

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**“IULIU HAȚIEGANU”**

**CLUJ-NAPOCA**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR  
ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ**

**Rezumat**

**Doctorand  
CRINA-CLAUDIA RUSU**

**Conducător științific  
Prof. Dr. MIRELA  
GHERMAN CĂPRIOARĂ**

**Cluj-Napoca, 2010**

## Cuprins

<b>1. INTRODUCERE.....</b>	<b>6</b>
<b>2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.Factori de risc cardiovascular în insuficiența renală cronică.....</b>	<b>10</b>
2.1.1. Hipertensiunea arterială.....	12
2.1.2. Dislipidemia.....	15
2.1.3. Diabetul zaharat.....	19
2.1.4. Obezitatea.....	20
2.1.5. Fumatul .....	22
2.1.6. Sexul masculin, vârsta înaintată.....	23
2.1.7. Modificările metabolismului mineral.....	24
2.1.8. Malnutriția.....	27
2.1.9. Inflamația.....	30
2.1.10. Stresul oxidativ.....	33
<b>2. 2. Mijloace terapeutice utilizate în pasivizarea plăcii aterosclerotice și influențarea riscului cardiovascular la pacienții cu IRC.....</b>	<b>36</b>
<b>3. CERCETĂRI PERSONALE.....</b>	<b>38</b>
<b>3.1. <i>Factori de risc cardiovascular tradiționali și netradiționali la pacienții cu IRC severă tratați prin dializă</i> .....</b>	<b>38</b>
3.1.1. Obiective generale.....	39
3.1.2. Pacienți și metode de studiu.....	40
3.1.3. Hipertensiunea arterială și riscul cardiovascular la pacienții dializați cronic.....	44
3.1.4. Dislipidemia și riscul cardiovascular la pacienții dializați cronic.....	60
3.1.5. Diabetul zaharat și riscul cardiovascular la pacienții dializați cronic.....	70
3.1.6. Obezitatea și riscul cardiovascular la pacienții dializați cronic.....	76
3.1.7. Fumatul și riscul cardiovascular la pacienții dializați cronic.....	83
3.1.8. Sexul masculin, vârsta înaintată și riscul cardiovascular la pacienții dializați cronic.....	89
3.1.9. Modificările metabolismului mineral și riscul cardiovascular la pacienții dializați cronic .....	98
3.1.10. Malnutriția și riscul cardiovascular la pacienții dializați cronic.....	114
3.1.11. Stresul oxidativ și riscul cardiovascular la pacienții dializați cronic.....	130
3.1.12. Indicatori ai inflamației și riscul cardiovascular la pacienții dializați cronic.....	143
3.1.13. Concluzii studiul 1.....	156
<b>3.2. <i>Mijloace terapeutice utilizate pentru pasivizarea plăcii aterosclerotice și influențarea riscului cardiovascular la pacienții cu IRC severă tratați prin dializă</i>.....</b>	<b>157</b>
<b>3.3. <i>Factori de risc cardiovascular tradiționali și netradiționali la pacienții cu IRC în stadiu predialitic</i>.....</b>	<b>165</b>
<b>3.4. <i>Concluzii generale și contribuții personale</i></b>	
3.4.1. Concluzii generale.....	190
3.4.2. Contribuții personale.....	192
<b>4. REFERINȚE.SELECTIVE.....</b>	<b>193</b>

**Cuvinte Cheie:** factori de risc cardiovascular, insuficiență renală cronică, morbiditate cardiovasculară, mortalitate, profilaxie, tratament

**Premise:** Datele medicale actuale relevă un fapt incontestabil: supraviețuirea pacienților cu IRC, este marcată de patologia cardiovasculară, datorită asocierii factorilor de risc cardiovascular tradiționali cu cei specifici IRC (netradiționali). Studiul riscului cardiovascular în IRC a devenit astfel o prioritate. Deși s-au efectuat multe studii (majoritatea observaționale), privind riscul cardiovascular în IRC și influențarea acestuia, *lipsesc trialurile care să cuantifice factorii de risc și să evidențieze resursele terapeutice eficiente. Medicația considerată cardioprotectoare în populația generală, cu efecte de pasivizare a plăcii aterosclerotice (IECA, antiagregante, betablocante, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II ) este insuficient utilizată în IRC și nu și-a dovedit pe deplin beneficiul. De asemenea s-au observat efecte pleiotrope ale tratamentului utilizat pentru diferite tulburări prezente în IRC, asupra riscului cardiovascular, care își așteaptă confirmarea. Factorii de risc cardiovascular netradiționali în IRC, sunt încă subiect de dezbatere. Sunt evaluate aspecte noi ale markerilor de stres oxidativ și ale inflamației din punct de vedere al riscului cardiovascular și relațiilor acestora cu markeri ai disfuncției endoteliale. Relațiile sCD40 L cu ceruloplasmina, SOD și CRP la pacienții hemodializați cronic cu patologie cardiovasculară, au fost insuficient studiate.*

**SCOP:** *Evaluarea riscului cardiovascular, la pacienții cu IRC, din punct de vedere al condițiilor care determină creșterea acestuia, al impactului diferiților factori de risc asupra supraviețuirii, morbidității cardiovasculare, al efectelor medicației cunoscute cu acțiune cardiovasculară*

**Obiective :**

- stabilirea prevalenței unor factori de risc cardiovascular tradiționali ( HTA, dislipidemia, DZ, fumatul, vârsta înaintată, sexul masculin ) și netradiționali ( modificările metabolismului mineral, malnutriția, procesul inflamator, stresul oxidativ), la pacienții cu IRC ;
- evaluarea interacțiunilor între factorii de risc cardiovascular amintiți anterior și studiul comportamentului factorilor de risc cardiovascular în IRC, în raport cu populația generală;
- evaluarea relațiilor factorilor de risc cardiovascular cu parametrii asociați procedurii de dializă ( doza de dializă/săptămână, durata tratamentului prin dializă );
- stabilirea impactului factorilor de risc cardiovascular (enumerați anterior), asupra mortalității, supraviețuirii generale și evenimentelor cardiovasculare ale pacienților hemodializați cronic;
- stabilirea relațiilor factorilor de risc cardiovascular cu modificările ecocardiografice în IRC în stadii predialitice;
- identificarea frecvenței utilizării medicației cardioprotectoare și cu influență asupra riscului cardiovascular ( în special inhibitori de enzimă de conversie și betablocanți) și efectele acesteia asupra riscului cardiovascular;
- studiul efectelor pleiotrope ale sevelamerului (chelator fosfatic), asupra unor factori de risc cardiovascular la pacienții dializați cronic (dislipidemie, inflamație, disfuncție endotelială, stres oxidativ ).

**Teza cuprinde 3 studii clinice:** primul studiu a evaluat riscul cardiovascular la pacienții dializați cronic, al doilea studiu de evaluare a medicației cunoscute cu influență asupra riscului cardiovascular la pacienții dializați cronic și al treilea studiu în care s-a analizat riscul cardiovascular în stadii predialitice ale IRC.

## **Studiul 1:Factori de risc cardiovascular tradiționali și netradiționali la pacienții cu IRC severă tratați prin dializă**

**SCOP:** *Evaluarea riscului cardiovascular, la pacienții cu IRC în stadiu dialitic, din punct de vedere al condițiilor care determină creșterea acestuia și al impactului diferiților factori de risc asupra supraviețuirii, și morbidității cardiovasculare*

### **Obiective :**

- 1. Stabilirea prevalenței unor factori de risc cardiovascular tradiționali ( HTA, modificări lipidice, diabetul zaharat, fumatul, vârsta avansată, sexul masculin) și netradiționali ( modificările metabolismului mineral, malnutriția, procesul inflamator, stresul oxidativ ), la pacienții hemodializați cronic și tratați prin dializă peritoneală continuă ambulatorie*
- 2. Stabilirea relațiilor între factorii de risc cardiovascular menționați anterior și a asocierilor acestor factori cu parametrii dializei ( doza de dializă/săptămână, durata tratamentului prin dializă ).*
- 3. Stabilirea impactului factorilor de risc cardiovascular tradiționali și netradiționali, asupra supraviețuirii și patologiei cardiovasculare la pacienții hemodializați cronic*

**Pacienți și metodă:** S-a realizat un studiu observațional, longitudinal cu datele pacienților cu IRC severă tratați prin dializă, din evidența Centrului de Dializă Nefromed Cluj și s-au format următoarele loturi: Lot A-pacienți hemodializați cronic ( n=116 ); Lot B-pacienți tratați cronic prin dializă peritoneală ( n=33 ); Lot C-lot martor, subiecți fără boala cronică de rinichi (n=35 ). S-au format subploturi în funcție de:supraviețuirea la 2 ani, prezența antecedentelor și evenimentelor cardiovasculare, sex, vârstă, fumat prezența HTA, prezența DZ, IMC

**Criteria de includere:**-IRC tratată prin dializă minimum 6 luni;

**Criteria de excludere :**infecții acute; neoplazii; pacienți transferați, transplantați în următorii 2 ani după includere.

Pentru **prelucrarea statistică** a rezultatelor obținute, au fost determinate: valorile medii și deviațiile standard ( $\pm S$ ). Variabilele calitative s-au exprimat ca frecvență și procente. Compararea variabilelor continui s-a realizat cu testul *t* student, Man Withney test, testul Anova și Kruskal Wallis, iar variabilele calitative cu testul Chi Square și Fisher Exact. Inpactul factorilor de risc cardiovascular asupra mortalității și supraviețuirii s-a stabilit prin determinarea riscului relativ de deces și curbelor de supraviețuire (metoda Kaplan Meier urmată de testul log rank). S-a considerat semnificativ statistic  $p < 0,05$ .

**Rezultate: Tabel 1: Prevalența factorilor de risc cardiovascular la pacienții dializați cronic**

Parametru	Prevalența în lotul pacienților hemodializați (n=116)	Prevalența în lotul pacienților dializați peritoneal (n=33)
HTA (%)	48	87
DZ (%)	8,5	30,3
Fumat (%)	44	46,5
Sex masculin (%)	61,2	75
Vârsta >60 ani (%)	37,1	27,3
IMC>30 kg/m <sup>2</sup> (%)	13,39	19,35
IMC<18 kg/m <sup>2</sup> (%)	5,8	0
HDL-col.<40 mg/dl (%)	47,2	41,7
Trigliceridemie>180 mg/dl (%)	30	25
LDL-col.>100 mg/dl (%)	22,6	42,3
Colesterolemie>200 mg/dl (%)	17,3	46,9
Colesterolemie<150 mg/dl (%)	44,5	0
Fosfatemie>5,5 mg/dl (%)	58	34,6
CalciuXfosfor >55mg <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (%)	54,5	53
Hiperparatiroidism %	38,0	29,1
Colesterolemie<150 mg/dl (%)	42,0	18,2
Albumina<4 g/dl (%)	26,05	27,27
CRP >0,3mg/dl (%)	42,5	53,1
Feritina>400 ng/ml (%)	40,9	26,9
MDA-liberă peste VN(nMol/ml) (%)	83	nedeterminat
Prot. Carb. peste VN (nmol/mg)(%)	30,6	nedeterminat

**VN: valori normale**

**Relațiile și asocierile mai importante între factorii de risc cardiovascular la pacienții dializați cronic au fost:**

-asocierea malnutriției ( în special a hipoalbuminemiei) cu prezența DZ (albuminemia mai redusă la pacienții hemodializați cu DZ vs. pacienții fără DZ, p=0,07), vârsta înaintată ( creatininemia mai mică la pacienții hemodializați cu vârsta>60 ani, vs. pacienții hemodializați sub 60 ani, p=0,07), hipofosfatemia (corelația directă a albuminemiei cu fosfatemia la pacienții dializați peritoneal: p=0,04, R=0,36), reducerea produsului CalciuXfosfor -CaXP) (corelația directă a albuminemiei cu CaXP la pacienții dializați peritoneal p=0,009 R=0,45),cu valorile reduse ale iPTH ( variația în același sens a albuminemiei și iPTH în loturile pacienților hemodializați supraviețuitori), cu capacitatea antioxidantă redusă ( corelația directă a albuminemiei cu activitatea absolută a SOD p<0,01, R=0,62; corelația directă a IMC cu activitatea de donori de hidrogen a plasmei p<0,001 R=0,73)

-corelațiile directe între: fosfatemie și TAS (p=0,04 R=0,19 la pacienții hemodializați ) (p=0,007 R=0,51 la pacienții dializați peritoneal), Presiunea pulsului (PP) cu fosfatemia ( p=0,005 R=0,53 la pacienții dializați peritoneal), TAS cu produsul CaXP (p=0,03 R=0,20 la pacienții hemodializați), TAS cu colesterolemia ( p=0,03 R=0,29 la pacienții hemodializați), tendința la corelația directă a PP cu colesterolemia la pacienții hemodializați ( p=0,06 R=0,29). HTA s-a asociat cu valoarea LDL-colesterolului crescută (p=0,04 la pacienții dializați peritoneal) și cu vârsta înaintată (p<0,001 la pacienții hemodializați)

-corelațiile directe ale sCD40 L cu: CRP ( p=0,02 R=0,50 la pacienții hemodializați cu evenimente

cardiovasculare) ( $p=0,03$   $R=0,37$  în lotul total de pacienți hemodializați ), cu TAS ( $p=0,05$   $R=0,28$  la pacienții hemodializați lot total ) și cu PP (  $p=0,03$   $R=0,3$  la pacienții hemodializați lotul total);  
 -corelațiile inverse ale sCD40 L la pacienții hemodializați cu NO (  $p=0,04$   $R=0,49$ , lotul cu evenimente cardiovasculare), cu SOD (  $p=0,02$   $R=0,51$  la cei cu evenimente cardiovasculare) ( $p=0,001$   $R=0,64$ , la cei cu antecedente cardiovasculare) ( $p=0,007$   $R=0,30$  în lotul total de pacienți hemodializați ) cu ceruloplasmina la pacienții hemodializați cu patologie cardiovasculară (  $p=0,03$   $R=0,38$ ).

-corelațiile directe ale duratei tratamentului prin hemodializă cu TAS ( $p=0,05$   $R=0,18$ ), cu PP ( $p=0,04$   $R=0,19$ ), cu CaXP ( $p=0,05$   $R=0,17$ ), cu iPTH ( $p<0,001$   $R=0,37$ ), cu activitatea absolută SOD ( $p=0,03$   $R=0,45$ ). Durata tratamentului prin hemodializă a fost mai redusă la pacienții cu DZ comparativ cu pacienții fără DZ ( $p=0,01$  ). Doza de hemodializă/săptămână s-a corelat direct cu donorii de hidrogen ( $p<0,001$   $R=0,69$ ), și cu activitatea absolută SOD ( $p=0,02$   $R=0,44$ ).

