

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“IULIU HAȚIEGANU”

CLUJ-NAPOCA

TEZĂ DE DOCTORAT

Rezumat

**MARKERI DE AFECTARE CARDIOVASCULARĂ
LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI CRONIC**

Conducător științific

Prof. Dr. MIRELA GHERMAN-CĂPRIOARĂ

Doctorand

CRISTIAN FLORIN BUDUREA

Cluj-Napoca, 2012

Cuprins

1. INTRODUCERE.....	7
2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	11
2.1. Valoarea predictivă a unor markeri de ateroscleroză carotidiană și de afectare a structurii și funcției cardiace în aprecierea riscului cardiovascular la pacienții hemodializați cronic.....	11
2.1.1. Markerii de ateroscleroză carotidiană.....	11
2.1.2. Markerii de afectare a structurii și funcției cardiace.....	18
2.2. Pattern-ul paradoxal al unor factori de risc cardiovascular la pacienții hemodializați cronic.....	24
2.2.1. Hipertensiunea arterială.....	24
2.2.2. Obezitatea.....	27
2.2.3. Dislipidemia.....	31
3. CERCETĂRI PERSONALE.....	35
3.1. Markerii de ateroscleroză carotidiană și de afectare a structurii cardiace-prevalența și relația lor cu factorii de risc cardiovascular la pacienții hemodializați cronic.....	35
3.1.1. Scop și obiective generale.....	36
3.1.2. Pacienți și metode.....	36
3.1.3. Markerii de afectare carotidiană (grosimea intimă- medie, plăcile aterosclerotice, diametrul arterei carotide comune) și riscul cardiovascular.....	41
3.1.4. Markerii de afectare a structurii și funcției cardiace (masa ventriculului stâng, calcificările valvulare, disfuncția sistolică și diastolică) și riscul cardiovascular.....	65
3.2. Impactul markerilor de ateroscleroză carotidiană și de afectare a structurii și funcției cardiace studiate asupra prognosticului pacienților HD cronic.....	83
3.2.1. Scop și obiective generale.....	83
3.2.2. Pacienți și metode.....	84
3.2.3. Impactul markerilor de ateroscleroză carotidiană și de afectare a structurii și funcției cardiace asupra evenimentelor cardiovasculare după 36 de luni de urmărire....	85

3.2.4. Impactul markerilor de ateroscleroză carotidiană și de afectare a structurii și funcției cardiace asupra mortalității generale și cardiovasculare după 36 de luni de urmărire	91
3.3. Factori determinanți ai modificării markerilor de ateroscleroză carotidiană și ai structurii și funcției cardiace după 2 ani de urmărire.....	112
3.3.1. Scop și obiective generale.....	112
3.3.2. Pacienți și metode.....	113
3.3.3. Factori determinanți ai modificării markerilor de ateroscleroză carotidiană	116
3.3.4. Factori determinanți ai modificării markerilor de afectare a structurii și funcției cardiace.....	133
3.4. Utilitatea măsurării ultrasonografice a diametrului venei cave inferioare pentru estimarea statusului volumului intravascular la pacienți dializați cronic.....	148
3.4.1. Scop și obiective generale.....	148
3.4.2. Pacienți și metode.....	149
3.4.3. Rezultate.....	152
3.4.4. Discuții.....	158
3.4.5. Concluzii.....	160
3.5. Pattern-ul paradoxal al unor factori de risc cardiovascular la pacienții hemodializați cronic.....	161
3.5.1. Scop și obiective generale.....	161
3.5.2. Pacienți și metode.....	162
3.5.3. Relația dintre tensiunea arterială și mortalitatea generală și cardiovasculară.....	175
3.5.4. Relația dintre IMC și mortalitatea generală și cardiovasculară.....	182
3.5.5. Relația dintre dislipidemie și mortalitatea generală și cardiovasculară.....	187
4. CONCLUZII GENERALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	192
5. REFERINȚE.....	195

Cuvinte cheie: markeri carotidieni și cardiaci, hemodializă cronică, morbiditate, mortalitate, diametrul venei cave inferioare, pattern "paradoxal" al factorilor de risc

Teza cuprinde cinci studii clinice efectuate la pacienți hemodializați cronic

Primul studiu (longitudinal prospectiv analitic) s-a realizat la un lot de 54 pacienți hemodializați cronic la care s-a efectuat ultrasonografie carotidiană cu măsurarea grosimii intimă-medie carotidiene (GIM), a diametrului diastolic intern al arterei carotide comune, evaluarea plăcilor aterosclerotice (ATS) și calcifice carotidiene, precum și ecocardiografie transtoracică cu determinarea masei ventriculului stâng (MVS), a hipertrofiei ventriculului stâng, a parametrilor de funcție sistolică și diastolică precum și evaluarea calcificărilor valvulare. Acest studiu își propune să evalueze utilitatea acestor markeri de afectare carotidiană și a structurii cardiace în aprecierea riscului cardiovascular la pacienții hemodializați cronic și analizează în acest scop prevalența acestor markeri, interrelațiile dintre markerii de ateroscleroză carotidiană și cei de afectare a structurii cardiace și relațiile acestora cu factorii de risc cardiovascular.

