

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

-REZUMAT-

**MASA VENTRICULULUI STÂNG ȘI DEBITUL FISTULEI ARTERIO-VENOASE CA
FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU BOALĂ CRONICĂ DE
RINICHI STADIILE 3-5D**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
Prof. Univ. Dr. Eugen Moța**

**STUDENT-DOCTORAND:
Dr. Maria Daniela Teodora**

**CRAIOVA
2014**

CUPRINS

Introducere	3
Cuvinte cheie	3
1. Sinteze ale părților principale	4
1.1. Stadiul actual al cunoașterii în domeniu	4
1.2. Factori de risc cardiovascular în boala cronică de rinichi	4
1.3. Stratificarea riscului cardiovascular în boala cronică de rinichi	4
1.4. Hipertrofia ventriculară stângă	5
1.5. Fistula arterio-venoasă	5
2. Cercetări personale	6
2.1. STUDIUL I. Evaluarea cardiomiopatiei uremice la pacienții cu boală cronică de rinichi stadiile 3 - 5D	6
2.1.1. Obiective	6
2.1.2. Material și metode	6
2.1.3. Rezultate	6
2.1.4. Discuții	8
2.1.5. Concluzii	10
2.2. STUDIUL II. Impactul hemodinamic al fistulei arterio-venoase la pacienții cu boală cronică de rinichi dializați	10
2.2.1. Obiective	10
2.2.2. Material și metode	10
2.2.3. Rezultate	11
2.2.4. Discuții	15
2.2.5. Concluzii	16
3. Bibliografie	17

INTRODUCERE

Boala cronică de rinichi (BCR) constituie o problemă majoră de sănătate și are o prevalență în creștere atât în România cât și la nivel mondial. Conceptul de boală cronică de rinichi (BCR) este definit prin anomalii ale structurii sau funcției renale, persistente mai mult de 3 luni, cu răsunet asupra stării de sănătate [1].

Studiul NHANES 2005-2010 a relevat o prevalență a pacienților cu BCR în stadiile 3 și 4 de 13,1% în SUA, precum și o prevalență de 8,5% a insuficienței cardiace [2]. În Australia studiul AUSDIAB a relevat o prevalență de 4,8% a pacienților cu rata filtrării glomerulare sub $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ în perioada 2011-2012 [3].

Persoanele cu BCR se află la risc de a dezvolta boală renală în stadiul final necesitând transplant sau metode de substituție a funcțiilor renale. În România se constată o creștere explozivă a pacienților dializați de la 5800 în 2003 la 10470 la sfârșitul anului 2012 [4].

Pacienții cu boală cronică de rinichi au un risc de morbiditate și mortalitate cardiovasculară de 20-30 de ori mai mare decât al unei persoane similare fără boală cronică de rinichi [2, 5-8]. Riscul cardiovascular crescut este datorat prevalenței mari a factorilor de risc cardiovascular tradiționali și non-tradiționali (factori proprii uremiei).

Am ales această temă de cercetare deoarece afectarea cardiovasculară la pacientul cu BCR atât în predializă cât și în stadiul final influențează direct prognosticul vital al acestuia.

Cuvinte cheie: Hipertrofia ventriculului stâng, boala cronică de rinichi, factori de risc cardiovascular, fistula arterio-venoasă

1. Sinteze ale părților principale

1.1. Stadiul actual al cunoașterii în domeniu

Persoanele cu BCR se află la risc de a dezvolta boală renală în stadiul final necesitând transplant sau metode de substituție a funcțiilor renale. În România se constată o creștere explozivă a pacienților dializați de la 5800 în 2003 la 10470 la sfârșitul anului 2012 [4]. Pacienții cu BCR au un risc de morbiditate și mortalitate cardiovasculară de 20-30 de ori mai mare decât al unei persoane fără boală cronică de rinichi [2, 5-8]. Conform NHANES 2005-2010 există o prevalență de 42,9% a insuficienței cardiace la pacienții cu BCR, prevalența accidentelor vasculare cerebrale (AVC) este 26,7%, iar prevalența infarctului miocardic acut (IMA) este de 15,1% [2].

Aproximativ 15% dintre pacienții cu BCR aflați la startul dializei prezintă disfuncție sistolică a ventriculului stâng [9]. Prevalența disfuncției diastolice la startul dializei este încă incomplet cunoscută dar se presupune a fi crescută. Riscul cardiovascular crescut este datorat prevalenței mari a factorilor de risc cardiovascular tradiționali și non-tradiționali (factori proprii uremiei).

1.2. Factori de risc cardiovascular în boala cronică de rinichi

Importante trialuri epidemiologice și intervenționale realizate în populația sănătoasă au evidențiat anumiți factori de risc ce se asociază cu o rată crescută de evenimente cardiovasculare, ce sunt reproductibili și la pacienții cu afectare renală. (Tabel 1)

Tabel 1. Factori de risc cardiovascular la pacienții cu BCR

Factori de risc tradiționali	Factori de risc specifici uremiei	Factori de risc legați de dializă
Vârsta	Supraîncărcarea hemodinamică	Cardiac filling changes
Sexul - masculin	Hiperparatiroidism secundar	Fluctuațiile TA
Hipertensiunea arterială	Anemie	Fluctuațiile electrolitice
Diabetul zaharat	Hipoalbuminemie	Fistula arterio-venoasă
Hiperlipidemia	Hiperfibrinogenemie	Impuritatea dializantului
Obezitatea	Hiperhomocisteinemie	Bioincompatibilitatea
Menopauza	Dislipoproteinemie	
Tabagismul	Rezistența la insulină	
Sedentarismul	Creșterea produsului Ca x P	
	Acidoza metabolică	
	Stare inflamatorie cronică	
	Stres oxidativ	
	Stres carbonil	

După: Ursea N, *Insuficiența renală cronică, Tratat de nefrologie, Ediția a II a, vol. I, Editura Fundației Române a Rinichiului, 2006*

1.3. Stratificarea riscului cardiovascular în boala cronică de rinichi

Din cauza tendinței de creștere continuă a mortalității și morbidității de cauză cardiovasculară, în populația generală, a fost necesară implementarea unor algoritmi de evaluare a riscului cardiovascular.