**Tabel 2: Riscul relativ de deces la pacienții hemodializați pentru unii factori de risc cardiovascular :**

Parametru	Risc relativ (RR)	p	Interval de încredere 95%
Fosfor seric>5,5mg/dl	2,1	0,08	( 0,86-5,14)
CaxP>55mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	2,2	0,04	(0,89-4,83)
Vârsta>60 ani	2,9	0,0008	(1,54-5,79)
Prezența DZ	3,2	0,04	( 1,7-5,2 )
Albuminemie<4g/dl	3,2	0,0005	(1,64-6,27)
Creatininemie<10mg/dl	1,9	0,05	(0,98-3,85)

- Numărul de decese la pacienții hemodializați obezi a fost de 3 ori mai redus decât la non-obezi

-La pacienții hemodializați fără evenimente cardiovasculare, s-au identificat valori mai mici ale: TAS ( $p=0,05$ ), creatininemiei predialitice ( $p=0,08$ ), produsului fosfo-calcic( $p=0,03$ ), fosfatemiei ( $p=0,08$  tendință)

Evaluarea impactului asupra supraviețuirii a factorilor de risc cardiovascular(analiză tip Kaplan Meier)

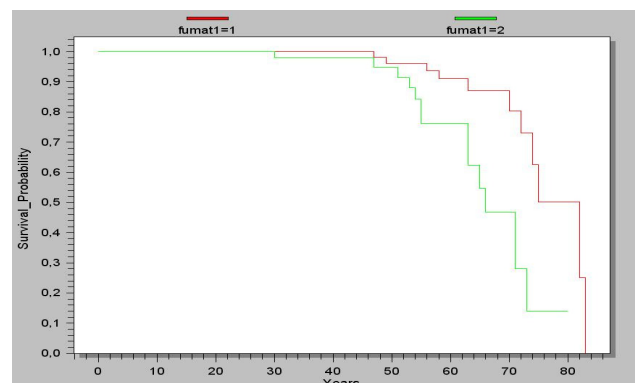


Figura 1: Probabilitatea cumulată de supraviețuire la pacienții hemodializați în funcție de statusul de fumător (  $p=0,0013$  )

Fumat=1=> status de nefumător ,  
 Fumat=2=>status de fumător

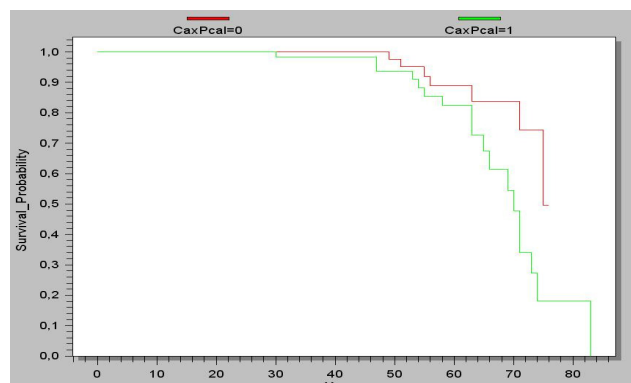


Fig. 2. Probabilitatea cumulată de supraviețuire în raport cu valoarea CaXP> 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> ( $p=0,0246$ )

CaxP=0=> CaXP<55mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>  
 CaxP=1 => CaXP >55mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>

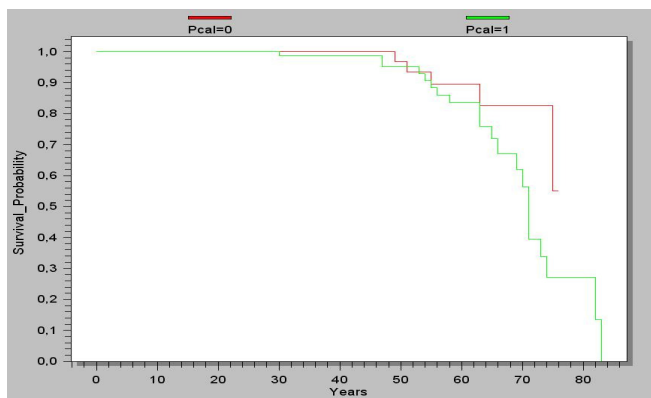


Figura 3. Probabilitatea cumulată de supraviețuire în raport cu valoarea fosforului de 5,5 mg/dl (p=0,0779)

P=0=> P<5,5mg/dl

P=1=> P>5,5mg/dl

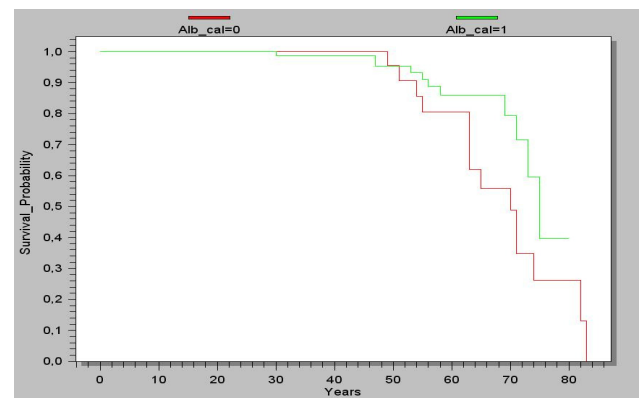


Fig. 4. Probabilitatea cumulată de supraviețuire în raport cu albuminemie 4g/dl ( p=0,0889 )

Alb\_cal=1 =>Albuminemie>4g/dl

Alb\_cal=0=> Albuminemie<4g/dl

**Discuții:** *Înregistrarea prevalenței factorilor de risc cardiovascular la pacienții dializați a arătat comparativ cu populația generală o prevalență mai redusă a obezității și fumatului activ și prevalență mai mare a HTA, iar comparativ între pacienții hemodializați și dializați peritoneal: prevalența mai mare a HTA, DZ, obezității, la pacienții dializați peritoneal. Alte studii au descris o prevalență a HTA asemănătoare cu datele din studiul de față, în rândul populației hemodializate cronic, dar mult mai redusă la pacienții dializați peritoneal (1,2,3). Malnutriția exprimată prin hipocolesterolemie și IMC redus, s-a identificat numai la pacienții hemodializați cronic. **Relațiile și asocierile cele mai importante identificate între factorii de risc cardiovascular** ( cu efecte de modificarea impactului acestor factori asupra morbidității cardiovasculare și mortalității generale), au fost : asocierea hipoalbuminemiei cu prezența DZ, vârsta înaintată, valorile mai reduse ale iPTH, capacitatea antioxidantă redusă, hipofosfatemia, reducerea produsului fosfo-calcic. Influența malnutriției asupra altor factori de risc cardiovascular a dus după unii autori la descrierea fenomenului epidemiologiei inversate a riscului cardiovascular la pacienții cronic dializați (4,5). Asocierea identificată în studiul prezentat între iPTH redus și hipoalbuminemie este o problemă de mare interes, în dezbatere actual pe plan internațional (6,7,8). Corelațiile HTA cu hiperfosfatemia, creșterea produsului fosfocalcic, hipercolesterolemia și valorile crescute ale LDL-colesterolului, vârsta înaintată, sunt relații care explică gravitatea HTA la pacienții dializați cronic(9). Corelațiile directe ale sCD40 L cu CRP și sCD40 L, cu TAS și PP, corelațiile inverse ale sCD40 L cu NO evidențiază interacțiunea între procesul inflamator, stresul oxidativ, disfuncția endotelială și ateroscleroza, identificată și de alți autori(10); SOD și ceruloplasmina au corelat invers cu sCD40 L la pacienții hemodializați cronic cu patologie cardiovasculară și arată asocierea capacității antioxidante cu agravarea disfuncției endoteliale la acești pacienți, aspect care nu s-a mai semnalat între acești markeri după știința noastră. **Durata îndelungată a tratamentului prin dializă s-a corelat direct cu valorile crescute ale TAS și TAP, creșterea produsului fosfo-calcic și a iPTH, ceea ce denotă agravarea riscului cardiovascular cu creșterea duratei tratamentului prin dializă. Diabetul zaharat s-a asociat cu o durată redusă a tratamentului prin dializă și cu creșterea riscului relativ de deces, aspect semnalat și în alte studii actuale(11). Doza de hemodializă/săptămână***

s-a corelat direct cu capacitatea antioxidantă ceea ce sugerează îmbunătățirea apărării antioxidante prin creșterea dozei de dializă. **Impactul asupra supraviețuirii** la pacienții hemodializați a fost semnificativ mai mare pentru statusul de fumător și produsul fosfocalcic crescut. **Riscul relativ de deces** a fost semnificativ crescut pentru vârsta înaintată, prezența DZ, creatinina serică predialitică redusă, hipoalbuminemie. Numărul de decese la pacienții hemodializați obezi s-a înregistrat de 3 ori mai redus decât la non-obezi. Aceste relații ale factorilor de risc cardiovascular cu mortalitatea și supraviețuirea la pacienții hemodializați cronic au demonstrat importanța mai redusă a factorilor de risc cardiovascular tradiționali și impactul major al celor netradiționali explicând riscul cardiovascular particular al pacienților cu IRC. **La pacienții hemodializați cronic cu boli cardiovasculare**, s-au identificat: valori semnificativ crescute ale TAS, fosfatemiei, ale produsului fosfocalcic, MDA legate și reducerea semnificativă a creatininei serice sugerând direct rolul major al acestor factori în creșterea morbidității cardiovasculare.

## **Studiul 2: Mijloace terapeutice utilizate pentru pasivizarea plăcii aterosclerotice și influențarea riscului cardiovascular la pacienții cu IRC severă tratați prin dializă**

Un număr redus de studii au analizat efectul medicației cardioprotectoare asupra unor factori de risc cardiovascular și asupra mortalității la pacienții hemodializați cronic. De asemenea cercetările cu privire la efectele pleiotrope ( hipolipemiant, antiinflamator, antioxidant, corector al disfuncției endoteliale ) ale sevelamerului hidrocloridului la pacienții dializați cronic sunt insuficiente. Din aceste motive am considerat utilă realizarea unei analize care să abordeze aceste probleme.

**Obiective: La pacienții hemodializați cronic s-a evaluat:**

1. Frecvența utilizării tratamentului cu IECA și betablocante, frecvența deceselor și evenimentelor cardiovasculare sub tratament cu IECA, betablocante și potasemia, sub tratament cu IECA și betablocante
2. Relația unor factori de risc cardiovascular (HTA, lipide, CRP, albuminemie), cu terapia cu IECA, betablocante
3. Relația unor indicatori ai riscului cardiovascular (HTA, dislipidemie, modificările SOD și a capacității de donori de hidrogen a plasmei)(DH), ceruloplasminei(CP), peroxizii lipidici(MDA), proteinele carbonilate(PC), CRP, sCD40 L ), cu terapia cu sevelamer hidroclorid

**Pacienți și metodă:** S-a realizat un studiu observațional utilizându-se loturi de pacienți din Centrul de Dializă Nefromed Cluj, realizate în funcție de prezența tratamentului asociat IECA și betablocante(n=22), monoterapie cu betablocante(n=36), prezența (n=49) sau absența (n=67) tratamentului cu sevelamer hidroclorid, supraviețuire. S-au realizat subploturi în funcție de sex, vârstă (</>50 ani), prezența antecedentelor cardiovasculare și DZ. **Criteriul de includere** prezența terapiei urmărite (IECA, beta blocante, sevelamer), cel puțin 6 luni anterior inițierii studiului. **Criteriile de excludere:** infecțiile acute, neoplaziile. Pentru analiza statistică s-a utilizat metoda descrisă la studiul 1

**Rezultate:** Frecvența utilizării tratamentului cu betablocante a fost de 54,7%, a tratamentului asociat betablocante și IECA de 20,7%, și a sevelamer hidrocloridului 41,8%. Valoarea medie a potasemiei a fost de :5,6mEq/l±0,9 în lotul tratat cu IECA și betablocante vs. 5,7mEq/l±0,7 în lotul tratat izolat cu betablocante).



**Tabel 3. Frecvența evenimentelor cardiovasculare și a numărului de decese în lotul ( lot B) și subloturile tratate cu IECA și betablocante vs. Lotul (lot A)și subloturile tratate izolat cu betablocante**

subloturi	lot	Frecvența ECV (%)	p	Frecvența decese (%)	p
Lot total	A v. B	44,4 v. 45,4	NS	11,1 v. 13,6	NS
Vârsta >50 ani	A v. B	46,6 v. 47,8	NS	17,4 v. 20,0	NS
Sex feminin	A v. B	42,8 v. 55,5	NS	7,1 v. 11,1	NS
Sex masculin	A v. B	50,0 v 30,8	NS	15,0 v.15,4	NS
Absența DZ	A v. B	45,4 v. 42,1	NS	11,7 v. 9,0	NS
Prezența ACV	A v. B	63,6 v.55,5	NS	20,0 v. 22,2	NS

**Tabel 4. Factori de risc cardiovascular la pacienți cronic hemodializați raportati la medicația utilizată**

parametru	Lot cu IECA și betablocante	Lot cu betablocante	Lot cu sevelamer	Lot fara sevelamer
Vârsta ( ani )	56,4±12,7	57,8±10,9	53,7±11,9	56,5±14,1
Prezența ACV ( % )	64,7	40,9	50	44,1
Prezența DZ ( % )	5,55	13,63	10,2	5,8
IMC ( kg/m <sup>2</sup> )	24,7±4,5	25,4±6,3	24,2±3,8	24,1±5,2
TA sistolică ( mmHg )	<b>140,0±17,4*</b>	<b>128,8±21,2</b>	129,8±19,7	131,2±23,8
TA diastolică ( mmHg )	78,4±11,2	83,2±8,6	78,6±10,6	78,1±12,1
PP ( mmHg )	50,4±13,2	56,7±11,8	50,7±19,9	53,6±14,4
CRP (mg/dl)	0,91±1,2	0,66±0,9	1,4±2,5	1,1±1,5
Albumina serică g/dl	<b>4,01±0,9**</b>	<b>4,13±0,2</b>	4,9±5,3	4,1±0,3
HDL-colesterol (mg/dl)	46,7±12,7	46,5±15,7	<b>39,2±11,8<sup>^</sup></b>	<b>43,1±13,9</b>
LDL-colesterol (mg/dl)	78,2±35,4	86,1±35,1	<b>83,2±45,8<sup>##</sup></b>	<b>92,4±40,9</b>
Colesterol total (mg/dl)	159,4±34,9	166,2±39,1	<b>156,6±45,5<sup>&amp;</sup></b>	<b>171,2±49,0</b>
Trigliceride (mg/dl)	172,3±684,6	167,8±80,2	181,2±98,6	164,3±91,9
Potasemia (mEq/l)	5,6±0,9	5,7±0,7	5,4±0,6	5,6±0,9
Kt/V	1,4±0,2	1,2±0,2	1,3±0,3	1,2±0,4

<sup>^</sup>p=0,03 lot fara sev. vs lot cu sev.

\*\*p=0,08 lot cu IECA vs. lot fara IECA &p=0,05 lot fara sev. vs. lot cu sev.

## p=0,04 lot fara sev. vs. lot cu sev

\*p=0,05 lot cu IECA vs. lot fara IECA

**Tabel 5 : Factori de risc cardiovascular raportati la tipul tratamentului și varsta**

Parametru	Sublot tratat izolat cu betablocante (vârsta>50 ani)	Sublot tratat cu IECA și betablocante (vârsta >50 ani)	P
Albumina (g/dl)	3,9±0,2	4,1±0,2	<b>0,05</b>
TAS (mmHg)	142,5±17,6	126,3±21,3	<b>0,02</b>
TAD (mmHg)	85,3±9,3	76,5±9,8	<b>0,01</b>

**Tabel 6. Valorile markerilor de stres oxidativ, sCD40 L și CRP în loturile cu și fără sevelamer**

Parametru	Lot cu sevelamer(n=35)	Lot fara sevelamer (n=21)	p
SOD eritrocitara (U/g Hb)	1611,3±414,5	1510,9±362,0	NS
DH(%)	61,5±16,7	61,2±14,9	NS
MDA-legată (nMol/ml)	2,1±0,4	2,1±0,8	NS
PC nmol/mg	1,0±0,2	1,6±2,2	NS
CP(mg/dl)	26,3±8,6	25,6±9,7	NS
MDA-liberă (nMol/ml)	2,2±0,7	2,5±3,5	NS
sICD40(ng/ml)	17,9±6,1	16,9±4,9	NS
CRP (mg/dl)	0,9±1,1	0,2±0,8	NS

**Discuții:** Frecvența utilizării tratamentului cu IECA și betablocante(BB) a fost redusă la pacienții studiați, iar frecvența evenimentelor cardiovasculare și a deceselor nu a fost semnificativ modificată de tratamentul asociat IECA-BB vs. tratamentul izolat cu BB. Rezultatele obținute sunt comparabile cu datele altor studii, în care s-a

demonstrat doar efectul pozitiv al BB (dintre medicamentele utilizate ca și cardioprotectoare în populația generală), asupra supraviețuirii pacienților dializați cronic(12.) Potasemia, la pacienți evaluați, nu a fost semnificativ mai mare sau hiperpotasemia mai frecventă sub tratament asociat IECA- BB vs. tratament izolat cu BB, rezultat care dă un plus de siguranța tratamentului cu IECA la pacienții dializați. Tratamentul cu IECA și BB s-a asociat cu valori TA semnificativ reduse și albuminemie semnificativ mai mare ( îndeosebi la pacienții vârstnici). Nu s-a evidențiat efectul antiinflamator al IECA identificat în alte studii (13). Tratamentul cu Sevelamer hidroclohid s-a asociat cu valori semnificativ reduse ale colesterolului total și fracțiunilor sale ( LDL-col. și HDL-col.). Alte cercetări au remarcat valori crescute ale HDL-colesterol sub tratamentul cu sevelamer (14). SOD, CP, capacitatea de donator de hidrogen, peroxizii lipidici, proteinele carbonilate, CRP, sCD40 L, nu au fost semnificativ modificați de tratamentul cu sevelamer, contrar datelor din literatură ( 15,16 ).