Rezultatele au evidențiat o prevalență crescută a markerilor de ateroscleroză carotidiană (67%) și de afectare a structurii cardiace (70%) studiați. S-a confirmat faptul că creșterea grosimii intimă-medie carotidiană este marker de ateroscleroză carotidiană. Exceptând vârsta, nu s-a obținut nici o corelație între markerii carotidieni studiați și factorii de risc tradiționali evaluați (gen, indice de masă corporală, tensiune arterială, profil lipidic, diabet zaharat), iar în cazul markerilor cardiaci doar valorile tensiunii arteriale sunt asociate cu MVS. Dintre factorii de risc nontradiționali malnutriția, anemia și tulburarea metabolismului fosfocalcic sunt asociate atât cu markerii carotidieni, cât și cu cei cardiaci. Calcificările valvulare pot fi considerate markeri de ATS sistemică și de calcifiere arterială și factori de risc pentru insuficiența cardiacă. S-au mai demonstrat interrelații între remodelarea arterială – remodelarea cardiacă - volemie – tensiune arterială.

Al doilea studiu (longitudinal prospectiv analitic) efectuat la același lot de pacienți evaluează impactul markerilor de ateroscleroză carotidiană și de afectare a structurii cardiace asupra prognosticului pacienților prin analiza relației dintre markerii studiați și evenimentele cardiovasculare, mortalitatea generală și cardiovasculară după 36 de luni de urmărire.

Rezultatele obținute au stabilit că acești markeri carotidieni și cardiaci sunt asociați cu evenimentele cardiovasculare și cu mortalitatea generală și cardiovasculară. GIM crescută și plăcile ATS și cele calcifice sunt markeri importanți în patologia cardiovasculară a pacienților HD cronic. GIM crescută pare cel mai important marker studiat, fiind predictor al mortalității

cardiovasculare și generale și fiind asociat cu apariția evenimentelor cardiovasculare. În mod surprinzător MVS și prezența disfuncției sistolice nu sunt predictorii ai evenimentelor urmărite. Examinările ecografice au fost efectuate postdialitic, ceea ce cu siguranță influențează aceste rezultate.

La pacienții noștri factorii de risc nontradiționali, specifici pacientului dializat cronic, par să joace un rol mai important decât cei tradiționali în determinarea evenimentelor cardiovasculare și a mortalității generale și cardiovasculare.

Al treilea studiu (longitudinal prospectiv analitic) s-a efectuat la un lot de 31 pacienți din cei 54 pacienți din studiile anterioare, autoselectat prin supraviețuire. S-a urmărit evoluția sub tratament a acestor markeri carotidieni și cardiaci și corelațiile dintre modificările acestora la interval de 2 ani și factorii de risc tradiționali precum și factorii de risc specifici uremici de la momentul debutului studiului pentru aprecierea valorii acestor markeri ca indicatori prognostici, de monitorizare a evoluției în timp, cât și terapeutici.

Toți pacienții au prezentat modificarea în timp a markerilor studiați. Regresia GIM a apărut la pacienții cu modificări structurale cardiace și carotidiene mai importante la momentul inițial, iar factorii de risc corelați cu modificarea GIM au fost hemoglobina mai scăzută și valorile tensiunii arteriale sistolice și ale presiunii pulsului mai crescute. La pacienții care au avut inițial valori mai reduse ale GIM tendința a fost spre progresie, iar la cei cu modificări aterosclerotice mai avansate (GIM mai mare) spre stabilizare. S-a constatat progresia ATS și a calcificărilor carotidiene și s-a demonstrat un posibil rol al malnutriției și inflamației în dezvoltarea aterosclerozei. De asemenea s-a demonstrat implicarea metabolismului fosfo-calcic în remodelarea arterială și dependența remodelării arteriale de statusul volemic.

În ceea ce privește markerii de afectare a structurii cardiace s-a constatat că regresia MVS este asociată cu vechimea în dializă mai redusă și cu valorile tensionale postdialitic mai crescute. Un număr redus de pacienți a prezentat disfuncție sistolică (trebuie ținut, însă, cont de faptul că examinările ecocardiografice au fost efectuate postdialitic) și a existat un număr mare de pacienți cu disfuncție diastolică. Se remarcă faptul că scorul calcificărilor valvulare nu a crescut, și că acestea sunt asociate cu ATS constituită, și nu cu cea incipientă. S-a demonstrat implicarea inflamației active în procesul de calcificare valvulară.

Al patrulea studiu (longitudinal prospectiv analitic) evaluează utilitatea măsurării ultrasonografice a diametrului venei cave inferioare (DVCI) pentru estimarea statusului volumului intravascular la un lot de 70 pacienți hemodializați cronic. În scopul de a evalua rolul metodei în optimizarea tratamentului prin dializă, la 27 din cei 31 de pacienți menționați în studiul anterior, s-a adaptat progresiv greutatea ideală conform determinărilor DVCI efectuate la interval de trei luni timp de 2 ani.

S-au găsit diferențe între determinarea statusului volemic clinic și cel bazat pe măsurarea DVCI și s-a demonstrat rolul volemiei în patogeneza HTA la pacienții hemodializați cronic. Adaptarea progresivă a greutății ideale conform determinării DVCI a dus la atingerea stării de euvolemie postdialitică după 6 luni, stare care s-a menținut până la finalul urmăririi de 2 ani. Considerăm util ca greutatea ideală a pacienților hemodializați cronic să fie adaptată prin măsurarea ultrasonografică periodică a DVCI.

Al cincilea studiu (longitudinal retrospectiv observațional) efectuat la un lot de 954 pacienți hemodializați cronic încearcă să stabilească existența pattern-ului inversat (în raport cu populația generală) al relației dintre anumiți factori de risc cardiovascular (tensiune arterială, IMC, colesterol) și mortalitatea generală și cardiovasculară.