S-a impus apariția unor noi sisteme de calcul al riscului cardiovascular care să includă și prezența sau absența uremiei la pacienții investigați. În prezent, doar **QRISK2** include BCR în estimarea riscului cardiovascular, împreună cu vârsta, sexul, status-ul de fumător, raportul colesterol total/HDL-colesterol, indicele masei corporale (IMC), etnia, istoricul familial, prezența artritei reumatoide, a fibrilației atriale, diabetului zaharat și terapiei antihipertensive [10].

1.4. Hipertrofia ventriculară stângă

Hipertrofia ventriculară stângă, definită ca indicele de masă al ventriculului stâng (LVMI) >131g/mp la bărbați și >100g/mp la femei, reprezintă principala manifestare a cardiomiopatiei uremice și poate contribui la debutul unei vaste patologii cardiovasculare la pacientul renal cronic. HVS a fost observată la aproape 75% dintre pacienții aflați la startul dializei.

HVS și insuficiența cardiacă apar ca proces adaptativ la creșterea debitului cardiac. Astfel, supraîncărcarea de volum și de presiune acționează sinergic având ca efect hipertrofia ventriculară la pacienții cu BCR în stadiul final. La aceștia se adaugă, bineînțeles și ceilalți factori de risc tradiționali sau specifici uremiei.

1.5. Fistula arterio-venoasă

Accesul vascular permanent este esențial pentru efectuarea ședințelor de hemodializă adecvate la pacientul uremic. Fistula arterio-venoasă este un segment venos superficial arterializat, creat chirurgical, în scopul punșionării sale în mod repetat cu ocazia ședințelor de hemodializă, preferându-se următoarea ordine [11]: FAV radio-cefalică, FAV brahio-cefalică, FAV brahio-bazilică transpozată.

Crearea accesului vascular permanent reprezentat de FAV are ca efecte, numeroase modificări ale hemodinamicii normale atât locale cât și generale (Tabel 2) [12].

Tabel 2. Impactul hemodinamic local și general al FAV

Perturbări hemodinamice locale	Perturbări hemodinamice generale
hipertensiune venoasă cu turgescența venelor de drenaj	creșterea întoarcerii venoase la inima dreaptă
arterializarea venelor receptoare	scăderea presiunii arteriale medii prin scăderea rezistențelor periferice
creșterea saturației venoase în oxigen la 94-98%	creșterea frecvenței cardiace
apariția fenomenelor de turbulență exprimate prin tril și suflu	creșterea debitului cardiac

După Ursea N și colab. Rinichiul artificial și alte mijloace de epurație extrarenală. Fundația Română a Rinichiului, București, 39-147, 1997

2. Cercetări personale

2.1. STUDIUL I. Evaluarea cardiomiopatiei uremice la pacienții cu boală cronică de rinichi stadiile 3 - 5D

2.1.1. Obiective

Ne-am propus să evaluăm mai mulți factori de risc cardiovascular la pacienții cu boală cronică de rinichi. Am analizat prevalența și tipul HVS, rolul anemiei, disfuncției diastolice, vârstei, ariei suprafeței corporale (BSA) și albuminuriei ca factori de risc pentru progresia bolii cronice de rinichi. Am calculat riscul la 10 ani de evenimente cardiovasculare reprezentat de accident vascular cerebral (AVC) sau infarct miocardic acut (IMA) cu ajutorul QRISK2-2014 și am evidențiat relația sa cu principalii factori de risc cardiovascular.

2.1.2. Material și metode

Am realizat un studiu retrospectiv care a inclus un lot de 130 de pacienți cu boală cronică de rinichi (RFG <60ml/min/1,73m²), care au fost internați în Clinica de Nefrologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova, între 1 ianuarie 2010 și 1 iunie 2014.

Subiecții au fost împărțiți în 4 loturi, în funcție de RFG, astfel:

Lot A - BCR stadiul 3 - RFG = 59 - 30ml/min/1,73m²

Lot B - BCR stadiul 4 - RFG = 29 - 15ml/min/1,73m²

Lot C - BCR stadiul 5 - RFG < 15ml/min/1,73m²

Lot D - BCR stadiul 5D - pacienți aflați în program de hemodializă de maxim 3 luni

Măsurătorile ecocardiografice au fost efectuate în concordanță cu recomandările American Society of Echocardiography (ASE) [13]

2.1.3. Rezultate

Parametrii demografici, paraclinici și ecocardiografici ai grupului sunt prezentați în Tabelul 3.