### **Studiul 3 : Factori de risc cardiovascular tradiționali și netradiționali la pacienții cu IRC în stadiu predialitic**

Patologia cardiovasculară severă a pacientului cu BCR în stadiul dialitic este determinată de un risc cardiovascular care se mărește semnificativ pe măsura progresiei bolii renale. Deși riscul cardiovascular se mărește cu creșterea gradului disfuncției renale, medicația considerată cardioprotectoare în populația generală, se administrează într-o proporție mai mică la pacienții cu BCR și este insuficientă.

**SCOP: Evaluarea riscului cardiovascular, la pacienții cu IRC în stadii predialitice, din punct de vedere al condițiilor care determină creșterea acestuia și al impactului diferiților factori de risc asupra modificărilor ecocardiografice și de asemenea evaluarea efectelor medicației cu acțiune cardiovasculară.**

**Obiective:** 1. Determinarea prevalenței factorilor de risc cardiovascular, stabilirea prevalenței antecedentelor de boală cardiovasculară(ACV) și a frecvenței utilizării medicației cardioprotective în stadiu predialitic al IRC.

2. Evaluarea interacțiunilor între factorii de risc cardiovascular ( HTA, dislipidemia, hiperfosfatemia, creșterea produsului fosfo-calcic, malnutriția, CRP crescut, DZ, obezitate, fumat, vârstă înaintată, acidoză metabolică ) și a asocierilor factorilor de risc cardiovascular cu gradul disfuncției renale.

3. Evaluarea prevalenței modificărilor ecocardiografice la pacienții cu IRC în stadiu predialitic și a relațiilor între modificările ecocardiografice și factorii de risc cardiovascular

**Pacienți și metodă:** S-a realizat un studiu transversal utilizând un lot de pacienți cu IRC în stadii predialitice evaluați în Clinica de Nefrologie și Dializă, Spitalul Județean, un lot martor. La un sublot de pacienți cu IRC în stadii predialitice s-a realizat ecografie cardiacă Clinica Medicală 1, Spitalul Județean.. S-au mai realizat subloturi în funcție de prezența DZ , stadializarea KDOQI a bolii cronice de rinichi. **Criterii de includere:** toți pacienții cu boală cronică de rinichi ( BCR ) stadiul  $\geq$ III (n=55), evaluați în clinică în perioada mai-iunie 2009.

**Criterii de excludere:** sindrom nefrotic; stări infecțioase acute sau neoplazii. S-au înregistrat date clinice, biologice, ecocardiografice. Pentru **interpretarea statistică a rezultatelor** s-au utilizat testele descrise la studiul 1.

Abrevieri: CMB-circumferința la mijlocul brațului, CMMB-circumferința masei musculare la mijlocul brațului

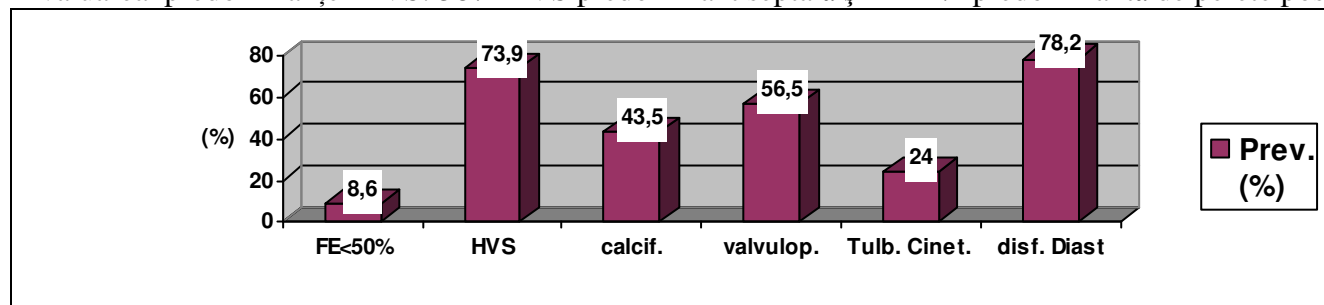
**Rezultate: Tabel 7. Prevalența factorilor de risc cardiovascular urmăriți, prezentată pe std. BCR**

Factor de risc	Lot total(n=55)	Lot BCR std. III (n=22)	Lot BCR std.IV (n= 21 )	Lot BCR std.V(n=12)
Anemie (%)	35	29	50	70
Hipercalcemie (%)	12,3	19	0	0
Hiperfosfatemie (%)	12,3	0	22,2	37,5
CaxP crescut (%)	0	0	5,5	12,5
Hiperparatiroidism (%)		28,6	55,5	87,5
HTA (%)	87,2	100	100	100
Hipoalbuminemie (%)	30	19	27,8	60
Hipercolesterolemie (%)	40	28,6	44	30
HDL-scăzut (%)	18	23,8	5,5	42,8
LDL-col crescut (%)	38,1	28	50	40
Hipertrigliceridemie (%)	40	38	44	10
Acidoză metabolică (%)	83,3	57	86,6	100
Hiperuricemia (%)	78,2	86	78	80
CRP crescut %)	30,2	19	22,2	50
IMC<18 kg/m <sup>2</sup> (%)	0	0	0	0
IMC >30 kg/m <sup>2</sup> (%)	27,3	38	16,6	0
DZ (%)	28,1	52	22,2	10
ACV (%)	57,8	62	55,5	50
Fumat (%)	30,6	30	44,4	19

**Tabel 8. Evaluare comparativă a factorilor de risc cardiovascular în stadiu predialitic al IRC**

Parametru	Lot total cu BCR (n=55)	Lot martor(n=35)	p
Vârstă	62,2±12,4	58,2±12,9	NS
Sex (fem/masc)	2/3	1/5	
DZ %	16,4	20	
ACV poz. %	57,8	26,6	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,8±8,8	29,8±7,6	NS
CMB(cm)	29,2±4,9	29,4±25,2	NS
CMMB(cm)	27,1±6,0	28,3±25,0	NS
Pliu Subcutanat Tric.(mm)	5,1±1,9	2,1±1,1	<b>&lt;0,001</b>
Circumf. Abd.(cm)	102,1±18,8	102,3±16,8	NS
Hb ( g/dl)	11,9±2,2	12,7±0,9	NS
Albuminemie (g/dl)	3,7±0,6	3,9±0,2	NS
Ca (mg/dl)	8,7±1,3	9,0±1,0	NS
P (mg/dl)	4,2±1,2	3,7±1,0	NS
CaxP (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	36,2±10,1	Nedeterminat	
iPTH (pg/ml)	159,2±167,0	Nedeterminat	
CRP (mg/dl)	0,8±0,9	0,5±0,6	NS
Col Total(mg/dl)	183,7±49,2	190,9±44,3	NS
LDL-col. (mg/dl)	105,3±44,8	112,8±61,7	NS
HDL-col(mg/dl)	47,5±13,6	53,3±10,7	NS
TGL (mg/dl)	182,5±141,9	163,3±101,2	NS
Bicarbonat	18,9±3,2	Nedetermina	NS
TAS (mmHg)	142,9±22,4	136, ±3=25,8	NS
TAD (mmHg)	82,1±12,4	85,0±14,1	NS
PP (mmHg)	58,6±20,1	51,3±14,2	NS
Acid uric (mg/dl)	7,2±1,5	4,6±2,1	<b>&lt;0,001</b>

-Evaluarea predominanței HVS: 58% HVS predominant septală și în 42% predominantă de perete posterior



**Figura 5: Repartiția procentuală a modificărilor ecocardiografice în stadii predialitice ale IRC**

**Tabel 9. Frecvența utilizării medicației cardioprotectoare la pacienții cu BCR $\geq$ std II K DOQI**

Tratament	Lot total (n=55)	Lot BCR std. V (n=12)	Lot BCR std. IV (n=21)	Lot BCR std. III (n=22)
IECA (%)	34,5	0	55,5	47,3
Antagoniști de rec. AT I ai AT II (%)	3,6	0	14	0
Beta blocați (%)	45,5	62,5	61	47,3
Blocați de calciu (%)	25,4	62,5	33,3	15,8
Statine (%)	7,2	0	5,5	15,8
Fibrați (%)	5,4	0	0	15,8

**Tabel 10. Corelațiile factorilor de risc cardiovascular cu vârsta, RFG estimat, lot total**

Caracteristicile pacienților	Factor de risc	p	R	Tip corelație
Vârsta	iPTH	0,005,	0,4	invers
Vârsta	LDL-col	0,09	0,24	directă
Vârsta	TGL	0,06	0,26	directă
Vârsta	Bicarbonat	0,001	0,46	directă
RFG-estimat (ml/min)	Hb	p<0,001	0,53	directă
RFG-estimat (ml/min)	Albumină serică	0,002	0,41	directă
RFG-estimat (ml/min)	CMB	<0,001	0,68	directă
RFG-estimat (ml/min)	CMMB	0,05	0,25	directă
RFG-estimat (ml/min)	CA	<0,001	0,59	directă
RFG-estimat (ml/min)	TGL	0,005	0,38	directă
RFG-estimat (ml/min)	Bicarbonat	0,03	0,32	directă

**Tabel 11. Corelații între factorii de risc cardiovascular ai pacienților cu IRC în stadii predialitice**

Factor de risc 1	Factor de risc 2	p	R	Tip corelație
CRP (mg/dl)	Albuminemie	0,06	0,30	inversă
TGL (mg/dl)	PP	0,008	0,35	inversă
TAS( mmHg )	Fosfatemie	0,06	0,27	directă
TAS( mmHg )	CaXP	0,05	0,28	directă
PP( mmHg )	Fosfatemie	0,04	0,29	directă
PP( mmHg )	CaXP	0,03	0,30	directă

**Tabel 12. Evaluare comparativă între indicatorii factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu BCR, raportat la prezența DZ**

Indicator factor de risc	Lot D1 n=17	Lot D2 n=38	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,5 $\pm$ 7,2	24,6 $\pm$ 7,4	<b>0,002</b>
PST(mm)	5,6 $\pm$ 1,8	4,2 $\pm$ 1,7	<b>0,02</b>
Fosfor (mg/dl)	3,6 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 1,2	<b>0,02</b>
CaXP (mg/dl)	30,7 $\pm$ 10,5	38,3 $\pm$ 9,3	<b>0,01</b>
iPTH (pg/ml)	88,6 $\pm$ 43,6,3	200,5 $\pm$ 192,8	<b>0,01</b>
RFG estimat (ml/min)	33,5 $\pm$ 10,3	28,9 $\pm$ 18,9	<b>0,2</b>

**Tabelul 13. Corelații între indicatorii factorilor de risc cardiovascular și indicatorii ecocardiografici la pacienții cu IRC în stadii predialitice**

Factor de risc	Parametru ecografic	p	R	Tip corelație
TAS	E/Ea1.	<b>0,03</b>	0,47	direct
PP	E/Ea2	<b>0,002</b>	0,64	direct
PP	FE	<b>0,05</b>	0,45	invers
TAD	SIV	<b>0,06</b>	0,45	direct
IMC	MVS	<b>0,05</b>	0,42	direct
PP	MVS	<b>0,004</b>	0,60	direct

**Discuții: Prevalența factorilor de risc cardiovascular s-a modificat pe măsura evoluției IRC:** a fost în creștere pentru factorii de risc cardiovascular netradiționali: anemie, hiperfosfatemie, creșterea produsului fosfo-calcic, hiperparatiroidism, acidoză metabolică, hipoalbuminemia, creșterea CRP și în scădere pentru factorii de risc cardiovascular tradiționali: DZ, obezitate, fumat ( excepție HTA). Prevalența bolilor cardiovasculare, la pacienții evaluați, a fost asemănătoare în toate stadiile IRC (50-60%). Frecvența utilizării medicației cardioprotectoare la acești pacienți ( în special IECA și statine) a fost redusă.. **S-au identificat, la pacienții cu IRC evaluați, interacțiuni ( corelații și asocieri ) între factorii de risc cardiovascular, asemănătoare cu cele descrise la pacienții dializați cronic, cu efect de agravare sau de atenuare a factorului de risc:**valorile TA au fost augmentate de hiperfosfatemie, creșterea produsul fosfo-calcic, dislipidemie, rezultate concordante cu datele din literatură și care explică încă din etape predialitice riscul cardiovascular crescut al pacienților cu IRC (17,18). CRP crescut a favorizat la pacienții cu BCR în stadii predialitice hipoalbuminemia asemănător cu datele altor studii, interacțiune care are ca și consecință malnutriția protein-calorică (19,20). Asocierile între indicatorii nutriționali au sugerat aceeași malnutriție proteo-calorica. DZ s-a asociat cu creșterea IMC, creșterea pliului subcutanat tricipital ( relații diferite comparativ cu cele observate la pacienții dializați cronic ) și cu valori mai reduse ale fosfatemiei, produsului fosfo-calcic și iPTH, comparativ cu pacienții nediabetici, ( relații asemănătoare cu cele observate la pacienții dializați cronic). Vârsta înaintată s-a asociat cu reducerea iPTH, hipertrigliceridemie, creșterea LDL colesterolului. *Scăderea ratei filtrării glomerulare s-a asociat cu agravarea: anemiei, acidozei metabolice, hipoalbuminemiei, hipertrigliceridemiei și cu reducerea valorilor indicatorilor antropometrici (care au sugerat malnutriția), prin urmare cu augmentarea factorilor de risc cardiovascular netradiționali. In ceea ce privește modificările ecocardiografice,* HVS a fost cea mai frecventă modificare identificată la pacienții cu IRC în stadii predialitice. Disfuncția diastolică și calcificările valvulare au fost mai frecvent remarcate decât în alte cercetări (21,22), dar fără a se identifica o asociere directă între factorii de risc cardiovascular și aceste calcificări cum s-a subliniat în alte studii (18).Valorile TA s-au corelat cu disfuncția sistolică ( FE ), disfuncția diastolică și HVS.

# CONCLUZII GENERALE SI CONTRIBUȚII PERSONALE

## CONCLUZII GENERALE

### **1. Riscul cardiovascular al pacienților cu IRC este mult augmentat datorită:**

a. prevalenței mari a factorilor de risc netradiționali; Prevalența factorilor de risc cardiovascular evaluați s-a modificat cu progresia IRC: a crescut în cazul factorilor de risc cardiovascular netradiționali (anemie, hiperfosfatemie, creșterea produsului fosfo-calcic, hiperparatiroidismul, acidoză metabolică, hipoalbuminemia, CRP crescut ) și a scăzut pentru factorii de risc cardiovascular tradiționali (DZ, obezitate, fumat, excepție HTA).

b. Interacțiunilor între factorii de risc cardiovascular, care au avut ca și consecințe modificarea comportamentului acestor factori comparativ cu populația generală

1. agravarea unor factori de risc cardiovascular: a HTA sub acțiunea metabolismului mineral și valorilor crescute ale sCD40L, agravarea procesului inflamator (sCD40L crescut ) prin reducerea capacității antioxidante.

