miocardică și cu masa ventriculului stâng la 1 an după episodul acut. Ar putea exista o legătură directă între IL-1B și masa ventriculului stâng și respectiv hipertrofia ventriculului stâng. Studiile pe animale au arătat că IL-1B influențează miocardul prin mai mulți factori: hipertrofia cardiomiocitelor, stimularea migrării și creșterii fibroblastelor și promovarea activității metaloproteinei matriceale în miocard. Pacienții dializați sunt într-un status proinflamator cronic, cu niveluri mai ridicate de IL-1B în majoritatea studiilor. IL-1B poate contribui și poate explica prevalența crescută a hipertrofiei ventriculului stâng în această populație specifică.

După cum era de așteptat, IL-1B a fost corelată negativ cu FE într-un model de regresie, în care fiecare creștere unitară a IL-1B a generat o reducere a FE cu 0,42%. Nu am găsit studii pe pacienți dializați care să evalueze posibila corelație dintre IL-1B și FE. Studiile pe modele animale și pe pacienți după infarct miocardic au arătat aceleași corelații între IL-1B și FE. În plus, pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu Anakinra (blocant al receptorilor IL-1B) au prezentat o funcție cardiacă mai bună în comparație cu pacienții care au primit tratamente diferite.

Cu aceste rezultate putem concluziona că IL-1B joacă un rol important în disfuncția cardiacă la pacienții dializați. Într-un studiu recent controlat și randomizat pe 40 de pacienți hemodializați care au primit Anakinra, se pare că rata evenimentelor adverse a fost chiar mai mică în comparație cu brațul placebo și a existat o reducere semnificativă statistic a inflamației. Rezultatele acestui studiu sunt așteptate la sfârșitul acestui an. Acesta ar putea fi începutul intervenției țintă asupra citokinelor inflamatorii în rândul pacienților hemodializați.

Un ultim rezultat interesant în ceea ce privește IL-1B din studiul nostru pilot a fost asocierea dintre calcificările valvei aortice și nivelurile IL-1B mai mari decât valoarea mediană (OR=3.57). Într-un review al lui Shen din 2021 asupra calcificărilor aterosclerotice, implicarea IL-1B se face prin mai multe mecanisme: tranziția endotelială către mezenchimală, inhibarea celulelor progenitoare mezodermale, activarea fosfatazei alcaline și stimularea unor factori care cresc nivelurile IL-1B (hipercolesterolemie, suprareglarea capsazei-1, stimularea Rac2 a macrofagelor).

Superfamilia transforming growth factor are mai mulți membri. Una dintre ele este reprezentată de proteina morfogenetică osoasă (BMP). Cea mai importantă izoformă este BMP2, care reglează creșterea și diferențierea celulelor. Datele despre implicațiile și efectele BMP-2 la pacienții cu HD sunt puține. Există un studiu realizat de Costa din 2013 pe 49 de pacienți hemodializați în care nivelurile BMP2 au fost corelate negativ cu fistulele ca tip de acces vascular, numărul de eritrocite și reticulocite, hemoglobină, concentrația transferinei și vârsta. Valorile noastre mediane ale BMP-2 sunt mult mai mari în comparație cu cele din cohorta lui Costa (718,55pg/ml vs 46,41pg/ml). Mai mult de 75% din cohorta

noastră prezintă cel puțin o calcificare valvulară și ar putea explica nivelurile crescute de BMP2.

În analiza noastră statistică, BMP2 se corelează invers cu FGF23 (FGF23 peste valoarea sa mediană a generat o șansă de 0,297 în a avea un nivel de BMP2 peste valoarea sa mediană). În plus, nivelurile BMP2 peste valoarea sa mediană au generat o șansă de 4,08 la un pacient de a avea calcificări ale valvei aortice. În 2022, Ren a scris un review actualizat al calcificărilor vasculare la pacienții cu BCR și a prezentat diferitele mecanisme implicate în calcificările vasculare, cu rolul major jucat de celulele musculare netede vasculare (VSMC). BMP2 este stimulat de inflamație, nivelurile de fosfor și TLR4/NF-kB. Nivelurile crescute de BMP2 sunt asociate cu o prevalență mai mare a calcificărilor vasculare.