Rezultatele au relevat că mortalitatea la acest lot de pacienți hemodializați cronic este crescută față de populația generală, dar mai scăzută (8,8%/an) decât cea raportată în literatură (12-20%/an) la pacienții hemodializați cronic. Factorii de risc asociați cu mortalitatea generală sunt valorile tensiunii arteriale, ale albuminemiei, calcemiei și creatininemiei, iar cu mortalitatea cardiovasculară valorile tensiunii arteriale și ale CRP.

S-a demonstrat relație inversă, comparativ cu populația generală, între tensiunea arterială și riscul de deces. Astfel pacienții cu TA<110/70 mmHg prezintă un risc crescut de deces de cauză generală și cardiovasculară comparativ cu pacienții cu TA>110/70 mmHg și chiar decât cei cu TA>140/90 mmHg. Această relație se poate datora comorbidităților pacienților cu TA redusă. IMC nu prezintă asociere cu mortalitatea generală și cardiovasculară, spre deosebire de populația generală, fapt ce se poate datora implicării sindromului de malnutriție-inflamație. Nici în cazul dislipidemieii nu s-a demonstrat asociere cu mortalitatea generală și cardiovasculară, luându-se în discuție un posibil rol al nutriției.

Concluzii generale:

Studiul de față a demonstrat importanța unor markeri de afectare carotidiană și de afectare a structurii cardiace pentru patologia cardiovasculară a pacienților hemodializați cronic.

- Prevalența markerilor de ateroscleroză carotidiană (67%) și de afectare a structurii cardiace (70 %) studiați este ridicată.
- S-au demonstrat interrelații între remodelarea arterială, remodelarea cardiacă, volemie și tensiunea arterială.
- Exceptând vârsta, nu s-a obținut nici o corelație între markerii carotidieni studiați și factorii de risc tradiționali evaluați, iar în cazul markerilor cardiaci doar valorile tensiunii arteriale sunt asociate cu MVS. Dintre factorii de risc nontradiționali malnutriția, anemia și tulburarea metabolismului fosfocalcic sunt asociate cu acești markeri.
- Markerii carotidieni par mai importanți decât cei cardiaci pentru patologia cardiovasculară a pacientului hemodializat cronic. GIM crescută este cel mai important marker studiat, fiind predictor al mortalității cardiovasculare și generale și fiind asociat cu apariția evenimentelor cardiovasculare.
- Factorii nontradiționali specifici pacientului dializat cronic joacă un rol mai important decât cei tradiționali în determinarea evenimentelor cardiovasculare și a mortalității.
- Modificarea markerilor studiați după o perioadă de 2 ani, urmărită la un sublot de pacienți autoselectat prin supraviețuire, nu este semnificativă statistic. Factorii de risc corelați cu modificarea GIM au fost hemoglobina mai scăzută și valorile tensiunii arteriale sistolice și ale presiunii pulsului mai crescute, iar cu modificarea MVS vechimea în dializă mai redusă și valorile tensionale postdialitic mai crescute.
- S-au găsit diferențe între determinarea statusului volemic clinic și cel bazat pe măsurarea DVCI. Considerăm util ca greutatea ideală a pacienților hemodializați cronic să fie adaptată prin măsurarea ultrasonografică periodică a DVCI.
- Mortalitatea la lotul de 954 de pacienți hemodializați cronic este crescută față de populația generală, dar mai scăzută decât cea raportată în literatură la pacienții hemodializați cronic.
- S-a demonstrat o relație diferită comparativ cu populația generală, între tensiunea arterială, IMC, dislipidemie și riscul de deces.

Contribuții personale:

Această cercetare contribuie la studiul patologiei cardiovasculare a pacienților hemodializați cronic, prin abordarea mai multor aspecte.

În acest sens aduce contribuții importante prin faptul că *analizează influența asupra prognosticului acestor pacienți a unor markeri ultrasonografici de afectare cardiovasculară* sub aspectul interrelației acestora cu factorii de risc tradiționali și cu cei specifici pacientului hemodializat cronic și al asocierii cu apariția evenimentelor cardiovasculare și a mortalității generale și cardiovasculare, aspecte ce nu au fost studiate încă la pacienții hemodializați cronic din România.

S-au identificat numeroase interacțiuni, atât între markerii carotidieni și cardiaci între ei, cât și cu factorii de risc cardiovascular, *evidențiind interrelații între remodelarea arterială, remodelarea cardiacă, volemie și tensiunea arterială.*

S-a remarcat *prevalența crescută a markerilor studiați și asocierea lor cu factorii de risc nontradiționali. GIM crescută pare cel mai important marker studiat, fiind predictor al mortalității cardiovasculare și generale și fiind asociat cu apariția evenimentelor cardiovasculare.*

Datorită asocierii factorilor de risc nontradiționali atât cu markerii de afectare cardiovasculară studiați, cât și cu evenimentele cardiovasculare și mortalitatea generală și cardiovasculară putem afirma că *acești factori specifici pacientului dializat sunt mai importanți pentru patologia cardiovasculară decât cei tradiționali, efectele negative ale factorilor nontradiționali depășindu-le pe cele ale factorilor de risc tradiționali. Tratamentul anemiei, hiperfosfatemiei, malnutriției și al hipertensiunii arteriale pot fi luate în considerare pentru prevenirea progresiei bolii cardiovasculare la pacienții HD cronic.*