2. reducerea impactului unor factori de risc asupra morbidității cardiovasculare și a mortalității generale: malnutriția a favorizat reducerea impactului hiperparatiroidismului secundar, diabetului zaharat, dislipidemiei.

3. efecte inverse ale unor factori de risc asupra morbidității cardiovasculare și mortalității generale, comparativ cu populația generală ( în populație hemodializată obeză s-a înregistrat un număr mai redus de decese comparativ cu populația hemodializată normoponderală )

c. Particularităților factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu IRC studiați: valorile iPTH au fost condiționate atât de parametrii metabolismului mineral cât și de nivelul albuminei serice, s-a identificat malnutriția proteo-energetică, în toate stadiile insuficienței renale cronice, enzimele antioxidante ( SOD și ceruloplasmina) s-au corelat invers cu markerul inflamației și activării endoteliale sCD40 L ( la pacienții cu boli cardiovasculare ) în timp ce CRP a corelat direct cu sCD40 L la aceiași pacienți. Aceste rezultate au sugerat relația între capacitatea antioxidantă redusă, prezența procesului inflamator și agravarea disfuncției endoteliale. Durata tratamentului prin dializă s-a corelat direct cu TA sistolică, PP, iPTH, produsul fosfo-calcic, în timp ce doza săptămânală de hemodializă s-a corelat cu capacitatea antioxidantă.

Valoarea semnificativ mai mare a SOD la pacienții hemodializați cronic decedați comparativ cu pacienții hemodializați cronic supraviețuitorii ( fapt neevidențiat în alte studii), impune necesitatea evaluării SOD în contextul tuturor factorilor implicați în determinismul acesteia.

### **2. Creșterea riscului cardiovascular la pacienții cu IRC a avut ca și consecință, influențarea supraviețuirii, mortalității generale și morbidității cardiovasculare:**

a. Fumatul, creșterea produsului fosfocalcic, hiperfosfatemia și hipoalbuminemia, dintre factorii de risc cardiovascular evaluați, au avut un impact semnificativ asupra supraviețuirii pacienților hemodializați cronic.

b. Riscul relativ de deces a fost semnificativ mai mare la pacienții hemodializați cu vârsta înaintată, creatinina serică redusă, hipoalbuminemie, hiperfosfatemie și la subponderali . Numărul de decese a fost triplu la pacienții hemodializați cu diabet zaharat și de trei ori mai redus la pacienții obezi hemodializați comparativ cu non-obezi.

c.HTA, hiperfosfatemia, creșterea produsului fosfocalcic, reducerea creatininei serice, creșterea malondialdehidei forma legată, au avut valori crescute la pacienții hemodializați cronic cu boli cardiovasculare.

### **3.Evaluarea medicației cu influență cardiovasculară la pacienții cu IRC a demonstrat:**

a. Utilizarea tratamentului cu IECA și betablocante la pacienții cu IRC, s-a redus odată cu progresia IRC. Riscul cardiovascular, frecvența evenimentelor cardiovasculare și a deceselor nu a fost semnificativ modificată de tratamentul asociat betablocante IECA comparativ cu monoterapia cu betablocante. Aceste rezultate au sugerat necesitatea evaluării unor noi clase terapeutice pe loturi mai mari de pacienți dializați cronic.

a. Reducerea valorilor colesterolului total și LDL-colesterolului sub tratamentul cu “Sevelamer hidroclorid”, a confirmat efectul pleiotrop al acestuia asupra riscului cardiovascular la pacienții hemodializați cronic. *Reducerea valorilor HDL-col. sub acest tratament nu a fost observată în alte studii.* Markerii stresului oxidativ, ai inflamației și disfuncției endoteliale nu au fost modificați de tratamentul cu sevelamer hidroclorid.

**CONTRIBUȚII PERSONALE:** Cercetarea realizată contribuie la studiul riscului cardiovascular al pacienților cu IRC, prin abordarea mai multor aspecte. S-au remarcat *particularități ale prevalenței* factorilor de risc cardiovascular: prevalențele crescute ale HTA la pacienții dializați cronic peritoneal, ale markerilor pro-oxidanți la pacienții hemodializați cronic, ale dislipidemiei la toți pacienții dializați cronic ( dar impact redus al valorilor acestora asupra supraviețuirii). S-au identificat interacțiuni între factorii de risc cardiovascular prin care s-a încercat demonstrarea *existenței unui fenomen important de modificare a riscului cardiovascular la pacienții cu IRC* determinat de relațiile între factorii de risc cardiovascular cu efecte de agravare a factorilor de risc, atenuare sau inversare a impactului factorilor de risc, asupra morbi-mortalității. Astfel studiul realizat prin numeroasele tipuri de interacțiuni identificate, a permis afirmația *:riscul cardiovascular al pacienților cu IRC este mult augmentat comparativ cu populația generală datorită prezenței pe lângă factorii de risc cardiovascular tradiționali, a factorilor de risc cardiovascular netradiționali și a interacțiunilor complexe între acești factori de risc.* Cercetarea realizată *aduce contribuții importante* la studiul radicalilor liberi și a unor indicatori ai inflamației, la pacienții hemodializați cronic, cu efect pe riscul cardiovascular ( a evidențiat relațiile enzimelor antioxidante cu indicatorii nutriționali și vârsta, relațiile SOD cu indicatorii inflamației și disfuncției endoteliale-ligandul solubil CD40, variația particulară a valorii SOD la pacienții nesupraviețuitori ), a identificat asocieri între valorile iPTH și albumina serică la pacienții hemodializați cronic. Pe de altă parte *intervenția farmacologică actuală asupra riscului cardiovascular la pacienții cu IRC s-a dovedit a fi insuficientă.* Nu s-au identificat beneficii clare ale tratamentului cu IECA, asupra mortalității generale, riscului și bolilor cardiovasculare, la pacienții cu IRC. Eșantionul de pacienți incluși în studiu a fost însă numeric redus. *Aceste rezultate subliniază:* importanța practică a monitorizării individuale a riscului cardiovascular global ( întregul complex al factorilor de risc) la pacienții cu IRC și necesitatea unor tratamente individualizate, cu acțiune asupra complexului de parametri care impun o anumită variație factorului de risc Totodată aceste rezultate pot fi *punct*

de plecare pentru cercetări ulterioare asupra medicației cu acțiune cardiovasculară, pe eșantioane mai mari și impun studiul unor noi clase terapeutice cu acțiune asupra riscului cardiovascular al pacienților cu IRC.

## REFERINȚE SELECTIVE

1. Udayaraj UP, Steenkamp R, Caskey FJ, et al, Blood pressure and mortality risk on peritoneal dialysis, *Am J Kidney disease*, 2009, 53:70-78
2. Covic A, Gusbeth Tatomir P, Cardiomiopatia uremica la pacienții tratați prin dializa peritoneala, *Nefrologia*, 2004;9:57-60
3. Staessen JA, Wang j, Bianchi G, Essential Hypertension, *Lancet*, 2003, 10:1629-1648
4. Kalantar-Zadeh K, Causes and consequences of the reverse epidemiology of body mass index în dialysis patients, *J Ren Nutr*, 2005, 15(1):142-147
5. KoPP le JD, The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology în persons with advanced chronic kidney failure, *Am J Clin Nutr*, 2005, 81(6):1257-66.
6. Drechsler C, Krane V, Wanner C; for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. The association between parathyroid hormone and mortality în dialysis patients is modified by wasting, *Nephrol Dial Transplant*, 2009;27: 23-37
7. Lin JL, Hsu KH, Huang YL, et al, Blood lead levels, malnutrition, inflammation, and mortality în patients with diabetes treated by long-term hemodialysis, *Am J Kidney Dis*, 2008 ; 51:107-15
8. Rusu CC, Moldovan D, Parvu L, Gherman Caprioara M, The calcium phosphorus product is a better indicator for survival than immunoreactive parathormone în chronic hemodialysis patients with renal failure. Possible role of serum albumin level, *Acta Endocrinologica*, 2009; 3: 349-358
9. Prasad N, Kumar S, Kapoor A, Carotid intimal thickness and flow-mediated dilatation în diabetic and nondiabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients, *Peritoneal Dial Int*, 2009, 29 S2:S96-S101
10. So-Lim PS, KWu Ming Y et all, Elevated circulating levels of soluble CD-40 ligand în haemodialysis patients with symptomatic coronary heart disease, *Nephrology*, 2008 13(8):677:683
11. Foley RN, Culleton BF, Parfrey PS, Murray DC, et al, Barre PE, Cardiac disease în diabetic end-stage renal disease, *Diabetologia*, 1997; 40(11):1307-12
12. Miller LM, Hopman WM, Pilkey RM, Cardioprotective medication use în hemodialysis patients, *Can J Cardiol*, 2006; 22:755-760
13. Munzel T, Keaney F, Are ACE inhibitors a “magic bullet” against oxidative stress? *Circulation*, 2001;104:1571-1574
14. Nikolov IG, Joki N, Maizel J, Lacour B, Drüeke TB, Massy ZA, Pleiotropic effects of the non-calcium phosphate binder sevelamer, *Kidney Int*, 2006;105:S16-23.
15. Peres AT, Dalboni MA, Cendoroglo M, et al, Effect of phosphate binders on oxidative stress and inflammation markers în hemodialysis patients, *Hemodial Int* , 2009 ;3:271-277
16. Faulkner M, Mears AJ, Can selective beta blockers be prescribed safely for hemodialysis patients? a prospective review, *Hospital Pharmacy*, 2004,39:144-148
17. Blacher J, Guerin A, Pannier B, et all, Arterial calcifications arterial stiffness, and cardiovascular risk în end stage renal disease, *Hypertension*, 2001; 38:938-942
18. Ayus JC, Valderrabano F, Lorenzo V, Luno J, Effects of erythropoietin om left ventricular hypertrophy în adults with severe chronic renal failure and hemoglobin<10g/dl, *Kidney Int* , 2005, 68 (2);788-795
19. Kovesdy CP, George SM, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation în moderate and advanced chronic kidney disease, *Am J Clin Nutr.*, 2009;90:407-414
20. Shah N R, Dumler F, Hypoalbuminemia –A marker of cardiovascular disease în patients with Chronic Kidney Disease Stages II-IV, *Int J Med Sci*, 2008, 3:366-370
21. Leskinen Y, PaanaT, Saha H, Kilpinen H, Airaksinen J, Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis în chronic kidney disease, *Clin Nefrol*, 2009, 4:429-438
22. Gagliardi GM, Rossi S, Manes MT, Gerace G, Martire V, Caruso F, Vocaturo G, De Napoli N Impact of left ventricular patterns and diastolic dysfunction on hemodialysis patients, *G Ital Nefrol*, 2004;1:45-50



# CURRICULUM VITAE

## DATE PERSONALE

1. Nume: Rusu
2. Prenume :Crina-Claudia
3. Data și locul nașterii: 6 martie 1970, Loc. Iara, Jud. Cluj,
4. Domiciliul:Strada Donath, Nr.2, Bl.Turn II, Ap.18, Cluj-Napoca
5. Stare civilă-căsătorită
6. Nationalitate: română
7. Email:ccrinapopa@yahoo.com

## STUDII

- gimnaziale: 1980-1984, Școala Generală Iara, Jud. Cluj
- liceale: 1984-1988, Liceul de Științe ale Naturii ,Cluj
- superioare: 1988-1994, Facultatea:Medicină, U.M.F Cluj

## ACTIVITATE PROFESIONALĂ

- medic rezident pneumoftiziologie, UMF Cluj Sp. Cl. Pneumoftiziologie:1995-1996
- medic rezident nefrologie, preparator nefrologie, UMF Cluj Cl. Nefrologie, Cluj, 1996-2000
- medic specialist nefrolog, asistent universitar, UMF Cluj Cl. Nefrologie, Cluj, 2000-2005
- medic primar nefrolog din 2005, Cl. Nefrologie, Sp. Clinic Jud. Cluj
- medic rezident medicină internă:2006-2009, Sp. Clinic Jud. Cluj
- medic specialist medicină internă din 2009
- doctoarnă fără frecvență , UMF Cluj, Catedra Nefrologie :2003-2009

## Schimburi de experiență, stagii în străinătate

- nefrolog: CHU L'Hopital Sud, Amiens Franta, 01.11.2001-30.10.2002
- Stagiul de perfecționare în procedurile de purificare a sângelui, 23-27.08.1999, Liubliana, Slovenia

## Pregătire postuniversitară :

- Seminarul Internațional de Nefrologie Dializa și Transplant, 24-25 aprilie, 1998, Cluj-Napoca
- Trainig de utilizare a masinilor de dializa acuta ,3-5 noiembrie 1998, Iasi
- Stagiul de perfecționare în dializa peritoneala 21-24.09.1999, Institutul de Diabet și boli Nutritie, Bucuresti
- Cursul educational de Nefrologie, sub auspiciile SRN, 30 oct. 1999, Bucuresti
- al șaptelea Curs internațional de Dializa Peritoneala : 23-26 mai 2000, Vicenta, Italia
- a III-a Conferința De Nefrologie din Moldova, sub egida SRN, 23-24 iunie.2000, Durau
- al XXVIII Seminar de Uro-Nefrologie, 10-11.01.2001, Paris, Franta
- al 10 th Curs de nefrologie sub auspiciile ISN, ERA-EDTA and EKRA , 28.08-2.09.2003, Budapesta Ungaria
- al 4 th Postgraduate training Curs de Nefrologie, sub auspiciile ISN, ERA-EDTA 17-21.04.2004, Praga, Cehia
- Curs precongres la al 7-lea Congres European de Dializa Peritoneala, octombrie 2005, Praga, Cehia
- Curs precongres la al XXXVIII ERA-EDTA Congres , iunie 2001, Viena, Austria
- Curs precongres la al XLI ERA-EDTA Congres, mai 2004, Lisabona, Portugalia
- Curs precongres la al XLIV ERA-EDTA Congres, iunie 2007, Barcelona, Spania
- Simpozionul precongres” Anemia în IRC în predializa”oct. 2007, Poiana-Brasov
- Curs precongres la Cogresul Mondial de Nefrologie, mai 2009, Milano, Italia

**Lucrare de licență-** Implicațiile lui Helicobacter Pylori în patogeniza bolilor stomacului rezecat (1994) Prof. Dr. Anton Draghici

### **Lista lucrărilor științifice publicate în estenso ca prim autor sau co-autor:**

1. **C.C. Rusu**, D. Moldovan, A. Valea, L. Parvu, I. Kacso, C. Bondor, I.M. Patiu, M. Gherman Caprioara, The calcium phosphorus product is a better indicator for survival than immunoreactive parathormone in chronic hemodialysis patients with renal failure. Possible role of serum albumin level, *Acta Endocrinologica*, 2009, (3):349-358
2. **Crina Claudia Rusu**, Anca Cristea, Delia Zalutchi, Doina Daicoviciu, I. Marcus, Adriana Muresan, I.M. Patiu, Adriana Muresan, Mirela Gherman Caprioara, Stresul oxidativ, riscul cardiovascular și mortalitatea la pacienții hemodializati cronic, *Rev. Rom. Med. Vet.*, 2009, (3):20-30
3. **Crina Rusu**, Simona Racasan, Diana Moldovan, Mirela Gherman Caprioara, Markerii ai malnutritiei și inflamației-factori de risc cardiovascular la pacienții cu insuficiență renală cronică tratați prin dializă, *Fiziologia*, 2005, vol.15, nr.3 (47):29-32
4. **Crina Claudia Rusu**, Florin Anton, Ioan Mihai Pațiu, Mirela Gherman Caprioara, Efectele tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și betablocați, asupra riscului cardiovascular la pacienții hemodializati cronic-experiența unui centru de dializa, *Clujul Medical*, 2010, (1), 146-151
5. A. Fournier R. Oprisiu, **C. Popa**, C Presne, Conceptual history of renal bone disease. Discoveries and plans-from clinico-pathological diagnosis and balance studies to calcimimetics, *Nieren-und Hochdruckkrankheiten*, Jahrgang 2004, (33): S 26-39
6. R. Oprisiu, **C. Popa**, M. Benyahya, A. Fournier, Pathologie osseuse et insuffisance renale. Actualites sur les explorations biologiques, *Immuno-analyse and Biologie specialisee*, 2003, (18) :67-74
7. D. Moldovan, **C. Rusu**, I.M. Patiu, S. Racasan, C. Bondor, Mirela Gherman Caprioara, Could the serum parathormone be a predictive marker for peripheral vascular calcification in chronic dialysis patients? *Acta Endocrinologica*, 2010, (1):43-55