Într-un model de regresie logistică cu nivelurile BMP2 în comparație cu valoarea sa mediană ca variabilă dependentă, acesta a fost corelat pozitiv cu calciul, raportul E/A, iPTH și necesarul de fiole de fier/lună și corelat negativ cu indicele de masa corporeală (IMC). Ne-am fi așteptat și la o corelație pozitivă cu fosforul. Pacienții noștri dializați erau deja pe chelatori de fosfor, cei mai mulți dintre ei fiind pe cei pe bază de calciu și asta ar putea explica rezultatele noastre. De asemenea, nivelurile serice de fosfor sunt influențate de masa pe care pacientul a avut-o înainte de determinare și este posibil ca nivelurile acestuia să nu fie atât de precise. În cohorta lui Costa, BMP2 a fost corelat negativ cu numărul de eritrocite, reticulocite, nivelurile hemoglobinei și ale transferinei. Corelația noastră pozitivă cu necesarul de fier/lună confirmă descoperirile ei, deoarece pacienții care au nevoie de mai mult fier sunt cel mai probabil cu hemoglobină mai scăzută și un nivel mai mic de transferină. Într-un studiu realizat de Ribeiro din 2017 pe 38 de pacienți supraponderali și 33 de pacienți obezi, nivelurile BMP2 au fost corelate pozitiv cu IMC, iar autorii au concluzionat că BMP2 ar putea influența starea de obezitate la acești pacienți. Valoarea medie a IMC-ului a fost de 28, astfel încât majoritatea pacienților din studiul nostru erau supraponderali sau obezi. Descoperirile noastre sunt în antiteză cu cele ale lui Ribeiro. În dializă, există o epidemiologie inversată și IMC crescut pare să crească supraviețuirea. Un studiu din 2013 realizat de Zhang pe 68 de pacienți hemodializați poate confirma rezultatele noastre. Zhang a evaluat calcificările în artera radială și a cuantificat expresia BMP2 în aceste vase. El a dovedit că pacienții subnutriți aveau niveluri mai mari de calcificări și o expresie mai mare a BMP2 în piesele de biopsie ale arterei radiale. Astfel, la pacienții hemodializați, se pare că nivelurile de BMP2 sunt corelate cu calcificările vasculare, iar în prezența malnutriției, riscul de calcificare crește, la fel și expresia BMP2.

FGF23 nu a fost corelat cu niciunul dintre parametrii cardiaci. Într-un studiu realizat de Xu din 2018 pe 1179 de persoane, FGF23 a fost corelat direct cu adipozitatea viscerală și a avut o corelație mai puternică în comparație cu IMC. La pacienții cu HD, greutatea uscată reprezintă greutatea reală. Astfel, nivelurile de FGF23 ar putea indica o adipozitate viscerală mai mare la acești pacienți.

Galectina-3 este un predictor al insuficienței cardiace și promovează fibroza miocardică și inflamația. În cohorta noastră, Galectina 3 nu a fost corelată cu parametrii cardiaci. Am identificat o corelație negativă cu istoricul de dializă. Un studiu recent al lui Liu sugerează că nivelurile ridicate ale Galectinei-3 cresc mortalitatea cardio-vasculară în

rândul pacienților hemodializați. Rata mortalității este mai mare în primul an de inițiere a HD. Rezultatele noastre pot fi explicate prin faptul că pacienții cu un istoric mai scăzut de HD au niveluri mai mari de Galectină-3 și prezintă un risc mai mare de deces.

Nivelurile suppression of tumorigenicity 2 (ST2) sunt corelate cu hipertrofia ventriculară stângă și mortalitatea de toate cauzele la pacienții în program cronic de HD. În cohorta noastră nu am găsit nici o corelație cu HVS sau alți parametri cardiaci. Am descoperit că bărbații aveau mai multe șanse de a avea niveluri mai mari de ST2 în comparație cu femeile, valori confirmate și de alte studii. Un rezultat interesant în studiul nostru a fost protecția împotriva fibrozei valvei aortice la niveluri crescute de ST2. Creșterea cu o unitate a nivelurilor ST2 a redus cu 1% probabilitatea ca un pacient să aibă fibroză aortică. De asemenea, valorile medii ale ST2 au fost mai mari la pacienții fără fibroză aortică comparativ cu cei care au dezvoltat-o deja ($p=0.02$). Datele recente din literatură sugerează că pacienții cu stenoză aortică și $FE < 50\%$ (și fibroză aortică asociată) au valori ST2 mai mari în comparație cu cei fără insuficiență cardiacă. De asemenea, într-o recenzie a lui Gao din 2015 privind efectul IL33/ST2 asupra fibrozei cardiace, se pare că există mai multe mecanisme implicate. ST2 este un receptor momeală pentru IL33. Nivelurile crescute de ST2 sunt asociate cu risc crescut de fibroză. Mai multe celule din inimă produc în mod activ ST2 solubil. În fața fibrozei, reducerea nivelului de ST2 solubil poate fi, de asemenea, o consecință a unui număr redus de celule care o produc. Astfel, pacienții cu fibroză deja dezvoltată pot avea o reducere a producției de ST2 solubil, deci niveluri medii serice mai scăzute. Acest lucru ar putea explica constatările noastre, dar acest lucru ar trebui confirmat de studii pe un număr mai mare de pacienți.