Tabelul 3. Caracteristici demografice, paraclinice și ecocardiografice

	Stadiul 3 BCR n=28	Stadiul 4 BCR n=30	Stadiul 5 BCR n=27	Stadiul 5D BCR n=45	P
Vârsta (ani)	60.3±12.2	60.7±13.6	57.9±16.4	56±22	0.63
Femei (%)	8(29)	10(33)	12(44)	25(56)	0.09
HTA (%)	24(85)	24(80)	27(100)	33(73)	0.03
TAS (mmHg)	139.3±10.9	143.2±11.6	152.8±6.7	146.5±21.2	0.009
TAD (mmHg)	69.1±6.7	75±6.9	78.4±4.1	73.6±12.8	0.003
DZ (%)	16(57)	11(36)	2(7)	8(17)	0.0001
Hb (g/dl)	12.1±1.3	9.7±1.2	10.2±1.4	9.5±0.9	<0.0001

RFG (ml/min/1.73m²)	42.6±8	20.5±4.3	14.5±1.2	7.6±1	<0.0001
Acid uric (mg/dl)	6.31±1.41	6.97±1.79	7.55±1.72	8.09±6.13	0.001
Proteina C reactivă (mg/dl)	1.16±1.30	1.33±1.87	2.85±2.46	3.53±2.17	<0.0001
Proteinurie/24h (mg/24h)	45.61±25.01	153.72±139.07	250.24±241.54	490.57±368.06	<0.0001
SIV (mm)	13.1±1.9	12.9±1.9	13.5±1.7	13.2±1.7	0.64
PPVS (mm)	11.7±1.6	12.5±1.8	12.8±1.8	13.9±2.3	0.0001
LVEDD (mm)	46±4.2	50.1±7.4	52.2±6.5	47±5.3	<0.0001
LVESD (mm)	34.3±6	38.7±10.1	41.8±7.2	34.2±3.9	<0.0001
LVMi (g/m²)	119±23.1	165.1±56.1	198.1±64.6	248.6±126.5	<0.0001
HVS (%)	12(42)	21(70)	25(92)	37(82)	0.0001
LVVi (g/m²)	42.19±18.77	59.40±37.51	64.20±37.06	39.41±18.37	0.001
RWT	0.52±0.11	0.51±0.11	0.49±0.08	0.60±0.13	0.003
unda E (m/s)	0.63±0.18	0.66±0.17	0.69±0.12	0.60±0.20	0.15
unda A (m/s)	0.65±0.12	0.69±0.11	0.76±0.15	0.79±0.09	<0.0001

Analiza HVS și a factorilor asociați în grupul studiat

Prevalența globală a HVS a fost de 73 %, iar gradul disfuncției renale (media RFG) a fost mai mare la pacienții cu BCR și HVS față de pacienții cu BCR și fără HVS (test Student $p = 0.000923 - S$). Hipertrofia concentrică a fost predominantă în studiul nostru (55 %).

Deși numărul pacienților hipertensivi din grupul celor cu HVS este semnificativ mai mare față de cea a pacienților hipertensivi din grupul fără HVS ($p \text{ Chi-}\chi^2 = 0.02$), diferența dintre gradul HVS la hipertensivi vs. non-hipertensivi, exprimat prin media±deviația standard a LVMi, nu atinge pragul de semnificație statistică între cele 2 grupuri ($p \text{ test Student} = 0.631240 - S$).

Comparând câțiva parametri clinici și de laborator între pacienții cu HVS și cei fără HVS în cadrul loturilor reprezentate de stadiile BCR se observă că: nivelul Hb a fost semnificativ mai mare la cei fără HVS din stadiul 3BCR ($p=0,01$), PCR a fost semnificativ mai mare la cei fără HVS din stadiul 5D ($p=0,01$), iar proteinuria/24h a fost semnificativ mai mică la cei fără HVS din stadiul 4 ($p=0,01$) și mai mare la cei fără HVS din stadiul 5D ($p=0,008$).

Nivelul seric al Hb și valoarea proteinuriei/24h reprezintă factori de risc independenți pentru HVS exprimată ca LVMi. Valoarea PCR și a proteinuriei/24h se corelează direct cu LVMi ($p<0,0001$), în timp ce Hb serică se corelează invers proporțional cu LVMi ($p<0,0001$).

Anemia, disfuncția diastolică și LVMi au fost cei mai importanți factori de risc pentru progresia BCR ($p < 0,0001$), iar vârsta, BSA și proteinuria/24h nu au avut nici o valoare prognostică.

Analiza dilatației VS și rolul său în cardiomiopatia uremică

LVVi se corelează direct cu TAS, TAD, unda E și E/A și invers proporțional cu IMC și doar raportul E/A este factor de risc independent pentru progresia LVVi ($p = 0,006$).

Am evaluat puterea de predicție a LVVi pentru HVS, HTA dar și pentru disfuncția diastolică, cu ajutorul curbei ROC. Pentru toate situațiile s-a atins pragul de semnificație statistică.

Analiza disfuncției diastolice la pacienții cu BCR

Disfuncția diastolică a fost prezentă la 69% dintre pacienți și s-a corelat direct cu declinul RFG ($p < 0,0001$). Comparând valoarea medie a raportului E/A la pacienții cu HVS vs cei fără HVS, deși există o diferență numerică, aceasta nu atinge pragul de semnificație statistică. Cu toate acestea este cert că sunt mai mulți pacienți cu disfuncție diastolică în lotul celor cu HVS ($p=0,05$).

Am comparat vitezele, iar în ceea ce privește unda A diferențele au fost mai mari ($p < 0,0001$) decât la unda E ($p=0,381$). Am analizat variabilitatea undei A, iar aceasta este semnificativ statistic mai mică în stadiul 3 față de stadiile 5 și 5D și, de asemenea, unda A la pacienții din stadiul 4 este semnificativ statistic mai mică decât în stadiile 5 și 5D.