### **Lista lucrărilor științifice comunicate sau publicate în volum de rezumate în străinătate**

1. **Crina Rusu**, A. Rusu, I. Parvu, Mirela Gherman Caprioara Hypertension as cardiovascular risk factor in patients with end stage renal disease (ESRD) treated by dialysis, Sesiunea Poster - Novi Sad, XVIII Danube Symposium Of Nephrology in conjunction with first Congress of Nephrology Association of Serbia and Montenegro 26-30.09.2006
2. **Crina Rusu**, Diana Moldovan, Bogdan Ghigolea, Remus Orasan, Ioan Mihai Patiu, Mineral metabolism, Cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients: a single center prospective cohort study, Sesiunea Poster, la Congresul Mondial de Nefrologie, 2009, Milano, Italia
3. **Crina Claudia Rusu**, Remus Orasan, Cosmina Bondor, Ioan Mihai Patiu, S. Racasan, Dan Vladutiu, Mirela Gherman Caprioara, Nutrition and mortality Risk in Chronically Hemodialyzed Patients, Experience of a single Transylvanian Center, Sesiunea Poster la al 9-lea Congres Balcanic de Nefrologie, Dializa, Transplant și Organe Artificiale, octombrie 2009, Antalia, Turcia

### **Lista lucrărilor științifice comunicate sau publicate în volum de rezumate în țară**

1. **Crina Popa**, Mirela Gherman Caprioara, Stresul oxidativ în insuficiența renală cronică, Comunicare orală, Zilele U.M.F. Cluj, 2004

2. **Crina Popa** , Liliana Parvu, Mirela Gherman Caprioară, Aspecte ale inflamatiei asociate tratamentului cu dializa peritoneala continua ambulatorie, Sesiunea Poster, Zilele U.M.F. Cluj, 2004

3. **Crina Rusu**, Diana Moldovan, Mirela Gherman Caprioară , Indicatori ai malnutriției la pacienții vârstnici cu insuficiența renală cronică terminală tratați prin hemodializă, Comunicare orală Conferința Națională de Geriatrie, Cluj, 2005.

4. **Crina Rusu**, Diana Moldovan, Mirela Gherman Caprioară, Indicatori ai starii de nutritie la pacienții cu IRC severa tratați prin dializa, Comunicare orală ,Congres Național de Nefrologie, Craiova 2005

5. **Crina Rusu**, D. Zalutchi, Mirela Gherman Caprioară, Stresul oxidativ, factor de risc cardiovascular la pacienții dializați, Comunicare orală, Congresul Național de Nefrologie, Poiana Brașov, 4-7 oct.2007

6. **C.C. Rusu**, D. Moldovan, A. Lenghel, L. Parvu, IM Pațiu, M. Gherman Caprioară, Metabolismul fosfo-calcic și riscul cardiovascular la pacienții hemodializați cronic: experiența unui Centru de Dializă, Comunicare orală la al VI-lea Congres Național de Nefrologie, octombrie 2009, Sinaia

**Coordonator științific lucrări de licență:**

-pentru absolvenții Facultății de Medicină: peste 20

-pentru absolvenții Facultății de Asistenți Medicali Licențiați: peste 10

**Membru al asociațiilor profesionale:**

-Membră în Societatea Română de Nefrologie Dializă și Transplant,

-Membră în Societatea Europeană de Nefrologie, Dializa și Transplant

**Limbi străine cunoscute:** franceza, engleza

**“IULIU HAȚIEGANU”  
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
CLUJ-NAPOCA**

**PhD THESIS**

**CARDIOVASCULAR RISK FACTORS  
IN CHRONIC RENAL FAILURE**

**Abstract**

**PhD candidate  
CRINA-CLAUDIA RUSU**

**Scientific Director  
Prof. Dr. MIRELA GHERMAN CĂPRIOARĂ**

**Cluj-Napoca, 2010**

# CONTENTS

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
<b>2. CURRENT STAGE OF KNOWLEDGE.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure.....</b>	<b>10</b>
2.1.1. Arterial hypertension.....	12
2.1.2. Dyslipidemia.....	15
2.1.3. Diabetes mellitus.....	19
2.1.4. Obesity.....	20
2.1.5. Smoking.....	22
2.1.6. Male sex, advanced age.....	23
2.1.7. Mineral metabolism disturbances.....	24
2.1.8. Malnutrition.....	27
2.1.9. Inflammation.....	30
2.1.10. Oxidative stress.....	33
<b>2.2. Therapeutic means used for the passivization of atherosclerotic plaque and the influence of cardiovascular risk in patients with CRF.....</b>	<b>36</b>
<b>3. PERSONAL RESEARCHES.....</b>	<b>38</b>
<b>3.1. Traditional and non-traditional cardiovascular risk factors in dialysis patients with severe CRF.....</b>	<b>38</b>
3.1.1. General objectives.....	39
3.1.2. Patients and study methods.....	40
3.1.3. Arterial hypertension and cardiovascular risk in chronic dialysis patients.....	44
3.1.4. Dyslipidemia and cardiovascular risk in chronic dialysis patients.....	60
3.1.5. Diabetes mellitus and cardiovascular risk in chronic dialysis patients.....	70
3.1.6. Obesity and cardiovascular risk in chronic dialysis patients.....	76
3.1.7. Smoking and cardiovascular risk in chronic dialysis patients.....	83
3.1.8. Male sex, advanced age and cardiovascular risk in chronic dialysis patients.....	89
3.1.9. Mineral metabolism changes and cardiovascular risk in chronic dialysis patients.....	98
3.1.10. Malnutrition and cardiovascular risk in chronic dialysis patients.....	114
3.1.11. Oxidative stress and cardiovascular risk in chronic dialysis patients.....	130
3.1.12. Indicators of inflammation and cardiovascular risk in chronic dialysis patients.....	143
3.1.13. Conclusions of study 1.....	156
<b>3.2. Therapeutic means used for the passivization of atherosclerotic plaque and the influence of cardiovascular risk in dialysis patients with severe CRF.....</b>	<b>157</b>
<b>3.3. Traditional and non-traditional cardiovascular risk factors in pre-dialysis patients with CRF.....</b>	<b>165</b>
<b>3.4. General conclusions and personal contributions</b>	
3.4.1. General conclusions.....	190
3.4.2. Personal contributions.....	192
<b>4. SELECTIVE REFERENCES.....</b>	<b>193</b>

**Key words:** cardiovascular risk factors, chronic renal failure, cardiovascular morbidity, mortality, prophylaxis, treatment

**Background:** Current medical data reveal an undeniable fact: the survival of patients with chronic renal failure (CRF) is marked by cardiovascular pathology, due to the association of traditional cardiovascular risk factors and (non-traditional) CRF-specific risk factors. Thus, the study of cardiovascular risk in CRF has become a priority. Although many (mostly observational) studies have been performed on cardiovascular risk in CRF and its influencing, *there are no trials assessing the risk and evidencing the effective therapeutic resources. The*

*medication considered to be cardioprotective for the general population, which induces the passivization of atherosclerotic plaque (ACEI, antiaggregants, beta-blockers, angiotensin II receptor antagonists) is insufficiently used in CRF and has not completely proved its beneficial effects. The treatment used for various disorders in CRF has also been found to have pleiotropic effects on cardiovascular risk, which remains to be confirmed. Non-traditional cardiovascular risk factors in CRF are still being debated. New aspects concerning the markers of oxidative stress and inflammation are evaluated from the point of view of cardiovascular risk and their relationship with endothelial dysfunction markers. The relationships of sCD40 L with ceruloplasmin, SOD and CRP in chronic hemodialysis patients with cardiovascular pathology have been insufficiently studied.*

***AIM: To assess cardiovascular risk in patients with CRF, from the point of view of the conditions that determine its increase, of the impact of various risk factors on survival and cardiovascular morbidity, of the effects of medication with known cardiovascular action.***

**Objectives:**

- to establish the prevalence of traditional cardiovascular risk factors (AHT, dyslipidemia, diabetes mellitus, smoking, advanced age, male sex) and non-traditional risk factors (mineral metabolism disorders, malnutrition, inflammation, oxidative stress) in patients with CRF;
- to evaluate the interactions between the above mentioned cardiovascular risk factors and the study of the behaviour of cardiovascular risk factors in CRF, compared with the the general population;
- to evaluate the relationships between cardiovascular risk factors and the parameters associated with dialysis (dialysis weekly dose, duration of dialysis treatment-time on dialysis);
- to determine the impact of the above mentioned cardiovascular risk factors on mortality, general survival and cardiovascular events in chronic hemodialysis patients;
- to establish the relationships of cardiovascular risk factors with echocardiographic changes in patients with CRF in pre-dialysis stages;
- to identify the frequency of the use of cardioprotective medication and medication with an influence on cardiovascular risk (particularly angiotensin converting enzyme inhibitors and beta-blockers) and its effects on cardiovascular risk;
- to study the pleiotropic effects of sevelamer (phosphate chelator) on some cardiovascular risk factors in dialysis patients (dyslipidemia, inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress).

**The thesis includes 3 clinical studies:** the first study was addressed to the evaluation of cardiovascular risk in chronic dialysis patients, the second study assessing the medication with a known influence on cardiovascular risk in chronic dialysis patients, and the third study analyzing cardiovascular risk in pre-dialysis CRF stages.

## **Study 1: Traditional and non-traditional cardiovascular risk factors in dialysis patients with severe CRF**

**AIM:** *To assess cardiovascular risk in chronic dialysis patients, from the point of view of the conditions that cause its increase and of the impact of various risk factors on survival and cardiovascular morbidity*

**Objectives:**

- 1. To establish the prevalence of some traditional cardiovascular risk factors (arterial hypertension, lipid disturbances, diabetes mellitus, smoking, advanced age, male sex) and non-traditional risk factors (mineral metabolism disturbances, malnutrition, inflammation, oxidative stress) in patients treated by chronic hemodialysis and patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis.*
- 2. To determine the relationships between the mentioned cardiovascular risk factors and the associations of these factors with the parameters of dialysis (dialysis dose, duration of dialysis treatment).*
- 3. To determine the impact of traditional and non-traditional risk factors on survival and cardiovascular pathology in chronic hemodialysis patients.*

**Patients and method:** A longitudinal observational study was performed using the data of dialysis patients with severe CRF from the Nefromed Dialysis Center Cluj and the following groups were formed: group A – chronic hemodialysis patients (n=116); Group B – chronic peritoneal dialysis patients (n=33); group C – control group, subjects without chronic kidney disease (n=35). Subgroups were formed depending on: *2-year survival*, presence of *cardiovascular history and events*, sex, age, smoking, presence hypertension, presence of diabetes mellitus, BMI.

**Inclusion criteria:** CRF treated by dialysis for at least 6 months;

**Exclusion criteria:** acute infections; neoplasia; patients transferred, transplanted over the following 2 years.

For the **statistical processing** of the results obtained, the mean values and standard deviations ( $\pm S$ ) were determined. The quantitative variables were expressed as frequency and percentage. The continuous variables were compared using the Student t, Mann Whitney, Anova and Kruskal Wallis tests, and the qualitative variables using the Chi Square and Fisher Exact tests. The impact of cardiovascular risk factors on mortality and survival was assessed by the determination of the relative death risk and survival curves (the Kaplan-Meier method followed by the log rank test).  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results: Table1. The prevalence of cardiovascular risk factors in chronic dialysis patients showed:**

Parameter	The Prevalence in the group of hemodialysis patients (n=116)	The Prevalence in the group of peritoneal dialysis patients (n=33)
Arterial hypertension(%)	48	87
Diabetes mellitus (%)	8.5	30.3
Smoking (%)	44	46.5
Male sex (%)	61.2	75
Age >60 years (%)	37.1	27.3
BMI>30 kg/m <sup>2</sup> (%)	13.39	19.35
BMI<18 kg/m <sup>2</sup> (%)	5.8	0
HDL-cholesterol <40 mg/dl (%)	47.2	41.7
Triglyceridemia>180 mg/dl (%)	30	25
LDL-cholesterol>100 mg/dl (%)	22.6	42.3
Cholesterolemia>200 mg/dl (%)	17.3	46.9
Cholesterolemia<150 mg/dl (%)	44.5	0
Phosphatemia>5.5 mg/dl (%)	58	34.6
CalciumXphosphorus>55mg <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (%)	54.5	53
Hyperparathyroidism (pg/dl)	38.0	29.1
Cholesterolemia<150 mg/dl (%)	42.0	18.2
Albumin<4 g/dl (%)	26.05	27.27
CRP >0,3mg/dl (%)	42.5	53.1
Ferritin>400ng/ml (%)	40.9	26.9
Free MDA (nMol/ml)(%)	83	undetermined
Carbonylated proteins(nmol/mg)(%)	30.6	undetermined

**The most important relationships and associations between cardiovascular risk factors in chronic dialysis patients were:** the association of malnutrition (particularly hypoalbuminemia) with the presence of diabetes mellitus (lower albuminemia in hemodialysis patients(HDP) with diabetes mellitus vs. patients without diabetes mellitus, p=0.07), advanced age (lower creatininemia in HDP aged > 60 years vs. HDP aged < 60 years, p=0.07), hypophosphatemia (P) (direct correlation of albuminemia with P in peritoneal dialysis patients (PDP): p=0.04, R=0.36), the reduction of the CalciumXphosphorus product(CaXP) (direct correlation of albuminemia with the CaXP in PDP, p=0.009 R=0.45), low iPTH values (variation in the same direction of albuminemia and iPTH in the survivors hemodialysis patients groups), reduced antioxidant capacity(AC) (direct correlation of albuminemia with absolute SOD activity p<0.01, R=0.62; direct correlation of BMI with the total AC p<0.001 R=0.73)

*-direct correlations between:* P and systolic blood pressure (SBP) (p=0.04 R=0.19 in PD) (p=0.007 R=0.51 in PDP), pulse pressure (PP) with P (p=0.005 R=0.53 in PDP), SBP with the CaXP (p=0.03 R=0.20 in HDP), SBP with cholesterolemia (p=0.03 R=0.29 in hemodialysis patients), tendency to the direct correlation of PP with cholesterolemia in hemodialysis patients (p=0.06 R=0.29). Hypertension was associated with increased LDL-cholesterol values (p=0.04 in PDP) and advanced age (p<0.001 in hemodialysis patient

*-direct correlations of sCD40 L with:* CRP ( p=0.02 R=0.50 in hemodialysis patients with cardiovascular events) (p=0.03 R=0.37 in the total group of hemodialysis patients), SBP (p=0.05 R=0.28 in the total group of hemodialysis patients), and PP ( p=0.03 R=0.3 in the total group of hemodialysis patients);



-reverse correlations of *sCD40 L* in hemodialysis patients with NO ( $p=0.04$   $R=0.49$ , the group with cardiovascular events), with SOD ( $p=0.02$   $R=0.51$  in those with cardiovascular events) ( $p=0.001$   $R=0.64$  in those with cardiovascular history) ( $p=0.007$   $R=0.30$  in the total group of hemodialysis patients), with ceruloplasmin in hemodialysis patients with cardiovascular pathology ( $p=0.03$   $R=0.38$ ).