În a doua parte a acestui studiu, am evaluat câțiva biomarkeri și impactul lor asupra parametrilor ecocardiografici la pacienții cu boală renală diabetică (BRD). Cohorta a fost formată din 52 de pacienți, vârsta medie 64 de ani, RFG medie de 56,5 ml/min/1,73sc și 53,8% fiind bărbați. Istoricul de DZ a fost mare (15,18 ani), iar nivelurile raportului albumină pe creatinină urinară (RACu) au fost de 79 mg/g. Am măsurat CTGF, FGF23, IL6, KIM-1, Klotho solubil și raportul MCP1/creatinine urinară. Toți pacienții au avut evaluare ecocardiografică.

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) este o proteină transmembranară de tip 1 exprimată în rinichi. Este un biomarker al leziunii tubulare proximale, dar joacă un rol important în vindecarea renală după un episod de leziune renală. De asemenea, este corelat cu inflamația și fibroza. Chiar dacă este mai mult un marker de leziune renală acută, este și un marker de leziune tubulară. Afectarea renală în DZ este complexă și pe lângă modificările glomerulare, există și afectarea tubulară. Peste 40% dintre pacienții cu BRD nu prezintă albuminurie, dar biopsiile au arătat disfuncție tubulară precoce la acești pacienți. De asemenea, pacienții diabetici cu niveluri mai ridicate de KIM-1 au un risc mai mare de scădere a funcției renale.

În studiul nostru am identificat o corelație puternică între KIM-1 și FE și fiecare creștere unitară a KIM-1 a generat o creștere cu 0,017% a FE. Studiile care evaluează funcția cardiacă și KIM-1 au fost efectuate cel mai mult pe pacienții cu leziune acută de rinichi. Într-un studiu realizat de Jungbauer pe pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, nivelurile KIM-1 au fost mai mari la pacienții cu fracție de ejecție scăzută. Descoperirile

noastre sunt opuse cu cele ale lui Jungbauer. O fracție de ejecție crescută poate fi secundară creșterii volumului circulant. La pacienții cu leziuni tubulare, ar putea exista o stare de hipervolemie chiar și la niveluri mai mari de RFG. Astfel, o creștere a KIM-1 reflectă leziunea tubulară care duce la hiperhidratare și astfel poate crește FE. În plus, cohorta noastră a fost formată din pacienți fără insuficiență cardiacă și este posibil ca relația dintre KIM-1 și FE să fie diferită într-un status cardiac normal. Este nevoie de studii prospective pentru a evalua dacă nivelurile KIM-1 pot prezice evoluția funcției cardiace.

Factorul de creștere a țesutului conjunctiv (CTGF) este o proteină de reglare și semnalizare care este implicată în multe procese biologice, cum ar fi dezvoltarea tumorală, fibroza, angiogeneza și proliferarea celulară. KIM-1 este în mare parte un marker al deteriorării tubulare. În studiul nostru, am găsit o corelație pozitivă puternică între acești doi biomarkeri. În al doilea rând, într-un model de regresie, fiecare creștere unitară a CTGF a generat o creștere cu 43,5 unități în KIM-1. Această corelație pare să fie logică și poate reprezenta o afectare tubulară importantă deja asociată cu un grad important de fibroză renală. Ito a dovedit încă din 1998 că în biopsiile renale cu glomerulonefrită și fibroză tubulointerstițială, există o creștere a expresiei CTGF. Într-un studiu recent realizat de Bauer asupra larvelor de pește-zebră expuse la gentamicină, o expresie crescută a genelor KIM-1 și CTGF după leziunea tubulară proximală.

Chiar dacă corelația dintre KIM-1 și RACu din studiul nostru nu a fost semnificativă statistic ($p=0.056$), am identificat un model de regresie bun cu KIM-1 ca variabilă dependentă. Prin urmare, fiecare creștere cu o unitate a RACu a generat o creștere de 0,1 unități a KIM-1. Albuminuria este un marker al leziunii tubulare, pe lângă cel glomerular. Într-un studiu recent realizat de Gohda pe 600 de pacienți cu DZ, autorii au identificat o corelație puternică între nivelurile KIM-1 și uACR.