S-a demonstrat că există alte metode decât cele clinice care pot ajuta la menținerea unui status volemic corect la această categorie de pacienți, *găsind diferențe între determinarea statusului volemic clinic și cel bazat pe măsurarea ultrasonografică a diametrului venei cave inferioare. Adaptarea progresivă a greutateii ideale a pacienților prin această metodă a dus la reducerea evenimentelor adverse intradialitice și la un control tensional mai bun.*

La un număr mare de pacienți hemodializați cronic s-a demonstrat *o relație diferită comparativ cu populația generală, între tensiunea arterială, IMC, dislipidemie și riscul de deces în sensul că hipertensiunea, obezitatea, hipercolesterolemia nu sunt asociate cu creșterea*

riscului de deces. S-a evidențiat că TA redusă crește riscul de deces comparativ cu TA normală și crescută, iar în cazul IMC și al dislipidemiei impactul acestora asupra supraviețuirii este redus. Se poate, astfel, ridica întrebarea dacă valorile țintă pentru IMC, lipide, TA recomandate în populația generală rămân valabile și în cazul acestei populații de pacienți.

Aceste rezultate sugerează că patogeneza afectării cardiovasculare la acest grup de pacienți este mai complexă decât în populația generală, datorită impactului factorilor de risc netradiționali caracteristici pacienților hemodializați cronic. Totodată s-a demonstrat că o serie de markeri de ateroscleroză carotidiană și de afectare a structurii cardiace, relativ ușor de determinat ultrasonografic, pot fi folosiți ca indicatori prognostici, de monitorizare a evoluției în timp, cât și terapeutici.

Teza cuprinde 241 de referințe bibliografice din literatura de specialitate recentă.

CURRICULUM VITAE

Nume si prenume: BUDUREA CRISTIAN FLORIN

Data nașterii: 03.11.1974

Adresa: str Ana Aslan nr 40, Cluj-Napoca

Telefon: 0364116801

Studii:

- 1989-1993 - Liceul Teoretic "Mihai Eminescu" Oradea, profil chimie-biologie
- Bacalaureat - sesiunea Iunie anul 1993, Diploma de bacalaureat Seria K

Nr.95269 / data 19.08.1993, Liceul Teoretic "Mihai Eminescu" Oradea

- 1993-1999 - Universitatea de Medicină si Farmacie "Iuliu Hațieganu", Facultatea de Medicină Generală, Cluj-Napoca
- Examen de licență - sesiunea septembrie 1999, Diploma de licență Nr. 153/01.10.1999
Instituția: Universitatea de Medicina si Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca
- Lucrare de licență: "Etiologia și incidența tulburărilor de ritm la copii în cazuistica Clinicii Pediatrie II Cluj-Napoca"
- 2010, Mai - Atestat de competență în Ultrasonografie Generală, obținut prin concurs la Centrul de Educație si Cercetare în Ultrasonografie al UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Activitate profesională :

- 2000 – 2001 – Medic stagiar la Spitalul Clinic de Adulți, Clinica Medicală III și Clinica Chirurgie III, Cluj-Napoca;
- 2001- 2006- Medic rezident la Clinica de Nefrologie și Dializă "Mihai Manasia", Cluj-Napoca;
- 01.11.2004 - 01.11. 2005 - Stagiu la C.H.U Nancy- Service de Néphrologie du Prof. M. Kessler
- 2006, Octombrie- Diploma de medic specialist nefrolog obținută prin Concurs Național în Centrul Universitar Cluj-Napoca.

- 2007, Noiembrie - Doctorand fără frecvență UMF “Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca
- 2007, Noiembrie - Medic specialist nefrolog la Centrul de Dializă Nefromed Cluj-Napoca

Pregătire postuniversitară:

- Congresul Național al Societății Române de Nefrologie, București, 2001
- Simpozionul “ Nefrologia in ultimul deceniu al secolului XX”, București, 2001
- Congresul Național de Pneumologie, Cluj-Napoca, 2002
- Al 3-lea Congres Național de Nefrologie, Cluj-Napoca, 2003
- Simpozionul “ Exista bariere în calea terapiei iv cu eritriopietină a pacienților dializați ?”, Cluj Napoca, 2003
- Simpozionul “Nebivololul in patologia cardiovasculară”, Cluj Napoca, 2004
- A treia Conferință Româno-Engleză “Actualități in anestezie si terapie intensiva”, Cluj-Napoca, Romania, 2004
- A doua Conferință a Academiei de Insuficiență Renală, Constanța, 2004
- Școala de Vară de Nefrologie, Budapesta, Ungaria, 2004
- A șasea Conferință a Academiei de Insuficiență Renală, Venus, 2008
- Al VI-lea Congres Național de Nefrologie, Sinaia, 2009
- 9th Bantao Congress (Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Transplantation and Artificial Organs), Antalya, Turcia, 2009
- Simpozionul Renal Rounds “Aspecte practice în conducerea tratamentului pacienților dializați”, Cluj Napoca, România, 2011
- Al VII-lea Congres Național de Nefrologie, Timișoara, 2011

Activitatea științifică:

Lista lucrărilor științifice publicate în extenso ca prim autor sau co-autor:

1. **C. Budurea**, S. Răcășan, I.M. Pațiu, M. Gherman-Căprioară. Utilitatea măsurării ultrasonografice a venei cave inferioare pentru estimarea statusului volumului intravascular la pacientii hemodializați cronic. Clujul Medical 2010;83(4): 663-668, categoria B+ CNCSIS
2. **Budurea Cristian**, Budurea Claudia, Racasan Simona, Lotrean Lucia, Patiu Ioan Mihai, Gherman-Căprioara Mirela. Relationship between carotid and cardiac ultrasonographic changes

and risk factors in hemodialysis patients. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology 2011;5(4):322-326, categoria B+ CNCSIS

Lista lucrărilor științifice comunicate sau publicate în volum de rezumate :

1. Bakó G, Blaga A, **Budurea C.**, Bereczki Sz, Moraru L. Influența prescripției hemodializei pe mortalitatea și morbiditatea pacienților hemodializați cronic. Expunere orala prezentată la Congresul Național de Nefrologie, Cluj-Napoca, 2003 ;
2. Bakó G, Blaga A, **Budurea C.**, Bereczki Sz, Moraru L. Epidemiologia insuficienței renale acute tratate prin hemodializă (1990-2002) în județul Bihor. Poster prezentat la Congresul Național de Nefrologie, Cluj-Napoca, 2003
3. **C. Budurea**, S. Răcășan, I.M. Pațiu, M. Gherman-Căprioară. Măsurarea ultrasonografică a venei cave inferioare pentru estimarea statusului volumului intravascular la pacienții hemodializați cronic. Expunere orală prezentată la Al VI-lea Congres Național de Nefrologie, Sinaia, 2009
4. **C. Budurea**, S. Răcășan, I.M. Pațiu, M. Gherman-Căprioară. Dry weight adaptation by ultrasound measurement of the inferior vena cava in hemodialysis patients, poster prezentat la 9th Bantao Congress, Antalya, Turcia, 2009
5. **C. Budurea**, Cl. Budurea, S. Răcășan, I.M. Pațiu, M. Gherman-Căprioară. Carotid and cardiac ultrasonographic changes are asociated with cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. Sesiunea Poster la Congresul Mondial de Nefrologie, Vancouver, Canada, 2011
6. **C. Budurea**, Cl. Budurea, S. Răcășan, I.M. Pațiu, M. Gherman-Căprioară. Markerii de afectare cardiovasculară la pacienții HD cronic. Prevalența și relația lor cu factorii de risc cardiovascular. Expunere orala prezentată la Al VII-lea Congres Național de Nefrologie, Timișoara, 2011

Limbi străine: franceza, engleza

“IULIU HAȚIEGANU”

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

CLUJ-NAPOCA

PhD THESIS

Abstract

**MARKERS OF CARDIOVASCULAR IMPAIRMENT
IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS**

Scientific coordinator

Prof. Dr. MIRELA GHERMAN-CĂPRIOARĂ

PhD researcher

CRISTIAN FLORIN BUDUREA

Cluj-Napoca, 2012

Contents

1. INTRODUCTION.....	7
2. CURRENT STAGE OF KNOWLEDGE.....	11
2.1. The predictive value of markers of carotid atherosclerosis and impairment of cardiac structure and function in cardiovascular risk assessment in chronic hemodialysis patients	11
2.1.1. Markers of carotid atherosclerosis.....	11
2.1.2. Markers of impairment of cardiac structure and function.....	18
2.2. The paradoxical pattern of some cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients	24
2.2.1. Arterial hypertension.....	24
2.2.2. Obesity.....	27
2.2.3. Dislipidemy.....	31
3. PERSONAL RESEARCH.....	35
3.1. Markers of carotid atherosclerosis and impairment of cardiac structure and function-prevalence and relationship with cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients	35
3.1.1. Aim and general objectives.....	36
3.1.2. Patients and methods.....	36
3.1.3. Markers of carotid impairment (intima-media thickness, atherosclerotic plaques,diameter of common carotid artery) and cardiovascular risk.....	41
3.1.4. Markers of impairment of cardiac structure (left ventricular mass, valvular calcifications, systolic and diastolic dysfunction) and cardiovascular risk.....	65
3.2. The impact of carotid atherosclerosis and impairment of cardiac structure on prognosis in chronic hemodialysis patients	83
3.2.1. Aim and general objectives.....	83
3.2.2. Patients and methods.....	84
3.2.3. The impact of carotid atherosclerosis and impairment of cardiac structure and function on cardiovascular events after 36 months follow-up.....	85

3.2.4. The impact of carotid atherosclerosis and impairment of cardiac structure and function on general and cardiovascular mortality.....	91
--	----

3.3. Determinant factors of changes in markers of impaired carotid and cardiac structure and function after 2- year follow-up.....112

3.3.1. Aim and general objectives.....	112
--	-----

3.3.2. Patients and methods.....	113
----------------------------------	-----

3.3.3. Determinant factors of changes in markers of carotid damage.....	116
---	-----

3.3.4. Determinant factors of changes in markers of impairment of cardiac structure and function.....	133
---	-----

3.4. Utility of ultrasonographic measurement of inferior vena cava diameter for estimation of intravascular volume status in chronic hemodialysis patients.....148