-direct correlations of the time on hemodialysis with SBP ( $p=0.05$   $R=0.18$ ), with PP ( $p=0.04$   $R=0.19$ ), with the calcium-phosphorus product ( $p=0.05$   $R=0.17$ ), with iPTH ( $p<0.001$   $R=0.37$ ), with absolute SOD activity ( $p=0.03$   $R=0.45$ ). The time on hemodialysis was shorter in patients with diabetes mellitus compared to patients without diabetes mellitus ( $p=0.01$ ). The hemodialysis dose/week was directly correlated with total antioxidant capacity ( $p<0.001$   $R=0.69$ ), with absolute SOD activity ( $p=0.02$   $R=0.44$ ). In hemodialysis patients without cardiovascular events, lower values of SBP ( $p=0.05$ ), pre-dialysis creatinemia ( $p=0.08$ ), calcium-phosphorus product ( $p=0.03$ ), phosphatemia ( $p=0.08$  tendency) were found.

**Table 2. The relative death risk in hemodialysis patients for some cardiovascular risk factors:**

Parameter	Relative risk (RR)	p	95% confidence interval
Serum phosphorus>5.5mg/dl	2.1	0.08	( 0.86-5.14)
CaxP>55mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	2.2	0.04	(0.89-4.83)
Age>60 years	2.9	0.0008	(1.54-5.79)
Presence of diabetes mellitus	3.2	0.04	( 1.7-5.2 )
Albuminemia<4g/dl	3.2	0.0005	(1.64-6.27)
Creatininemia<10mg/dl	1.9	0.05	(0.98-3.85)

- The number of deaths in obese hemodialysis patients was 3 times lower than in non-obese patients

-Evaluation of the impact of the analyzed cardiovascular risk factors on survival( Kaplan Meier survival curves)

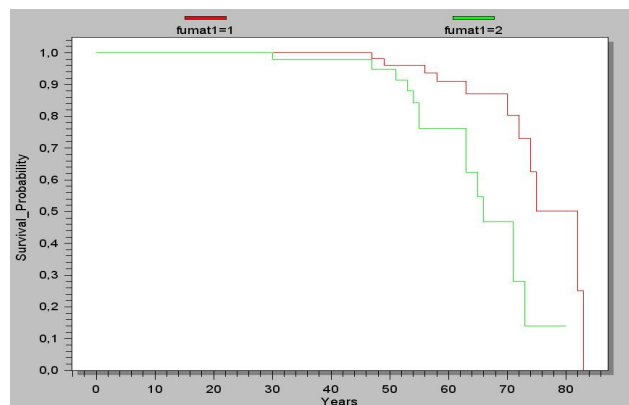


Figure 1: Cumulated survival probability in hemodialysis patients depending on the smoking status ( $p=0.0013$ )

Smoking=1=> non-smoking status  
Smoking=2=>smoking status

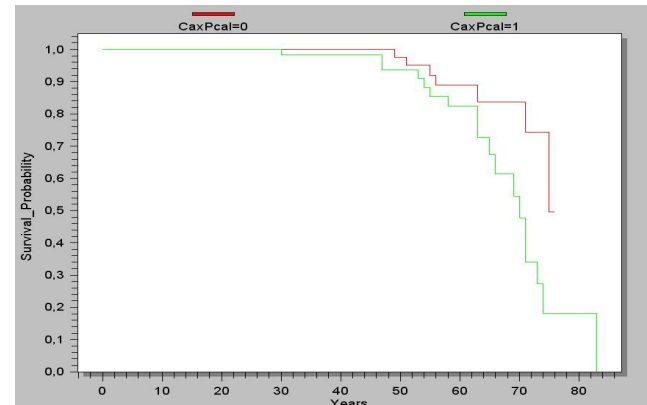


Figure.2. Cumulated survival probability in relation to the CaXP value > 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> ( $p=0.0246$ )

CaxP=0=> CaXP<55mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>  
CaxP=1 => CaXP >55mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>

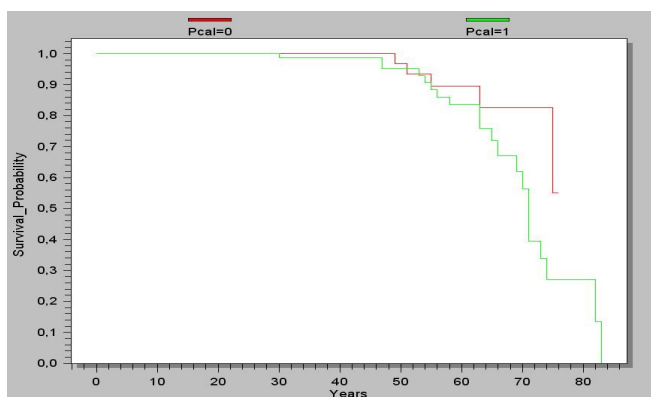


Figure 3. Cumulated survival probability in relation to the phosphorus value of 5.5 mg/dl (p=0.0779)

P=0=> P<5.5mg/dl

P=1=> P>5.5mg/dl

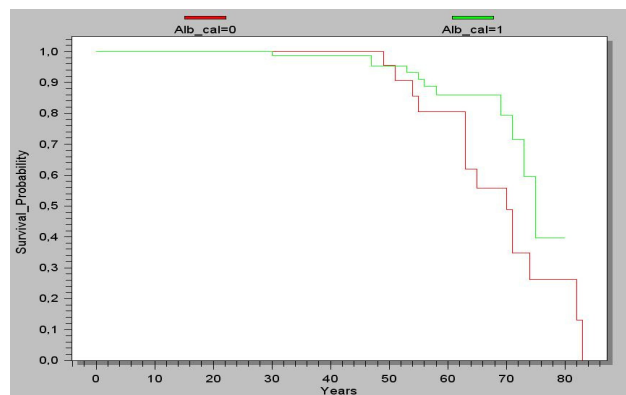


Figure. 4. Cumulated survival probability in relation to albuminemia 4g/dl ( p=0.0889 )

Alb\_cal=1 =>Albuminemia>4g/dl

Alb\_cal=0=> Albuminemia<4g/dl

## Discussion

*The recording of the prevalence of cardiovascular risk factors in dialysis patients, revealed a lower prevalence of obesity and active smoking and a higher prevalence of hypertension, compared to the general population. The comparison between hemodialysis patients and peritoneal dialysis patients demonstrated: a higher prevalence of hypertension, diabetes mellitus, obesity in peritoneal dialysis patients. The other study identified the same prevalence of hypertension in hemodialysis patients but lower in peritoneal dialysis patients. Malnutrition expressed by hypocholesterolemia and a low BMI was identified only in chronic hemodialysis patients. **The most important relationships and associations identified between cardiovascular risk factors in chronic dialysis patients (with effects on the impact of these factors on cardiovascular morbidity and general mortality) are: association of hypoalbuminemia with the presence of diabetes mellitus, advanced age, lower iPTH values, low antioxidant capacity, hypophosphatemia, low calcium-phosphorus product. The influence of malnutrition on other cardiovascular risk factors produced the description of the phenomenon of reverse epidemiology of the cardiovascular risk factors in dialysis patients(4,5). The association between lower iPTH values and lower serum albumin level is an actual issue in international debate (6,7,8). Correlations of hypertension with hyperphosphatemia, increased calcium-phosphorus product, hypercholesterolemia and increased LDL-cholesterol values, advanced age explain the gravity of hypertension in dialysis patients. (9.) Direct correlations of sCD40 L with CRP and sCD40 L, with SBP and PP ; reverse correlations of sCD40 L with NO, show the interactions between inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis which other authors identified too (10). SOD and ceruloplasmin had a reverse correlation in hemodialysis patients with cardiovascular pathology and showed the association between reducing of antioxidant capacity and worse endothelial dysfunction. The association between these markers has not been observed until now as far as we know. **The long duration of dialysis treatment** was directly correlated with increased SBP and DBP values,***

increased calcium-phosphorus product and iPTH, increased SOD. These results reveal the fact that cardiovascular risk increased with increase time on dialysis. Diabetes mellitus was associated with a short duration of dialysis treatment similarly to the other studies (11). **The weekly hemodialysis dose** was directly correlated with antioxidant capacity. This suggest that increasing dialysis dose is improving antioxidant defence. Smoking and increased calcium-phosphorus product had a significant **impact on survival** in our hemodialysis patients. **The relative death risk** was significant for advanced age, the presence of diabetes mellitus, low pre-dialysis serum creatinine values, hypoalbuminemia. The number of deaths in obese hemodialysis patients was 3 times lower than in non-obese patients. These relations between cardiovascular risk factors and survival/mortality at chronic hemodialysis patients demonstrate that traditional cardiovascular risk factors are less important and nontraditional cardiovascular risk factors exert a major impact and explain the particularities of cardiovascular risk in chronic kidney failure patients. **In chronic hemodialysis patients with cardiovascular diseases**, significantly increased values of SBP, phosphatemia, calcium-phosphorus product, bound MDA, as well as a significant reduction of serum creatinine values were found. The correlation between these factors and cardiovascular morbidity demonstrated that they play an important role in cardiovascular pathology in chronic hemodialysis patients.

### **Study 2: Therapeutic means used for the passivization of atherosclerotic plaque and the influence of cardiovascular risk in dialysis patients with severe CRF**

Only a few studies have analyzed the effect of cardioprotective medication on some cardiovascular risk factors and mortality in chronic hemodialysis patients. In addition, there are not enough studies regarding the pleiotropic effects (hypolipemic, antiinflammatory, antioxidant, endothelial dysfunction correction) of sevelamer hydrochloride in dialysis patients. This is the reason why we considered useful to analyze these problems.

#### **Objectives**

1. Evaluation in chronic hemodialysis patients of the frequency of use of ACEI and beta-blocker treatment, of the frequency of deaths and cardiovascular events on ACEI and beta-blocker treatment, and evaluation of potassemia after ACEI and beta-blocker treatment
2. Determination of the relationship of some cardiovascular risk factors (AHT, lipid fractions, CRP, albuminemia) with ACEI and beta-blocker treatment in chronic hemodialysis patients
3. Study of the relationship of some cardiovascular risk factors (BP, lipid fractions, SOD, plasma hydrogen donor capacity, ceruloplasmin, lipid peroxides, carbonylated proteins, CRP, sCD40 L ) with sevelamer hydrochloride treatment in chronic hemodialysis patients

**Patients and method:** An observational study was performed using groups of patients from the Nefromed Dialysis Center Cluj, depending on the presence of associated ACEI and beta-blocker treatment(n=22), beta-blocker monotherapy(n=36), the presence(n=49) or absence(n=67) of sevelamer hydrochloride treatment, survival. Subgroups were formed depending on sex, age (</>50 years), the presence of cardiovascular history and

diabetes mellitus. *Inclusion criteria:* presence of the monitored therapies (ACEI, beta-blockers, sevelamer) for at least 6 months prior to the initiation of the study. *Exclusion criteria:* acute infections, neoplasia. The method described in study 1 was used. For statistical analysis, the method described in study 1 was used.

**Results:** The frequency of use of beta-blocker treatment was 54.7%, of associated beta-blocker and ACEI treatment 20.7%, and of sevelamer hydrochloride 41.8%. The mean value of potassemia was: 5.6mEq/l±0.9 in the group treated with ACEI and beta-blockers vs. 5.7mEq/l±0.7 in the group treated with beta-blockers alone).

**Table 3. Frequency of cardiovascular events and of the number of deaths in the groups treated with ACEI and beta-blockers vs the groups and subgroups treated with beta-blockers alone**

Subgroups	Group	Frequency of CVE (%)	p	Frequency of deaths (%)	p
Total group	A v. B	44.4 v. 45.4	NS	11.1 v. 13.6	NS
Age >50 years	A v. B	46.6 v. 47.8	NS	17.4 v. 20.0	NS
Female sex	A v. B	42.8 v. 55.5	NS	7.1 v. 11.1	NS
Male sex	A v. B	50.0 v 30.8	NS	15.0 v.15.4	NS
Absence of DM	A v. B	45.4 v. 42.1	NS	11.7 v. 9.0	NS
Presence of CVH	A v. B	63.6 v.55.5	NS	20.0 v. 22.2	NS

**Table 4. Cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients in relation to the medication used**

Parameter	Group with ACEI and beta-blockers	Group with beta-blockers	Group with sevelamer	Group without sevelamer
Age (years)	56.4±12.7	57.8±10.9	53.7±11.9	56.5±14.1
Presence of CVH (%)	64.7	40.9	50	44.1
Presence of DM (%)	5.55	13.63	10.2	5.8
BMI ( kg/m <sup>2</sup> )	24.7±4.5	25.4±6.3	24.2±3.8	24.1±5.2
Systolic BP (mmHg)	<b>140.0±17.4*</b>	<b>128.8±21.2</b>	129.8±19.7	131.2±23.8
Diastolic BP (mmHg)	78.4±11.2	83.2±8.6	78.6±10.6	78.1±12.1
PP (mmHg)	50.4±13.2	56.7±11.8	50.7±19.9	53.6±14.4
CRP (mg/l)	0.91±1.2	0.66±0.9	1.4±2.5	1.1±1.5
Serum albumin g/dl	<b>4.01±0.9**</b>	<b>4.13±0.2</b>	4.9±5.3	4.1±0.3
HDL-cholesterol (mg/dl)	46.7±12.7	46.5±15.7	<b>39.2±11.8<sup>^</sup></b>	<b>43.1±13.9</b>
LDL-cholesterol (mg/dl)	78.2±35.4	86.1±35.1	<b>83.2±45.8<sup>##</sup></b>	<b>92.4±40.9</b>
Total cholesterol (mg/dl)	159.4±34.9	166.2±39.1	<b>156.6±45.5<sup>&amp;</sup></b>	<b>171.2±49.0</b>
Triglycerides (mg/dl)	172.3±684.6	167.8±80.2	181.2±98.6	164.3±91.9
Potassemia (mEq/l)	5.6±0.9	5.7±0.7	5.4±0.6	5.6±0.9
Kt/V	1.4±0.2	1.2±0.2	1.3±0.3	1.2±0.4

<sup>^</sup>p=0.03 group without sev. vs group with sev.