Raportul E/A a fost semnificativ mai mic la pacienții din stadiul 5D față de pacienții din celelalte stadii ale BCR ($p=0,001$).

Insuficiența cardiacă la pacienții cu BCR

Prevalența generală a insuficienței cardiace (IC) a fost de 72%. Am analizat puterea de predicție a LVMi pentru IC precum și a disfuncției diastolice pentru IC, cu ajutorul curbei ROC. În ambele situații s-a atins pragul de semnificație statistică ($p < 0,0001$).

Riscul cardiovascular în populația studiată

Am realizat stratificarea riscului cardiovascular estimat prin QRISK2 pe grupe de vârstă și am observat că riscul cardiovascular crește cu vârsta ($p < 0,0001$). Riscul cardiovascular estimat de QRISK2 s-a corelat direct cu RFG ($p=0,037$), TAS ($p=0,001$), TAD ($p=0,001$) și vârsta ($p < 0,0001$). Riscul cardiovascular mediu și crescut, stratificat în funcție de PCR, s-a asociat cu prevalența crescută a HVS ($p \text{ Chi-}\chi^2 = 0,001$).

2.1.4. Discuții

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta sau sexul pacienților. A prevalat sexul masculin, aspect în concordanță cu alte studii [14], dar discordant cu USRDS, unde procentul femeilor cu RFG $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$ a fost mai mare decât cel al bărbaților și cu date recente

din Anglia, Canada sau Olanda [15-17]. Mai mult de jumătate din pacienți au prezentat HVS concentrică și apoi s-a decelat în proporții egale prezența hipertrofiei excentrice precum și a remodelării concentrice. Este îngrijorător numărul destul de important al pacienților cu remodelare concentrică, aceasta fiind un predictor important al predispoziției pentru alterarea morfologiei VS și apariția fie a HVS concentrică fie excentrică.

Morfologia de tip concentric a HVS trădează prezența HTA ca factor de suprasolicitare presională, iar în studiul nostru ponderea pacienților hipertensivi în grupul celor cu HVS a fost semnificativ statistic mai mare decât a celor din grupul fără HVS.

Totuși comparând valoarea medie a LVMi între pacienții hipertensivi și cei fără hipertensiune arterială nu am găsit diferențe semnificative statistic. Acest lucru nu poate însemna decât că există și alți co-factori în etiologia HVS cum ar fi pierderea elasticității vaselor sanguine sau prezența calcificărilor vasculare ce duc la creșterea presiunii pulsului. LVMi s-a dovedit a fi factor puternic de predicție pentru HVS și HTA.

Dilatația VS asimptomatică se asociază cu un risc crescut cardiovascular [18], iar în prezent un impact major îl are și volumul atrului stâng (LAV) în ceea ce privește mortalitatea la pacienții cu HVS și boală renală în stadiul final [19, 20].

În studiul nostru viteza mitrală a undei A a crescut progresiv cu stadiul BCR, iar în ceea ce privește viteza mitrală E nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic. Raportul E/A a fost semnificativ mai mare la pacienții cu afectare renală mai mică. Unda A a fost semnificativ statistic mai mică în stadiul 3 față de stadiile 5 și 5D și, de asemenea, unda A la pacienții din stadiul 4 a fost semnificativ statistic mai mică decât în stadiile 5 și 5D, astfel gradul disfuncției diastolice este mai sever la pacienții aflați în stadiul final al BCR. Rezultatele noastre sugerează faptul că presiunea de umplere a VS este mai mare în grupul pacienților 5D (hemodializați), acest lucru fiind posibil probabil datorită fenomenului de supraîncărcare de volum la pacienții tratați prin hemodializă.

Am aplicat scorul QRISK2 la pacienții din lotul nostru și am constatat că se corelează puternic cu vârsta și valorile sistolice și diastolice ale TA. Se corelează și cu RFG dar deși ne-am așteptat ca numeric media riscului cardiovascular să fie mai mare cu declinul RFG (corelație inversă) acest lucru nu se întâmplă, probabil datorită strânsei corelații cu vârsta, deoarece în studiul nostru în stadiile 5 și 5D media de vârstă este mai mică față de stadiile 3 și 4 BCR.

Am stratificat riscul cardiovascular și cu ajutorul PCR conform clasificării AHA/CDC și am descoperit că riscul cardiovascular mediu și crescut s-a asociat cu prevalența HVS. De asemenea un risc cardiovascular crescut îl au și pacienții din stadiile 5 și 5D BCR.

2.1.5. Concluzii

- Modificările ecocardiografice ale VS sunt prezente la majoritatea pacienților cu BCR.
- Prevalența HVS crește cu gradul declinului funcției renale.
- Mortalitatea și morbiditatea de cauză cardiovasculară sunt influențate de prezența HVS, a disfuncției diastolice și a dilatației de VS.
- Disfuncția diastolică a VS este prezentă la toți pacienții cu afectare renală, a fost mai frecventă cu gradul disfuncției renale și este și un predictor independent al apariției insuficienței cardiace.
- HTA, anemia și inflamația reprezintă factori cu impact negativ asupra HVS și asupra riscului cardiovascular la pacienții cu BCR.
- Apariția noilor metode de estimare și evaluare a riscului cardiovascular la pacienții cu BCR este utilă, dar necesită în continuare o și mai mare adaptare la “nevoile” pacientului cu BCR.