3.4.1. Aim and general objectives.....	148
--	-----

3.4.2. Patients and methods.....	149
----------------------------------	-----

3.4.3. Results.....	152
---------------------	-----

3.4.4. Discussions.....	158
-------------------------	-----

3.4.5. Conclusions.....	160
-------------------------	-----

3.5. Paradoxical pattern of some cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients.....161

3.5.1. Aim and general objectives.....	161
--	-----

3.5.2. Patients and methods.....	162
----------------------------------	-----

3.5.3. Relationship between arterial pressure and general and cardiovascular mortality.....	175
---	-----

3.5.4. Relationship between BMI and general and cardiovascular mortality....	182
--	-----

3.5.5. Relationship between dislipidemia and general and cardiovascular mortality.....	187
--	-----

4. GENERAL CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTIONS.....192

5. REFERENCES.....195

Key-words: carotid and cardiac markers, chronic hemodialysis, morbidity, mortality, inferior vena cava diameter, paradoxical pattern of risk factors

The thesis includes five clinical studies performed in chronic hemodialysis patients

The first study (prospective longitudinal analytic) was carried out in 54 chronic hemodialysis patients. Ultrasonographic measurement of intima-media thickness (IMT), diastolic diameter of common carotid artery (DCCA), evaluation of carotid atherosclerotic (ATS) and calcific plaques and transthoracic ecocardiography with evaluation of left ventricular mass index (LVMi), left ventricular hypertrophy, parameters of systolic and diastolic function and evaluation of valvular calcification were performed, and correlated with cardiovascular (CV) risk factors.

This study aims to evaluate the utility of these markers of impaired carotid and cardiac structure in assessing cardiovascular risk in chronic hemodialysis patients. In order to reach this objective the study analyzes the prevalence of these markers, the interrelations between carotid atherosclerosis and cardiac structure impairment and the relation between markers and CV risk factors.

The results show a high prevalence of markers of carotid atherosclerosis (67%) and cardiac structure (70%). It has been confirmed that the increase of IMT is a carotid atherosclerosis marker. Except for age, we didn't find any correlation between the carotid markers studied and evaluated traditional risk factors (gender, body mass index, arterial pressure, lipid profile, diabetes mellitus). Concerning cardiac markers, only the values of arterial pressure are associated with LVMi. Among the nontraditional risk factors, malnutrition, anemia and calcium-phosphate imbalance are associated with both carotid and cardiac markers. Valvular calcifications could be considered markers of systemic ATS and arterial calcification and risk factors for cardiac failure. We have also proved interrelations between arterial remodeling-cardiac remodeling-volemia-arterial pressure.

The second study (prospective longitudinal analytic) was carried out in the same group of patients and evaluates the impact of markers of carotid atherosclerosis and impairment of cardiac structure on the prognostic of the patients through the analysis of the relationship between the studied markers and cardiovascular events, general and cardiovascular mortality after 36-month follow-up.

The results show that carotid and cardiac markers are associated with cardiovascular events and general and cardiovascular mortality. Increased IMT and ATS plaques and calcific plaques are important markers for cardiovascular disease in chronic HD patients. Increased IMT

seems to be the most important marker being a predictor of cardiovascular and general mortality and associated with cardiovascular events. It was surprising to observe that LVMi and systolic dysfunction are not predictors of these events. Echographic examinations were carried out post dialysis, which surely influences these results.

In our patients, nontraditional risk factors, specific to chronic dialysis patients, seem to play a more important role than traditional risk factors in determining cardiovascular events and general and cardiovascular mortality.

The third study (prospective longitudinal analytic) was carried out in a group of 31 patients out of the 54 patients in the previous studies. This group includes self-selected patients that survived. In order to estimate the value of these markers as prognostic, time evolution monitoring and therapeutical indicators, we observed the evolution under treatment of carotid and cardiac markers and the correlations between changes of these markers in a 2-year period and their correlations with traditional risk factors as well as uremia-specific risk factors at the beginning of the study.

All patients showed changes in time of studied markers. Regression of GIM appeared in patients with more important structural cardiac and carotid abnormalities at the beginning of the study, while risk factors that were correlated with changes in IMT were lower hemoglobin and increased systolic BP and pulse pressure values. In patients that in the beginning had lower IMT there was a tendency to progression, while in patients with more advanced ATS (increased IMT) the tendency was to stabilization. Progression of ATS and carotid calcifications was observed. A possible role of malnutrition and inflammation in the development of atherosclerosis is suggested. An implication of phosphocalcic metabolism in arterial remodeling and the dependence of arterial changes to volemic status were demonstrated.

Concerning markers of cardiac structure impairment, regression of LVMi was apparent, without statistical significance. The modification of LVMi is associated with reduced dialysis vintage and with increased post dialysis arterial pressure. We can observe the low proportion of patients with systolic dysfunction (it should be mentioned that the echocardiographic examinations were carried out post dialysis) and the high proportion of patients with diastolic dysfunction. Valvular calcifications score did not increase, these seem to be associated to constituted ATS and not to incipient ATS. Active inflammation seems to play an important role in the process of valvular calcification.

The fourth study (prospective longitudinal analytic) evaluates the utility of ultrasonographic measurement of inferior vena cava diameter (IVCD) in order to estimate the intravascular volume status in a group of 70 chronic hemodialysis patients. To evaluate the role of the method in optimization of the dialysis treatment, in 27 out of the 31 patients mentioned in the previous study, we progressively adapted dry weight (DW) according to IVCD determinations carried out every 3 months for 2 years.

We found differences between evaluation of volemic status based on clinical criteria and that based on IVCD measurement. The role of volume in the pathogenesis of hypertension in chronic hemodialysis patients was demonstrated. Progressively adapting DW according to IVCD determination led to post dialysis euvolemia after six months. This state was preserved at the end of 2-year follow-up. The adaptation of DW in chronic hemodialysis patients through periodic IVCD ultrasonographic measurement seems to be advisable.