<sup>##</sup> p=0.04 group without sev. vs. group with sev

<sup>&</sup>p=0.05 group without sev. vs. group with sev

<sup>\*\*</sup>p=0.08 group with ACEI vs. group without ACEI

<sup>\*</sup>p=0.05 group with ACEI vs. group without ACEI

**Table 5: Cardiovascular risk factors in relation to the type of treatment and age**

Parameter	Subgroup treated with beta-blockers alone (age>50 years)	Subgroup treated with ACEI and beta-blockers (age >50 years)	P
Albumin (g/dl)	3.9±0.2	4.1±0.2	<b>0.05</b>
SBP (mmHg)	142.5±17.6	126.3±21.3	<b>0.02</b>
DBP (mmHg)	85.3±9.3	76.5±9.8	<b>0.01</b>

**Table 6. Values of oxidative stress markers, sCD40 L and CRP in the groups with and without sevelamer**

Parameter	Group with sevelamer (n=35)	Group without sevelamer (n=21)	p
Erythrocyte SOD (U/g Hb)	1611.3±414.5	1510.9±362.0	NS
HD (%)	61.5±16.7	61.2±14.9	NS
Bound MDA (nMol/ml)	2.1±0.4	2.1±0.8	NS
Carbonylated protein (nmol/mg)	1.0±0.2	1.6±2.2	NS
Ceruloplasmin (mg/dl)	26.3±8.6	25.6±9.7	NS
Free MDA (nMol/ml)	2.2±0.7	2.5±3.5	NS
sCD40 L (ng/ml)	17.9±6.1	16.9±4.9	NS
CRP (mg/dl)	0.9±1.1	0.2±0.8	NS

**Discussion**

*The use of ACEI was reduced in studied patients. The frequency of cardiovascular events and deaths were not significantly modified by association ACEI –betablockers vs. isolated treatment with betablockers. The other study obtained the same results which demonstrated only the positive effect of betablockers in survival chronic dialysis patients (between the cardioprotective medications use in general population)(12)*

*Hyperpotassemia in the evaluated patients was not significantly higher or more frequent on associated ACEI-beta-blocker treatment vs beta-blocker treatment. So, this is a supplementary proof that the ACEI is safe in dialysis patients. The ACEI and beta-blocker treatment was associated with significantly lower BP values and significantly higher albuminemia (particularly in elderly patients). We didn't identify the antiinflammator effect of ACEI described in the other studies (13). Sevelamer treatment was associated with significantly lower values of total cholesterol and its fractions (LDL-cholesterol and HDL-cholesterol). The others researches remarked the increased values of HDL-col for the patients treated with sevelamer hydrochlorid. SOD, ceruloplasmin, total antioxidant capacity, lipid peroxides, carbonylated proteins, CRP and sCD40 L were not significantly modified by sevelamer treatment contrary to the other studies results (15,16).*

**Study 3: Traditional and non-traditional cardiovascular risk factors in pre-dialysis patients with CRF**

The severe cardiovascular pathology of the pre-dialysis patient with CKD is caused by cardiovascular risk, which increases along with the progress of the disease. The medication considered to be cardioprotective in the general population is administered in a lower proportion to patients with CKD and it is insufficient, although cardiovascular risk increases with the increase in the degree of renal dysfunction.

***AIM: To evaluate cardiovascular risk in pre-dialysis patients with CRF from the point of view of the conditions that cause its increase and of the impact of various risk factors on echocardiographic changes and also, to evaluate the effects of medication with cardiovascular action.***

***Objectives:***1. Determination of the prevalence of cardiovascular risk factors, of cardiovascular disease history (CVH) and of the frequency of use of cardioprotective medication in pre-dialysis patients with CRF.

2. Evaluation of interactions between cardiovascular risk factors (hypertension, dyslipidemia, hyperphosphatemia, increase in the calcium-phosphorus product, malnutrition, increased CRP, diabetes mellitus,

obesity, smoking, advanced age, metabolic acidosis) and of the associations of cardiovascular risk factors with the degree of renal dysfunction.

### 3. Evaluation of the prevalence of echocardiographic findings in pre-dialysis patients with CRF and of the relationships between echocardiographic changes and cardiovascular risk factors

**Patients and method:** A transversal study was performed using a group of pre-dialysis patients with CRF evaluated at the Clinic of Nephrology and Dialysis, Cluj County Hospital, a control group and a group of pre-dialysis patients with CRF who underwent cardiac ultrasound at the Medical Clinic 1, Cluj County Hospital. Subgroups were also formed depending on the presence of diabetes mellitus, the KDOQI staging of chronic kidney disease. **Inclusion criteria:** all patients with chronic kidney diseases (CKD ) stage  $\geq$ III, evaluated in the clinic in the period May-June 2009(n=55). **Exclusion criteria:** nephrotic syndrome; acute infections or neoplasia. Clinical, biological, echocardiographic data were recorded. For the *statistical interpretation of the results*, the tests described for study 1 were used.

#### **Results :Table 7. Frequency of use of cardioprotective medication in patients with CKD $\geq$ stg II K DOQI**

Treatment	Total group (n=55)	CKD stage V (n=12)	CKD stage IV (n=21)	CKD stage III (n=22)
ACEI (%)	34.5	0	55.5	47.3
AT I receptor antagonists of AT II(%)	3.6	0	14	0
Beta-blockers (%)	45.5	62.5	61	47.3
Calcium channel blockers (%)	25.4	62.5	33.3	15.8
Statins (%)	7.2	0	5.5	15.8
Fibrates (%)	5.4	0	0	15.8

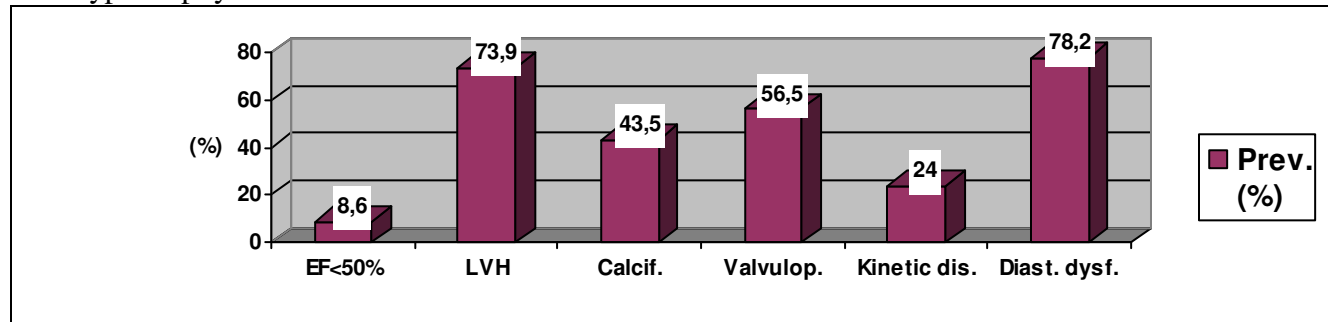
#### **Table 8. Prevalence of the monitored cardiovascular risk factors, presented by CKD stages**

Risk factor	Total group (n=55)	CKD stage III (n=22)	CKD stage IV (n= 21)	CKD group stage V (n=12)
Anemia(%)	35	29	50	70
Hypercalcemia(%)	12.3	19	0	0
Hyperphosphatemia(%)	12.3	0	22.2	37.5
Increased CaxP(%)	0	0	5.5	12.5
Hyperparathyroidism(%)		28.6	55.5	87.5
Hypertension (%)	87.2	100	100	100
Hypoalbuminemia (%)	30	19	27.8	60
Hypercholesterolemia (%)	40	28.6	44	30
Low HDL-cholesterol (%)	18	23.8	5.5	42.8
High LDL-cholesterol (%)	38.1	28	50	40
Hypertriglyceridemia (%)	40	38	44	10
Metabolic acidosis (%)	83.3	57	86.6	100
Hyperuricemia (%)	78.2	86	78	80
High CRP (%)	30.2	19	22.2	50
BMI<18 kg/m2 (%)	0	0	0	0
BMI >30 kg/m2 (%)	27.3	38	16.6	0
Diabetes mellitus(%)	28.1	52	22.2	10
CVH (%)	57.8	62	55.5	50
Smoking (%)	30.6	30	44.4	19

**Table 9. Comparative evaluation of cardiovascular risk factors in pre-dialysis patients with CRF and the control group**

Parameter	Total group with CKD (n=55)	Control group (n=35)	p
Age	62.2±12.4	58.2±12.9	NS
Sex (female/male)	2/3	1/5	
Diabetes mellitus %	16.4	20	
Positive CVH %	57.8	26.6	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.8±8.8	29.8±7.6	NS
MAC (cm)	29.2±4.9	29.4±25.2	NS
MAMC (cm)	27.1±6.0	28.3±25.0	NS
TSF (mm)	5.1±1.9	2.1±1.1	<0.001
Abdominal circumference (cm)	102.1±18.8	102.3±16.8	NS
Hb (g/dl)	11.9±2.2	12.7±0.9	NS
Albuminemia (g/dl)	3.7±0.6	3.9±0.2	NS
Ca (mg/dl)	8.7±1.3	9.0±1.0	NS
P (mg/dl)	4.2±1.2	3.7±1.0	NS
CaxP (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	36.2±10.1	Undetermined	
iPTH (pg/ml)	159.2±167.0	Undetermined	
CRP (mg/dl)	0.8±0.9	0.5±0.6	NS
Total cholesterol (mg/dl)	183.7±49.2	190.9±44.3	NS
LDL-cholesterol (mg/dl)	105.3±44.8	112.8±61.7	NS
HDL-cholesterol (mg/dl)	47.5±13.6	53.3±10.7	NS
TGL (mg/dl)	182.5±141.9	163.3±101.2	NS
Bicarbonate	18.9±3.2	Undetermined	NS
SBP (mmHg)	142.9±22.4	136. ±3=25.8	NS
DBP (mmHg)	82.1±12.4	85.0±14.1	NS
PP (mmHg)	58.6±20.1	51.3±14.2	NS
Uric acid (mg/dl)	7.2±1.5	4.6±2.1	<0.001

-Evaluation of LVH predominance: 58% predominantly septal hypertrophy and 42% predominantly posterior wall hypertrophy



**Figure 5. Prevalence of echocardiographic changes in the pre-dialysis stage**

**Table 10. Correlations between cardiovascular risk factors in pre-dialysis patients with CRF**

Risk factor 1	Risk factor 2	p	R	Correlation type
CRP (mg/dl)	Albuminemia	0.06	0.30	reverse
TGL (mg/dl)	PP	0.008	0.35	reverse
SBP( mmHg )	Phosphatemia	0.06	0.27	direct
SBP( mmHg )	CaXP	0.05	0.28	direct
PP( mmHg )	Phosphatemia	0.04	0.29	direct
PP( mmHg )	CaXP	0.03	0.30	direct



**Table 11. Correlations of cardiovascular risk factors with age, estimated GFR, total group**

Patient characteristics	Risk factor	p	R	Correlation type
Age	iPTH	0.005	0.4	reverse
Age	LDL-cholesterol	0.09	0.24	direct
Age	TGL	0.06	0.26	direct
Age	Bicarbonate	0.001	0.46	direct
Estimated GFR (ml/min)	Hb	p<0.001	0.53	direct
Estimated GFR (ml/min)	Serum albumin	0.002	0.41	direct
Estimated GFR (ml/min)	MAC	<0.001	0.68	direct
Estimated GFR (ml/min)	MAMC	0.05	0.25	direct
Estimated GFR (ml/min)	AC	<0.001	0.59	direct
Estimated GFR (ml/min)	TGL	0.005	0.38	direct
Estimated GFR (ml/min)	Bicarbonate	0.03	0.32	direct

**Table 12. Comparative evaluation between the indicators of cardiovascular risk factors in patients with CKD, in relation to the presence of diabetes mellitus**

Risk factor indicator	Group D1 n=17	Group D2 n=38	p
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.5±7.2	24.6±7.4	<b>0.002</b>
TSF (mm)	5.6±1.8	4.2±1.7	<b>0.02</b>
Phosphorus (mg/dl)	3.6±0.9	4.4±1.2	<b>0.02</b>
CaXP (mg/dl)	30.7±10.5	38.3±9.3	<b>0.01</b>
iPTH (pg/ml)	88.6±43,6,3	200.5±192.8	<b>0.01</b>
Estimated GFR (ml/min)	33.5±10.3	28.9±18.9	<b>0.2</b>

**Table 13. Correlations between the indicators of cardiovascular risk factors and echocardiographic indicators in pre-dialysis patients with CRF**

Risk factor	Ultrasound parameter	p	R	Type of correlation
SBP	E/Ea1.	<b>0.03</b>	0.47	direct
PP	E/Ea2	<b>0.002</b>	0.64	direct
PP	EF	<b>0.05</b>	0.45	reverse
DBP	IVS	<b>0.06</b>	0.45	direct
BMI	LVM	<b>0.05</b>	0.42	direct
PP	LVM	<b>0.004</b>	0.60	direct

## Discussion

The prevalence of cardiovascular risk factors changed with the progression of CRF. It *increased* for non-traditional cardiovascular risk factors: anemia, hyperphosphatemia, increased calcium-phosphorus product, hyperparathyroidism, metabolic acidosis, hypoalbuminemia, increased CRP and it *decreased* for traditional cardiovascular risk factors: diabetes mellitus, obesity, smoking (hypertension excepted). The prevalence of cardiovascular disease in the evaluated patients was similar in all CKD stages (50-60%). The frequency of the use of cardioprotective medication in these patients (ACEI and statins in particular) was low. ***In the evaluated patients with CRF, interactions (correlations and associations) similar to those described in chronic dialysis patients were identified between cardiovascular risk factors, with an aggravating or attenuating effect on the risk factor:*** BP values were increased by hyperphosphatemia, increased calcium-phosphorus product, dyslipidemia, the concordant results with the others study. These results explain the increased cardiovascular risk in chronic kidney diseases in predialysis phases (17,18). Increase CRP facilitates hypoalbuminemia in this population



followed by protein-caloric malnutrition (19,20). The associations between nutritional indicators suggested protein-energy malnutrition. Diabetes mellitus was associated with an increase in BMI, in the triceps skin fold (different correlations compared to those seen in chronic dialysis patients), and with lower values of phosphatemia, calcium-phosphorus product and iPTH, compared to non-diabetic patients (similar correlations to those seen in chronic dialysis patients). Advanced age was associated with the reduction of iPTH, hypertriglyceridemia, increased LDL-cholesterol. *The decrease in the glomerular filtration rate was associated with the aggravation of anemia, metabolic acidosis, hypoalbuminemia, hypertriglyceridemia and the reduction of the values of anthropometric indicators (which suggested aggravation of malnutrition), so with aggravation of nontraditional cardiovascular risk factors.* LVH was the most frequent echocardiographic change identified in pre-dialysis patients with CRF. Diastolic dysfunction and valvular calcifications were more frequently found than in others researches (21,22). We didn't identify a direct association between cardiovascular risk factors and valvular calcification contrary to the results of the others study (18). BP values were correlated with systolic dysfunction (EF), diastolic dysfunction and LVH.

## **GENERAL CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTIONS**

### **GENERAL CONCLUSIONS**

#### ***1. The cardiovascular risk of patients with CRF was significantly increased because of:***

*a. the high prevalence of non-traditional risk factors;* the prevalence of the evaluated cardiovascular risk factors changed with the progress of CRF: it increased in the case of non-traditional cardiovascular risk factors (anemia, hyperphosphatemia, increased calcium-phosphorus product, hyperparathyroidism, metabolic acidosis, hypoalbuminemia, high CRP) and it decreased for traditional cardiovascular risk factors (diabetes mellitus, obesity, smoking, AHT excepted).

*b. the interactions between cardiovascular risk factors,* which resulted in a change in the behaviour of these factors compared to the general population

*1. the aggravation of some cardiovascular risk factors: more severe hypertension because of the action of mineral metabolism disturbances and high sCD40 L values, of inflammation (increased sCD40 L) due to the reduction of antioxidant capacity.*

*2. the reduction of the impact of some risk factors on cardiovascular morbidity and general mortality: malnutrition favoured the reduction of the impact of secondary hyperparathyroidism, diabetes mellitus, dyslipidemia.*

*3. the reverse effects of some risk factors on cardiovascular morbidity and general mortality, compared to the general population (in the obese hemodialysis population, a lower number of deaths was found compared to the normal weight hemodialysis population)*

c. *the peculiarities of cardiovascular risk factors in the studied patients with CRF: iPTH values were conditioned by both mineral metabolism parameters and serum albumin levels, protein-energy malnutrition was identified, in all chronic renal failure stages, antioxidant enzymes (SOD and ceruloplasmin) were reversely correlated with the sCD40 L marker of inflammation and endothelial activation (in patients with cardiovascular diseases), while CRP was directly correlated with sCD40 L in the same patients. These results suggested a correlation between the low antioxidant capacity, the presence of inflammation and the aggravation of endothelial dysfunction. The time on hemodialysis was directly correlated with systolic BP, PP, iPTH, calcium-phosphorus product, while the weekly hemodialysis dose was correlated with antioxidant capacity.*

*The significantly higher SOD value in deceased chronic hemodialysis patients compared to surviving chronic hemodialysis patients (which is not reported by other studies) requires the evaluation of SOD in the context of all its determining factors.*

## **2. The increase in cardiovascular risk in patients with CRF resulted in the influence of survival, general mortality and cardiovascular morbidity:**

a. Smoking, increased calcium-phosphorus product, hyperphosphatemia and hypoalbuminemia among the evaluated cardiovascular risk factors had a significant impact on the survival of chronic hemodialysis patients.

b. The relative death risk was significantly higher in hemodialysis patients of advanced age with low serum creatinine levels, hypoalbuminemia, hyperphosphatemia and low weight. The number of deaths was 3 times higher in hemodialysis patients with diabetes mellitus and 3 times lower in obese hemodialysis patients compared to non-obese patients.

c. Hypertension, hyperphosphatemia, increased Ca-P product, reduced serum creatinine, increased bound malondialdehyde levels had high values in chronic hemodialysis patients with cardiovascular diseases.