2.2. STUDIUL II. Impactul hemodinamic al fistulei arterio-venoase la pacienții cu boală cronică de rinichi dializați

2.2.1. Obiective

Monitorizarea ecocardiografică seriată a pacienților dializați poate aduce informații utile în detectarea din timp a modificărilor cardiace ce pot duce la evenimente cardiovasculare nefaste. Evaluarea ecografică Doppler preoperatorie a patului vascular înaintea efectuării FAV ar trebui să fie obligatorie pentru efectuarea unui abord vascular reușit, ca și după maturare și în evoluție.

Ne-am propus să evaluăm modificările ecocardiografie în evoluție la un lot de pacienți hemodializați, precum și evaluarea Doppler seriată a abordului vascular și identificarea relațiilor dintre debitul FAV și debitul cardiac.

2.2.2. Material și metode

În perioada 1 februarie 2014 - 15 august 2014, am efectuat un studiu prospectiv observațional ce a cuprins un lot modest de 33 pacienți aflați în terapia de substituție a funcțiilor renale prin hemodializă. Toți pacienții efectuau hemodializă de cel puțin 6 luni, 3 ședințe/săptămână la Centrul de Hemodializă IHS din Craiova.

Accesul vascular permanent a fost reprezentat de FAV cu 3 localizări: radio-cefalică (Lot A), brahio-cefalică (Lot B), brahio-bazilică (Lot C).

Toți pacienții au fost evaluați prin ecografie standard 2-D, M-mode și Doppler cardiacă și a FAV cu ajutorul unui aparat Siemens Sonoline Prima SLC în cadrul Clinicii de Medicină Internă a Spitalului Clinic de Urgență Militar “Dr. Ștefan Odobleja” din Craiova.

2.2.3. Rezultate

În grupul nostru am avut 17 de femei și 16 de bărbați, cu vârsta medie de 49.64 ± 15.72 ani. Durata medie a terapiei de substituție a funcției renale de la debut și până la momentul includerii în studiu a fost de $29,30 \pm 15,84$ luni. Nu au existat diferențe semnificativ statistice între cele 3 tipuri de FAV ca durată medie a terapiei de substituție, deși numeric tipul radio-cefalic și cel brahio-cefalic au avut o durată mai lungă de utilizare.

Analiza comparativă a parametrilor clinici, paraclinici și ecografici la momentul 0 (baseline) al includerii în studiu în funcție de repartitia pe loturi

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta, valoarea sistolică sau diastolică a TA, prezența HTA sau a diabetului, dar se remarcă prevalența sexului feminin atât în lotul de pacienți cât și în loturile cu FAV brahio-cefalică și brahio-bazilică ($p = 0.009$).

SIV și PPVS au fost semnificativ mai mari la pacienții cu FAV radio-cefalică față de cei cu FAV brahio-bazilică ($p=0.015$). Index-ul de volum al VS (LVVi) a fost semnificativ mai mare la pacienții cu FAV brahio-cefalică față de cei cu FAV radio-cefalică și FAV brahio-bazilică ($p=0.048$).

Diametrul și aria venei au fost semnificativ mai mici la pacienții cu FAV radio-cefalică față de pacienții cu FAV brahio-bazilică și brahio-cefalică ($p=0.002$). Acest aspect împreună cu faptul că și media debitul venei FAV radio-cefalice a fost semnificativ mai mic față de cea a debitelor venelor FAV brahio-bazilice și brahio-cefalice ($p<0.0001$) semnifică faptul că patul vascular la nivel 0 este mai redus ca dimensiune.

În ceea ce privește artera ce alimentează fistula, indicii de viteză precum și diametrul acesteia au fost semnificativ mai mari la pacienții cu FAV brahio-bazilice și brahio-cefalice față de cei cu FAV radio-cefalice. Debitul nu a prezentat modificări semnificative.

Prevalența generală a HVS la momentul 0 a fost de 55% și a predominat HVS concentrică (43%). Geometrie normală a VS au prezentat 36% dintre pacienți, iar 12 % au avut HVS excentrică. Suprasolicitarea de presiune și cea de volum acționează asupra pacientului dializat. Am observat că fracția de ejeție și TAS sunt factori de progresie ai HVS.

Dilatația VS exprimată ca valoarea LVVi $> 90 \text{ g/m}^2$ a fost prezentă la 18% dintre pacienți la momentul includerii în studiu. Disfuncția diastolică reprezentată de valoarea raportului E/A < 1 a fost prezentă la 58% dintre pacienți la momentul includerii în studiu.

Un procent de 36% dintre pacienți au prezentat insuficiență cardiacă. Media debitului venos al FAV a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă față de pacienții fără insuficiență cardiacă ($p<0.001$).

Am dorit să aflăm care este valoarea prag a debitului FAV de la care apare insuficiența cardiacă. Această valoare este 1170, cu Sn (85.71%) și Sp (80.0%), constituind un prag viabil pentru a discerne între pacienții cu sau fără insuficiență cardiacă, Figura 1.