The fifth study (retrospective longitudinal observational) carried out in 954 chronic hemodialysis patients intends to establish the existence of inverse pattern (in comparison to general population) of the relationship between some cardiovascular risk factors (arterial pressure, BMI, cholesterol) and general and cardiovascular mortality.

The results revealed that mortality in this group of chronic hemodialysis patients is higher compared to general population, but lower (8.8%/year) than that shown in literature (12-20%/year) in chronic hemodialysis patients. The risk factors associated with general mortality are arterial pressure, albuminemia, calcemia and creatinine, while arterial pressure and CRP are associated with cardiovascular mortality.

Compared to general population, a reversed relationship between arterial pressure and mortality risk was demonstrated. Thus, patients with BP<110/70 mmHg show higher mortality risk from general and cardiovascular causes compared to patients with BP>110/70 mmHg and even to those with BP>140/90 mmHg. This relation could be due to the comorbidities of patients with lower BP. BMI does not show an association with general and cardiovascular mortality in contrast to general population, which can be explained by the implication of malnutrition inflammation syndrome. We found no association with general and cardiovascular mortality for dyslipidemia either. A possible role of nutrition was taken into account.

General Conclusions.

This study proved the importance of markers of carotid atherosclerosis and cardiac structure changes for cardiovascular risk in chronic hemodialysis patients.

- The prevalence of markers of carotid atherosclerosis (67%) and of cardiac structure impairment (70 %) studied is high.
- We found interrelations between arterial remodeling, cardiac remodeling, volemia and arterial pressure.
- Except for age, we did not find any correlation between studied carotid ATS markers and the evaluated traditional risk factors. Concerning cardiac markers, only the values of arterial pressure are associated with LVMi. Among the nontraditional risk factors, malnutrition, anemia and calcium-phosphate imbalance are associated with these markers.
- For cardiovascular disease in chronic hemodialysis patients, carotid markers seem to be more important than cardiac ones. Increased IMT is the most important studied marker, being a predictor of general and cardiovascular mortality and being associated with the appearance of cardiovascular events.
- Nontraditional factors specific to chronic dialysis patient play a more important role than traditional factors in determining cardiovascular events and mortality.
- The changes in studied markers after a two year follow-up period in a subgroup of patients that survived were not statistically significant. The risk factors correlated with changes in IMT were: lower hemoglobin and increased systolic BP and pulse pressure, while changes in LVMi were associated to lower dialysis vintage and higher post dialysis values of arterial pressure.
- We found differences between the evaluation of volemia status based on clinical criteria and that based on IVCD evaluation. We consider that it might be useful to adapt the DW of chronic hemodialysis patients by serial ultrasonographic measurement of IVCD.
- Mortality in the group of 954 of chronic hemodialysis patients is increased as compared to general population, but lower than that shown in literature in dialysis patients.
- We found that the relationship between arterial pressure, IMC, dislipidemia and death risk is different compared to general population.

Personal Contribution.

This study approaches many aspects of cardiovascular disease in chronic hemodialysis patients.

It analyses the influence of ultrasonographic markers of cardiovascular structural and functional changes on the prognosis of these patients from two points of view: on one hand this study investigates the interrelation between ultrasonographic markers of cardiovascular disease and traditional risk factors and the risk factors specific to chronic hemodialysis; on the other hand, the study examines the association between ultrasonographic markers of cardiovascular disease and general and cardiovascular mortality. These two aspects have not been investigated yet in chronic hemodialysis patients in Romania.

This study identified numerous interactions between both carotid markers and cardiac markers and between these markers and cardiovascular risk factors. Interrelations between arterial remodeling, cardiac remodeling, volemia and arterial pressure were underlined.

This thesis also proved the high prevalence of the studied markers and their association with nontraditional risk factors. Increased IMT seems the most important marker studied, being a predictor of general and cardiovascular mortality and being associated to cardiovascular events.

Because of the association of nontraditional risk factors with the studied cardiovascular markers, cardiovascular events and general and cardiovascular mortality *we can conclude that as far as cardiovascular disease is concerned, dialysis patient-specific factors are more important than traditional ones. The role of traditional cardiovascular risk factors in HD is likely to be masked by the more deleterious effects of nontraditional cardiovascular risk factors. Correction of anemia, hyperphosphatemia, hypertension and malnutrition status are likely to be important for the prevention of cardiovascular disease progression in HD patients.*

The study demonstrated that, except for clinical methods, there are other strategies that could help maintaining a correct volemic status in these patients. Furthermore, *differences between determination of volemia status by clinical criteria and that based on ultrasonographic measurement of the inferior vena cava diameter were found. Progressive adaptation of dry weight of patients by using this method led to reducing of intradialytic adverse events and to a better blood pressure control.*

Being carried out in a high number of chronic hemodialysis patients, this study demonstrated a different relation compared to general population between arterial pressure, BMI, dislipidemia and death risk. More precisely, hypertension, obesity, hipercolesterolemia are not associated to increased death risk. Lower arterial pressure increases the death risk in comparison to normal and increased arterial pressure, while in the case of BMI and dislipidemia their impact on surviving is reduced. It can be questioned if the target values for BMI, lipid profile and arterial pressure recommended in general population are adequate in these patients.