## **3. The evaluation of medication with cardiovascular influence in patients with CRF demonstrated:**

a. The use of ACEI and beta-blocker treatment in patients with CRF decreased with the progression of CRF. Cardiovascular risk, the frequency of cardiovascular events and deaths was not significantly changed by the associated ACEI and beta-blocker treatment compared to beta-blocker monotherapy. These results suggested the need for the evaluation of new therapeutic classes in larger groups of chronic dialysis patients.

b. The reduction of total cholesterol and LDL-cholesterol values under treatment with sevelamer hydrochloride confirmed its pleiotropic effect on cardiovascular risk in chronic hemodialysis patients. *The reduction of HDL-cholesterol values under this treatment was not reported by other studies.* The markers of oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction were not changed by sevelamer hydrochloride treatment.

**PERSONAL CONTRIBUTIONS:** This research contributes to the study of cardiovascular risk in patients with CRF, by addressing several aspects. *Some peculiarities of the prevalence of cardiovascular risk factors were noted: a high prevalence of hypertension in chronic peritoneal dialysis patients, of pro-oxidant*

markers in chronic hemodialysis patients, of dyslipidemia in all chronic dialysis patients ( but a low impact of their values on survival ). Interactions between cardiovascular risk factors were identified, by which it was attempted to demonstrate the *presence of an important phenomenon of alteration of cardiovascular risk in patients with CRF*, determined by correlations *between cardiovascular risk factors* resulting in the aggravation of the risk factor, the attenuation or reversal of the impact of risk factors on morbi-mortality. Thus, the study performed, by the many types of interactions identified between cardiovascular risk factors, allowed to conclude: *the cardiovascular risk of patients with CRF is significantly increased compared to the general population due to the presence, in addition to traditional cardiovascular risk factors, of non-traditional cardiovascular risk factors and of complex interactions between these risk factors*. The research *brings important contributions* to the study of free radicals and some markers of inflammation in chronic hemodialysis patients, with effects on cardiovascular risk (marking out the correlations of antioxidant enzymes with nutritional indicators and age, the correlations of SOD with the markers of inflammation and endothelial dysfunction – soluble CD40 ligand, the particular variation in SOD values in non-surviving patients), identifying associations between iPTH and serum albumin values in chronic hemodialysis patients. On the other hand, *the current pharmacological intervention on cardiovascular risk in patients with CRF proved to be insufficient*. No clear benefits of ACEI treatment on general mortality, cardiovascular risk and diseases were found in patients with CRF. However, the sample of patients included in the study was small. *These results emphasize* the practical importance of the individual monitoring of global cardiovascular risk (the entire complex of risk factors) in patients with CRF and the need for individualized treatments with an action on the complex of parameters that determine a certain variation in the risk factor. At the same time, these results can be *a starting point* for subsequent researches on medication with cardiovascular effects in larger samples of patients and require the study of new therapeutic classes that influence cardiovascular risk in patients with CRF.

#### **4. SELECTIVE REFERENCES**

1. Udayaraj UP, Steenkamp R, Caskey FJ, et al, Blood pressure and mortality risk on peritoneal dialysis, Am J Kidney disease, 2009, 53:70-78
2. Covic A, Gusbeth Tatomir P, Cardiomiopatia uremica la pacienții tratați prin dializa peritoneala, Nefrologia, 2004;9:57-60
3. Staessen JA, Wang j, Bianchi G, Essential Hypertension, Lancet, 2003, 10:1629-1648
4. Kalantar-Zadeh K, Causes and consequences of the reverse epidemiology of body mass index în dialysis patients, J Ren Nutr, 2005, 15(1):142-147
5. KoPP le JD, The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology în persons with advanced chronic kidney failure, Am J Clin Nutr, 2005, 81(6):1257-66.
6. Drechsler C, Krane V, Wanner C; for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. The association between parathyroid hormone and mortality în dialysis patients is modified by wasting, Nephrol Dial Transplant, 2009;27: 23-37
7. Lin JL, Hsu KH, Huang YL, et al, Blood lead levels, malnutrition, inflammation, and mortality în patients with diabetes treated by long-term hemodialysis, Am J Kidney Dis, 2008 ; 51:107-15

8. Rusu CC, Moldovan D, Parvu L, Gherman Caprioara M, The calcium phosphorus product is a better indicator for survival than immunoreactive parathormone în chronic hemodialysis patients with renal failure. Possible role of serum albumin level, *Acta Endocrinologica*, 2009; 3: 349-358
9. Prasad N, Kumar S, Kapoor A, Carotid intimal thickness and flow-mediated dilatation în diabetic and nondiabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients, *Peritoneal Dial Int*, 2009, 29 S2:S96-S101
10. So-Lim PS, KWu Ming Y et al, Elevated circulating levels of soluble CD-40 ligand în haemodialysis patients with symptomatic coronary heart disease, *Nephrology*, 2008 13(8):677:683
11. Foley RN, Culeton BF, Parfrey PS, Murray DC, et al, Barre PE, Cardiac disease în diabetic end-stage renal disease, *Diabetologia*, 1997; 40(11):1307-12
12. Miller LM, Hopman WM, Pilkey RM, Cardioprotective medication use în hemodialysis patients, *Can J Cardiol*, 2006; 22:755-760
13. Munzel T, Keaney F, Are ACE inhibitors a “magic bullet” against oxidative stress? *Circulation*, 2001;104:1571-1574
14. Nikolov IG, Joki N, Maizel J, Lacour B, Drüeke TB, Massy ZA, Pleiotropic effects of the non-calcium phosphate binder sevelamer, *Kidney Int*, 2006;105:S16-23.
15. Peres AT, Dalboni MA, Cendoroglo M, et al, Effect of phosphate binders on oxidative stress and inflammation markers în hemodialysis patients, *Hemodial Int* , 2009 ;3:271-277
16. Faulkner M, Mears AJ, Can selective beta blockers be prescribed safely for hemodialysis patients? a prospective review, *Hospital Pharmacy*, 2004,39:144-148
17. Blacher J, Guerin A, Pannier B, et al, Arterial calcifications arterial stiffness, and cardiovascular risk în end stage renal disease, *Hypertension*, 2001; 38:938-942
18. Ayus JC, Valderrabano F, Lorenzo V, Luno J, Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy în adults with severe chronic renal failure and hemoglobin<10g/dl, *Kidney Int* , 2005, 68 (2);788-795
19. Kovesdy CP, George SM, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation în moderate and advanced chronic kidney disease, *Am J Clin Nutr.*, 2009;90:407-414
20. Shah N R, Dumler F, Hypoalbuminemia –A marker of cardiovascular disease în patients with Chronic Kidney Disease Stages II-IV, *Int J Med Sci*, 2008, 3:366-370
21. Leskinen Y, PaanaT, Saha H, Kilpinen H, Airaksinen J, Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis în chronic kidney disease, *Clin Nefrol*, 2009, 4:429-438
22. Gagliardi GM, Rossi S, Manes MT, Gerace G, Martire V, Caruso F, Vocaturo G, De Napoli N Impact of left ventricular patterns and diastolic dysfunction on hemodialysis patients, *G Ital Nefrol*, 2004;1:45-50

# CURRICULUM VITAE

## PERSONAL DATA

8. Last name: Rusu
9. First name: Crina-Claudia
10. Date and place of birth: 6 March 1970, Iara, Cluj county
11. Address: Donath street nr.2, Bl.Turn II, Ap.18, Cluj-Napoca
12. Marital status - married
13. Nationality: Romanian
14. Email:ccrinapopa@yahoo.com

## EDUCATION

- primary school: 1980-1984, General School Iara, Cluj county
- high school: 1984-1988, High School of Natural Sciences, Cluj
- university education: 1988-1994, Faculty of Medicine, UMPH Cluj

## PROFESSIONAL ACTIVITY

- resident doctor in pneumology, UMPH Cluj, Clinical Hospital of Pneumophthisiology, 1995-1996
- resident doctor in nephrology, assistant professor, UMPH Cluj, Clinic of Nephrology, Cluj, 1996-2000
- specialist doctor in nephrology, instructor, UMPH Cluj, Clinic of Nephrology, Cluj, 2000-2005
- MD in nephrology since 2005, Clinic of Nephrology, Cluj County Clinical Hospital
- resident doctor in internal medicine: 2006-2009, Cluj County Clinical Hospital
- specialist doctor in internal medicine since 2009
- non-attending doctoral student, UMPH Cluj, Department of Nephrology: 2003-2009

## Experience exchanges, training abroad

- nephrologist: CHU L'Hopital Sud, Amiens, France, 2001-2002
- training in blood purifying procedures, 23-27.08.1999, Ljubljana, Slovenia

## Postgraduate training:

- International Seminar of Nephrology, Dialysis and Transplantation, 24-25 April 1998, Cluj-Napoca
- Training for the use of acute dialysis machines, 3-5 November 1998, Iasi
- Training in peritoneal dialysis, 21-24.09.1999, Institute of Diabetes and Nutritional Diseases, Bucharest
- Training course in nephrology, under the auspices of SRN, 30 October 1999, Bucharest
- The 7th International Course of Peritoneal Dialysis: 23-26 May 2000, Vicenza, Italy
- The Third Conference of Nephrology of Moldova, under the auspices of SRN, 23-24 June 2000, Durau
- The 28th Seminar of Uro-Nephrology, 10-11.01.2001, Paris, France
- The 10th Course of Nephrology under the auspices of ISN, ERA-EDTA and EKRA, 28.08-2.09.2003, Budapest, Hungary
- The 4th Postgraduate Training Course of Nephrology, under the auspices of ISN, ERA-EDTA, 17-21.04.2004, Prague, Czechia
- Pre-congress course of The 7th European Congress on Peritoneal Dialysis, October 2005, Prague, Czechia
- Pre-congress course of the 38th ERA-EDTA Congress, June 2001, Vienna, Austria
- Pre-congress course of the 41st ERA-EDTA Congress, May 2004, Lisbon, Portugal
- Pre-congress course of the 44th ERA-EDTA Congress, June 2007, Barcelona, Spain
- The Pre-Congress Symposium "Anemia in CRF in pre-dialysis", October 2007, Poiana-Brasov
- Pre-congress course of the World Congress of Nephrology, May 2009, Milan, Italy

**Graduation paper** – Implications of Helicobacter pylori in the pathogenesis of the diseases of the resected stomach (1994) Prof. Dr. Anton Draghici

**Articles published in extenso:**

1. **C.C. Rusu**, D. Moldovan, A. Valea, L. Parvu, I. Kacso, C. Bondor, I.M. Patiu, M. Gherman Caprioara, The calcium phosphorus product is a better indicator for survival than immunoreactive parathormone in chronic hemodialysis patients with renal failure. Possible role of serum albumin level. Acta Endocrinologica, 2009;(3):349-358.
2. **Crina Claudia Rusu**, Anca Cristea, Delia Zalutchi, Doina Daicoviciu, I. Marcus, Adriana Muresan, I.M. Patiu, Adriana Muresan, Mirela Gherman Caprioara, The oxidative stress, cardiovascular risk and mortality in chronic hemodialysis patients. Rev. Rom. Med. Vet., 2009; (3):20-30.
3. **Crina Rusu**, Simona Racasan, Diana Moldovan, Mirela Gherman Caprioara, The malnutrition and inflammation markers as cardiovascular risk factors in chronic dialysis patients. Fiziologia, 2005; vol.15, nr.3 (47):29-32.
4. **Crina Claudia Rusu**, Florin Anton, Ioan Mihai Patiu, Mirela Gherman Caprioara. Effect of ACEI and betabloker therapy on cardiovascular risk in chronic hemodialysis patients. Clujul Medical; 2010, (1),146-151
5. Fournier A, R. Oprisiu, **C. Popa**, C Presne, Conceptual history of renal bone disease. Discoveries and plans-from clinico-pathological diagnosis and balance studies to calcimimetics. Nieren-und Hochdruckkrankheiten, Jahrgang; 2004(33): S 26-39.
6. Oprisiu R., **C.Popa**, M. Benyahya, A.Fournier, Pathologie osseuse et insuffisance renale. Actualites sur les explorations biologiques, Immuno-analyse et Biologie specialisee. 2003;(18) :67-74.
7. D. Moldovan, **C. Rusu**, I.M. Patiu, S. Racasan, C. Bondor, Mirela Gherman Caprioara, Could the serum parathormone be a predictive marker for peripheral vascular calcification in chronic dialysis patients ?Acta Endocrinologica. 2010;(1):43-55.

**Scientific works published as abstracts or communications abroad:**

1. **Crina Rusu**, A. Rusu, I. Parvu, Mirela Gherman Caprioara, Hypertension as a cardiovascular risk factor in patients with end stage renal disease (ESRD) treated by dialysis, Poster Session - Novi Sad, XVIIIth Danube Symposium of Nephrology in conjunction with The First Congress of Nephrology Association of Serbia and Montenegro 26-30.09.2006
2. **Crina Rusu**, Diana Moldovan, Bogdan Ghigolea, Remus Orasan, Ioan Mihai Patiu, Mineral metabolism, cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients: a single center prospective cohort study, Poster Session, World Congress of Nephrology, 2009, Milan, Italy
3. **Crina Claudia Rusu**, Remus Orasan, Cosmina Bondor, Ioan Mihai Patiu, S. Racasan, Dan Vladutiu, Mirela Gherman Caprioara, Nutrition and mortality risk in chronically hemodialyzed patients, experience of a single Transylvanian center, Poster Session, The 9<sup>th</sup> Balkan Congress of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, October 2009, Antalya, Turkey

### **Scientific works published as abstracts or communications in Romania:**

1. **Crina Popa**, Mirela Gherman Caprioara. Oxidative stress in chronic kidney failure. Oral communication, U.M.F. Cluj Days, 2004
2. **Crina Popa**, Liliana Parvu, Mirela Gherman Caprioara. Inflammation aspects associated with CAPD. Poster, session, U.M.F. Cluj Days, 2004
3. **Crina Rusu**, Diana Moldovan, Mirela Gherman Caprioara, Malnutrition markers in elderly hemodialysis patients. Oral communication , National Geriatric Conference, Cluj, 2005.
4. **Crina Rusu**, Diana Moldovan, Mirela Gherman Caprioara. Nutrition markers in chronic dialysis patients. Oral communication , the 4<sup>th</sup> National Congress of Nephrology, Craiova 2005
5. **Crina Rusu**, D. Zalutchi, Mirela Gherman Caprioara, Oxidative stress and cardiovascular risk factors in dialysis patients. Oral communication . the 5<sup>th</sup> National Congress of Nephrology, Poiana Brasov, 4-7 oct.2007
6. **C.C. Rusu**, D. Moldovan, A. Lenghel, L. Parvu, IM Patiu, M. Gherman Caprioara. Mineral metabolism and cardiovascular risk in hemodialysis patients: a single center experience. Oral communication, the 6<sup>th</sup> National Congress of Nephrology, oct. 2009, Sinaia

### **Member of professional associations:**

- Member of the Romanian Society of Nephrology, Dialysis and Transplantation
- Member of the European Society of Nephrology, Dialysis and Transplantation

**Foreign languages spoken:** French, English