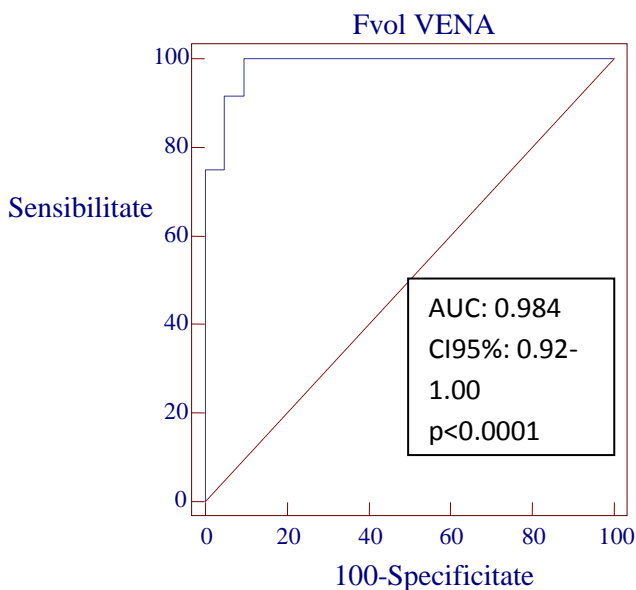


Figura 1. Curba ROC pentru Fvol venă și insuficiența cardiacă

Analiza comparativă a parametrilor clinici, paraclinici și ecografici la vizita 1 în funcție de repartitia pe loturi

La pacienții cu FAV brahio-bazilică SIV și PPVS au fost mai mari față de cei cu FAV radio-cefalică ($p=0.047$). La pacienții cu FAV brahio-cefalică LVVi a fost mai mare față de pacienții din celelalte două loturi ($p=0.041$). Unda A a fost mai mare la pacienții cu FAV brahio-cefalică față de cei cu FAV brahio-bazilică și radio-cefalică ($p=0.008$).

Au existat diferențe semnificativ statistice și între parametrii ecografici au fluxului prin artera și vena FAV astfel:

- IP de la nivelul venei a fost mai mare la pacienții cu FAV brahio-cefalică vs. pacienții cu FAV radio-cefalică ($p=0.046$)
- PSV de la nivelul venei a fost mai mică la pacienții cu FAV radio-cefalică vs. pacienții cu FAV brahio-cefalică și brahio-bazilică ($p=0.002$)
- MDV și TAMX de la nivelul venei au fost mai mari la pacienții cu FAV brahio-bazilică vs. pacienții cu FAV brahio-cefalică și radio-cefalică ($p<0.0001$ și respectiv $p=0.002$)

- Diametrul și aria venei au fost mai mici la pacienții cu FAV radio-cefalică vs pacienții cu FAV brahio-cefalică și brahio-bazilică ($p = 0.030$ și respectiv $p = 0.010$)
- TAV și Fvol venă au fost mai mici la pacienții cu FAV radio-cefalică vs pacienții cu FAV brahio-cefalică și brahio-bazilică ($p < 0.0001$)
- PSV, MDV și TAMX la nivelul arterei au fost mai mici la pacienții cu FAV radio-cefalică vs pacienții cu FAV brahio-cefalică și brahio-bazilică ($p < 0.0001$)
- Diametrul și aria arterei au fost mai mici la pacienții cu FAV radio-cefalică vs pacienții cu FAV brahio-cefalică și brahio-bazilică ($p = 0.038$ și respectiv $p = 0.027$)
- TAV și Fvol arteră au fost mai mici la pacienții cu FAV radio-cefalică vs pacienții cu FAV brahio-cefalică ($p = 0.052$ și respectiv $p = 0.016$)

S-a observat că fracția de ejeție și fracția de scurtare sunt factori de progresie ai HVS.

Analiza comparativă a parametrilor clinici, paraclinici și ecografici la vizita 2 în funcție de repartiția pe loturi

De remarcat, la momentul final al evaluării celor 3 loturi de pacienți, după 6 luni de la momentul includerii în studiu, analiza parametrilor paraclinici a relevat următoarele situații:

- SIV și PPVS au fost mai mici la pacienții cu FAV brahio-bazilică față de cei cu FAV radio-cefalică ($p=0.011$); LVMi a fost mai mic la pacienții cu FAV brahio-bazilică față de pacienții cu FAV radio-cefalică și brahio-cefalică ($p=0.016$ și respectiv $p=0.006$)
- FE a VS și FS a VS sunt mai mici la pacienții cu FAV brahio-cefalică vs. pacienții cu FAV radio-cefalică ($p=0.006$ și respectiv $p=0.003$)
- PSV, MDV și TAMX venă sunt mai mari la pacienții cu FAV brahio-bazilică vs pacienții cu FAV radio-cefalică și brahio-cefalică
- Fvol venă a fost mai mic la pacienții cu FAV radio-cefalică vs. pacienții cu FAV brahio-cefalică și brahio-bazilică ($p = 0.004$, $p = 0.043$)
- PSV, MDV, TAMX, TAV și Fvol arteră au fost semnificativ statistic mai mici la pacienții cu FAV radio-cefalică vs. pacienții cu FAV brahio-bazilică și brahio-cefalică

S-a observat că debitul cardiac, fracția de ejeție și fracția de scurtare sunt factori de progresie ai HVS.

Analiza comparativă a parametrilor clinici, paraclinici și ecografici în dinamică

Deși mai multe variabile au un trend crescător sau descrescător, s-au observat diferențe semnificative statistic doar pentru indicele de rezistivitate (IR) la nivelul venei, ce crește progresiv cu

timpul și respectiv TAD ce scade progresiv cu timpul. Creșterea IR semnifică o rezistență mai mare la curgerea sângelui în periferie. Se observă și scăderea PSV și MDV dar fără semnificație statistică.

S-a observat creșterea valorilor medii ale Hb serice pe parcursul monitorizării ($p=0.004$), ceea ce dovedește un management mai bun al anemiei la pacientul dializat. De asemenea, valorile medii ale albuminei serice au fost și ele în creștere în timpul perioadei de evaluare.

Analizând comparativ valoarea medie a LVMi în intervalul de timp, s-a evidențiat o scădere a valorii LVMi între baseline și momentul vizitei 2, fără semnificație statistică ($p=0.819$). Am urmărit evoluția LVVi, care a scăzut pe parcursul celor 3 vizite, fără diferențe semnificative statistic ($p=0.555$).