These results suggest that the *pathogenesis of cardiovascular disease in this group of patients is more complex than in the general population due to the impact of nontraditional risk factors specific to chronic hemodialysis patients. A series of markers of carotid atherosclerosis and of cardiac structure impairment (that can be easily determined by ultrasonography) could be used both as prognostic indicators for monitoring evolution in time and as therapeutic indicators.*

The thesis includes 241 references from recent literature.

CURRICULUM VITAE

Personal data. BUDUREA CRISTIAN FLORIN

- Date of birth. 03.11.1974
- Address. str Ana Aslan n0 40, Cluj-Napoca
- Phone. 0364116801

Education.

- 1989-1993- “Mihai Eminescu“ College, Oradea, chemistry-biology profile
- Baccalaureate 1993 juin session, Diploma of baccalaureate Seria K

No.95269 / data 19.08.1993, Theoretical College “Mihai Eminescu“ Oradea

- 1993-1999 - Faculty of Medicine - University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca
- License exam 1999 september session, License diploma No. 153/01.10.1999
- License exam „ Etiology and incidence of cardiac rhythm disorders in children in casuistic of Pediatrics II Clinic Cluj Napoca”
- 2010, May – Certificate of competency in General Ultrasound obtained by exam in Education and Research Center of Ultrasonography “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Professional activity.

- 2000-2001- Clinical intern doctor in the department of third Internal Medicine Clinic and third Surgical Medicine Clinic, Cluj- Napoca
- 2001- 2006- resident in nephrology – Nephrology and Dialysis Clinic ”Mihai Manasia” Cluj Napoca- Emergency County Hospital Cluj Napoca
- 1 Nov.2004-1 Nov.2005- Clinical intern doctor in C.H.U Nancy- Service de Néphrologie du Prof. M. Kessler
- 2006, October- Nephrology specialist diploma obtained by the National Competition in Cluj-Napoca University Center
- 2007-2011 – PhD attendant, Nephrology Department, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- from 2007- Specialist in nephrology in Nefromed Dialysis Centers Cluj- Napoca

Postgraduate training.

- National Conference of The Romanian Society of Nephrology- București, 2001
- National Congress of Pneumology, Cluj-Napoca, 2001
- National Congress of Nephrology, Cluj-Napoca, 2003
- Symposium “ There are barriers to iv therapy with erythropoietin in dialysis patients?” Cluj Napoca, 2003
- Symposium “ Nebivolol in cardiovascular pathology”, Cluj Napoca, 2004
- The 3rd Romanian - English conference “ News in anesthesia and intensive care”, Cluj-Napoca, Romania, 2004
- The 2nd Renal Failure Academy , Constanța, 2004
- The 11th Budapest Nephrology School, Budapest, Hungary, 2004
- The 6-th Renal Failure Academy, Venus 2008
- The 6-th National Congress of Nephrology, Sinaia, 2009
- 9th Bantao Congress (Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Transplantation and Artificial Organs), Antalya, Turcia, 2009
- Symposium Renal Rounds “ Practical aspects in the management of dialysis patients” Cluj Napoca, 2011
- The 7-th National Congress of Nephrology, Timișoara, 2011

Scientific activity.

Articles in extenso.

1. **C. Budurea**, S. Răcășan, I.M. Pațiu, M. Gherman-Căprioara. Utility of ultrasound measurement of the inferior vena cava for estimation of intravascular volume status in hemodialysis patients. Clujul Medical 2010;83(4): 663-668, B+ CNCSIS
2. **Budurea Cristian**, Budurea Claudia, Racasan Simona, Lotrean Lucia, Patiu Ioan Mihai, Gherman-Căprioara Mirela. Relationship between carotid and cardiac ultrasonographic changes and risk factors in hemodialysis patient. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology 2011; 15(4):322-326, B+ CNCSIS

Scientific works published as abstracts or communications.

1. Bakó G, Blaga A, **Budurea C.**, Bereczki Sz, Moraru L. Hemodialysis prescription influence in mortality and morbidity of chronic hemodialysis patients. Oral communication, National Congress of Nephrology, Cluj-Napoca, 2003
2. Bakó G, Blaga A, **Budurea C.**, Bereczki Sz, Moraru L. Epidemiology of acute renal failure treated by hemodialysis (1990-2002) in Bihor county. Poster Session, National Congress of Nephrology, Cluj-Napoca, 2003
3. **C. Budurea**, S. Răcășan, I.M. Pațiu, M. Gherman-Căprioară. Ultrasound measurement of the inferior vena cava for estimation of intravascular volume status in hemodialysis patients. Oral communication, 6-th National Congress of Nephrology, Sinaia, 2009
4. **C. Budurea**, S. Răcășan, I.M. Pațiu, M. Gherman-Căprioară. Dry weight adaptation by ultrasound measurement of the inferior vena cava in hemodialysis patients. Poster Session, 9th Bantao Congress, Antalya, Turkey, 2009
5. **C. Budurea**, Cl. Budurea, S. Răcășan, I.M. Pațiu, M. Gherman-Căprioara. Carotid and cardiac ultrasonographic changes are asociated with cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. Poster Session, World Congress of Nephrology, Vancouver, Canada, 2011
6. **C. Budurea**, Cl. Budurea, S. Răcășan, I.M. Pațiu, M. Gherman-Căprioară. Markers of cardiovascular impairment in chronic hemodialysis patients. The prevalence and relationship with cardiovascular risk factors. Oral communication ,7-th National Congress of Nephrology, Timișoara, 2011

Foreign languages. french, english