KIM-1 a avut o corelație puternică cu nivelurile Klotho ($p=0.0058$) și, într-un model de regresie cu Klotho ca variabilă dependentă, fiecare creștere unitară a nivelului de KIM-1 a generat o creștere cu 1,25 unități a Klotho. Se pare că leziunea tubulară proximală este asociată cu niveluri circulante crescute de s-Klotho, așa cum am arătat într-un articol publicat anterior.

Am găsit corelații negative puternice între s-Klotho și RFG-ul inițial și respectiv RFG-ul după o urmărire de 1 an. Astfel, nivelurile mai mari de s-Klotho au fost corelate cu valori mai mici ale RFG-ului. Cei mai mulți dintre autori au descris creșterea nivelurilor de s-Klotho la pacienții cu BCR sau AKI, în timp ce alții descriu o reducere a acestora. În cohorta noastră, fiecare creștere cu 1 unitate a nivelurilor de s-Klotho a generat o reducere cu 0,057 unități a RFG-ului. Calea de excreție a s-Klotho este necunoscută. Putem presupune că s-Klotho este crescut la pacienții cu valori ale RFG-ului reduse din cauza excreției reduse. Hu MC a identificat Klotho în urina șoarecilor după injectarea intravenoasă, dar nu în spațiul lui Bowman. Klotho este o proteină grea și nu trece prin membrana glomerulară; excreția sa prin urină este cel mai probabil prin mecanisme tubular. Această cale de excreție ar putea explica nivelurile crescute de s-Klotho la pacienții cu RFG redus și leziuni tubulare, așa cum s-a observat în cohorta noastră. S-Klotho a fost corelat pozitiv cu RACu și fiecare creștere unitară a RACu a generat o creștere cu 0,17 unități a nivelurilor de s-Klotho. Albuminuria ar putea fi un marker al leziunii tubulare. „Calea de recuperare” a albuminei sugerează că

excesul de albumină este extras din urină la nivel tubular proximal printr-un mecanism de transcitoză. Astfel, albuminuria crescută ar putea însemna leziuni tubulare proximale. În cohorta noastră, RACu a avut o corelație directă cu s-Klotho și KIM-1, în concordanță cu teoria „căii de recuperare”.

Proteina chemoattractantă monocitară-1 (MCP-1) este un membru al citokinelor chemotactice. Este o proteină mică, de semnalizare, cu roluri importante în inflamație. MCP-1 este corelat cu reducerea RFG și scăderea rapidă a acestuia, albuminurie crescută și instabilitatea plăcii de aterom. Indicele de augmentare este o măsurătoare acceptată a rigidității arteriale și reflectă funcția endotelială. Valorile mai mari ale indicelui de augmentare arterială sunt asociate cu o rigiditate arterială mai mare. Mai multe studii au arătat corelații pozitive cu hipercolesterolemia, tensiunea arterială sistolică și ritmul cardiac. Am identificat o corelație negativă între MCP-1 urinar (uMCP-1) și indicele de augmentare aortică (AAX). De asemenea, într-un model de regresie cu AAX ca variabilă dependentă, fiecare creștere de unitate a uMCP1 a generat o scădere de 0,08 unități a AAX. Într-un studiu realizat de Zineh pe 98 de copii cu DZ 1, nu a existat nicio corelație între AAX și nivelurile serice de MCP-1. Într-un articol al lui Sveen pe 27 de pacienți cu DZ de tip 1, autorii au găsit o corelație pozitivă între MCP-1 seric și AAX. În cele din urmă, într-un studiu realizat de Alpay pe 15 de transplanți renal, nu a existat nicio corelație între AAX și uMCP-1. După cum putem vedea, datele publicate despre AAX și MCP-1 (seric sau urinar) sunt puține și diferite. Ar trebui să ne așteptăm ca nivelurile crescute de uMCP-1 să reflecte o stare inflamatorie și fibrotică, conducând astfel la disfuncție endotelială transpusă în creșterea AAX. Sunt necesare studii cu cohorte mai mari pentru a evalua mai bine relația dintre indicii de augmentare și nivelurile uMCP-1.

După cum am arătat în aceste două studii pilot, mulți biomarkeri permit medicilor să evalueze mai bine funcția cardiacă a pacienților cu BRD sau în program de HD. Posibila intervenție asupra acestor markeri ar putea crește supraviețuirea. Aceste studii ar putea deveni un punct de plecare în evaluarea la scară largă asupra intervenției pe biomarkeri specifici.