Disfuncția diastolică, reprezentată ca media raportului E/A, a avut o evoluție relativ constantă. Atât FE a VS cât și FS a VS au o evoluție crescătoare în timp, fără semnificație statistică.

Debitul cardiac scade pe parcursul celor 6 luni de urmărire, dar fără semnificație statistică. Debitul cardiac a fost mai mare la pacienții cu FAV brahio-cefalică și radio-cefalică. Debitul venos la nivelul FAV radio-cefalică a fost semnificativ mai mic față de cel al celorlalte tipuri de FAV ($p=0.0001$) și a avut o evoluție discret crescătoare. Corelații cu semnificație statistică dintre debitul cardiac și debitul arterial al FAV au fost prezente doar la pacienții cu FAV radio-cefalică.

Evaluarea riscului cardiovascular cu ajutorul QRISK2 - 2014

Am evaluat existența unei legături între riscul cardiovascular estimat de QRISK2 și diverși factori de risc cardiovascular prezenți la pacienții cu BCR în stadiu final, cu ajutorul coeficientului de corelație Pearson. Datele obținute sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabel 5. Corelația QRISK2 cu factori de risc cardiovascular

Factor	r	p
Hb	0.234	0.189
Vârsta	0.702	<0.0001
Col/HDL	0.829	<0.0001
iPTH	0.321	0.053
uree post-dializă	0.415	0.016
LVMi	-0.153	0.392
LVVi	-0.029	0.871
E/A	-0.365	0.036
TAS	0.416	0.016
TAD	0.227	0.202
Debit cardiac	0.359	0.040
Fvol venă	-0.097	0.590
Fvol arteră	0.013	0.942

2.2.4. Discuții

Prevalența generală a HVS la momentul includerii a fost 55%. A predominat tipul concentric al HVS (43%), dar a existat și o categorie destul de numeroasă de pacienți cu HVS excentrică (12%), astfel că, putem afirma că atât suprasolicitarea de presiune cât și cea de volum sunt prezente la pacienții studiați. Conform Middelton și colab. la pacienții cu BCR tratați prin hemodializă, este bine să estimăm tipul HVS în funcție de indexul de volum al VS (LVVi) și nu de grosimea relativă a peretelui VS (RWT) deoarece s-a dovedit că astfel se poate estima într-un mod superior riscul de morbiditate și mortalitate de cauză cardiovasculară [21]. Dilatația VS exprimată ca valoarea LVVi > 90 g/m² a fost prezentă la 18% dintre pacienți la momentul includerii în studiu.

Există mai multe mecanisme care asociate cu HVS contribuie la creșterea riscului cardiovascular la pacienții cu BCR. Astfel, HVS se asociază cu fibroză miocardică și disfuncție diastolică, factor de importanță majoră în evoluția insuficienței cardiace. În studiul nostru disfuncția diastolică a fost prezentă la 58% dintre pacienți la momentul includerii, iar insuficiența cardiacă la 36% dintre pacienți. Pacienții cu IC au prezentat un debit al FAV semnificativ statistic mai mare față de pacienții fără IC. Valoarea prag a debitului FAV de la care este prezentă IC este 1170ml/min. La pacienții dializați poate apărea o entitate deosebită - insuficiența cardiacă cu debit crescut, datorată debitului crescut al accesului vascular. Astfel, o cantitate importantă din sângele arterial trece în circulația venoasă prin intermediul FAV și crește presarcina, cu apariția creșterii debitului cardiac. În timp supraîncărcarea de volum duce la hipertrofie cardiacă, și, pe un cord cu disfuncție diastolică la insuficiență cardiacă [22].

În prezent, majoritatea datelor din literatură susțin faptul că HVS la pacientul dializat este ireversibilă, iar orice creștere a LVMi se asociază cu creșterea riscului de evenimente cardiovasculare la acești pacienți [23]. Totuși, în ultimii ani apar studii care susțin că HVS regresează cu trecerea anilor în dializă, prin controlul adecvat al anemiei, prevenirea hiperhidratării sau controlul hiperfosfatemiei, dar și la pacienții care după o perioadă efectuează transplant [24, 25].

În studiul nostru s-a înregistrat o scădere a valorii LVMi în timp, dar aceasta nu a atins pragul semnificației statistice.

Un rezultat pozitiv al studiului îl reprezintă și ameliorarea FE și FS a VS, chiar dacă nu se atinge pragul de semnificație statistică, diferențele numerice sunt evidente. Probabil că o perioadă mai lungă de urmărire ar fi înclinat definitiv balanța către un rezultat pozitiv.

Debitul cardiac scade pe parcursul celor 6 luni de urmărire, dar a fost mai mare la pacienții cu FAV brahio-cefalică și radio-cefalică față de cei cu FAV brahio-bazilică. Rezultatele obținute

sugerează că reducerea debitului cardiac după hemodializă este legat de redistribuirea volumului sanguin departe de inima. Efectuând analiza corelației dintre debitul cardiac și debitul venos al FAV, atât în întregul lot cât și separat pe fiecare tip de FAV, nu s-au identificat corelații semnificative statistice. Corelații cu semnificație statistică dintre debitul cardiac și debitul arterial al FAV au fost prezente doar la pacienții cu FAV radio-cefalică.

Pe tot parcursul studiului diametrul și aria venei eferente a FAV au fost semnificativ mai mici la pacienții cu FAV radio-cefalică față de pacienții cu FAV brahio-bazilică și brahio-cefalică. Acest aspect împreună cu faptul că și media debitul venei FAV radio-cefalice a fost semnificativ mai mic față de cea a debitelor venelor FAV brahio-bazilice și brahio-cefalice trădează faptul că patul vascular la nivel 0 este mai redus ca dimensiune. Cu toate acestea viteza de curgere a sângelui și parametrii unde de puls nu sunt diferite.

Am evaluat existența unei legături între riscul cardiovascular estimat de QRISK2 și diverși factori de risc cardiovascular prezenți la pacienții cu BCR în stadiu final. Astfel, vârsta și valoarea raportului Colesterol/HDL - colesterol se corelează puternic cu QRISK2. De asemenea valoarea iPTH, a ureei post-dializă, a TAS și a debitului cardiac se corelează direct proporțional cu riscul cardiovascular, în timp ce valoarea raportului E/A se corelează invers proporțional cu QRISK2.

Din păcate nu s-a evidențiat o corelație între debitul fistulei arterio-venoase și riscul cardiovascular estimat, acest lucru trădând fiziopatologia complexă din spatele hemodinamicii FAV, dar și necesitatea evaluării reale, în timp, a riscului de morbiditate și mortalitate cardiovasculară.

2.2.5. Concluzii

- Hipertrofia ventriculară stângă are o prevalență crescută la pacienții cu BCR aflați în terapia de substituție a funcțiilor renale, iar creșterea indexului masei VS este un factor de risc cardiovascular major
- Hipertrofia ventriculară concentrică și excentrică sunt prezente simultan la pacienții hemodializați
- Regresia HVS este posibilă și impune o abordare intervențională asupra factorilor de risc cardiovascular (anemie, tensiune arterială, hiperparatiroidism secundar) la pacienții hemodializați
- Pacienții aflați în terapia de substituție a funcțiilor renale cu un debit al FAV mai mare de 1170 ml/min prezintă insuficiență cardiacă, iar debitul FAV constant crescut este factor de risc pentru apariția insuficienței cardiace cu debit crescut

BIBLIOGRAFIE

1. KDIGO 2012 Kidney International Supplements (2013) 3, 5–14 .
2. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013.
3. SK Tanamas, DJ Magliano, B Lynch, P Sethi, L Willenberg, KR Polkinghorne, S Chadban, D Dunstan, JE Shaw, AUSDIAB 2012, Baker IDI Heart and Diabetes Institute, 2013.
4. Raportul Anual al Registrului Renal Român 2012 Ministerul Sănătății - Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr Carol Davila” București, România, 2013.
5. Foley RN, Murray AM, Li S et al. Chronic kidney disease and the risk factor for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 16(2):489-495, 2005.
6. Ojo Ao, Hanson JA, Wolfe RA et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 57(1):307-313, 2000.
7. Alan S. Go, Glenn M. Chertow, Dongjie Fan, et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296-305, 2004.
8. Daly C. Is early chronic kidney disease an important risk factor for cardiovascular disease? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 22 (Suppl. 9): 19–25, 2007.
9. Foley RN, Parfrey PS, Hartnet JD et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 47:186-192, 1995.
10. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart* 94:34-39, 2008.
11. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines For Vascular Access: Guideline 3 - section of permanent vascular access and order of preference for placement of AV fistulae. *Am J Kidney Dis* 37 (Suppl 1):S143-144, 2001.
12. Ursea N și colab. Rinichiul artificial și alte mijloace de epurație extrarenală. Fundația Română a Rinichiului, București, 39-147, 1997.
13. Rudski, LG, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the ASE Endorsed by the EAE, and the CSE. *J Am Soc Echocardiogr* 23:685-713, 2010.

14. Alfonso M.M.C, Sanabria L. C, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in an Adult Population. ARCHMED June 2014 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.06.007>
15. Kearns B, Gallagher H, Lusignan S. Predicting the prevalence of chronic kidney disease in the English population: a cross-sectional study. BMC Nephrol 14:49, 2013.
16. Arora P, Vasa P, Brenner D, et al. Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey. CMAJ DOI:10.1503/cmaj.120833. 2013.
17. Blijderveen JC, Straus SM, Zietse R, et al. A population-based study on the prevalence and incidence of chronic kidney disease in the Netherlands. Int Urol Nephrol 46:583–592, 2014.
18. Lauer MJ, Evans JC, Levy D. Prognostic implications of subclinical left ventricular dilatation in men free of overt cardiovascular disease (The Framingham Heart Study). Am J Cardiol 70:1180-1184, 1992.
19. Patel RK, Jardine AGM, Mark PB et al. Association of left atrial volume with mortality among ESRD patients with left ventricular hypertrophy referred for kidney transplantation. Am J Kidn Dis 55(6):1088-1096, 2010.
20. Hee L, Nguyen T, Whatmough M, et al. Left atrial volume and adverse cardiovascular outcomes in unselected patients with and without CKD. Clin J Am Soc Nephrol 9(8):1369-1376, 2014.
21. Middleton R, Parfrey P, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. JASN 12(5):1079-1084, 2001.
22. Stern AB, Klemmer PJ. High-output cardiac failure secondary to arteriovenous fistula. Hemodial Int 15:104-107, 2011.
23. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: Prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. Kidney Int 65:1492-1498, 2004.
24. Namazi MH, Parsa SA, Hosseini B et al. Changes of left ventricular mass index among end-stage renal disease patients after renal transplantation. Urol J 7:105-109, 2010.
25. Parfrey PS, Lauve M, Latermouille-Viau D, et al. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol, 4(4):755-762, 2009.