

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT



ANEMIA RENALĂ - FACTOR DE RISC  
PENTRU BOALA CARDIOVASCULARĂ  
ȘI BOALA CRONICĂ DE RINICHI

- REZUMAT -

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:  
PROF. UNIV. EUGEN MOȚA

STUDENT DOCTORAND:  
Dr. CRISTINA-DANIELA CANĂ-RUIU

CRAIOVA  
2013

## CUPRINS

Introducere .....	3
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII .....	4
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ .....	5
SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII.....	5
Scopul cercetării .....	5
Obiectiv principal .....	5
Obiective secundare .....	5
MATERIAL ȘI METODĂ .....	5
Populația studiată.....	5
Criterii de includere și excludere.....	6
REZULTATE .....	6
Caracteristici demografice, clinice și paraclinice.....	6
Stabilirea prevalenței anemiei renale în boala cronică de rinichi .....	6
Studiul influenței anemiei renale asupra bolii cronice de rinichi și bolii cardiovasculare .....	8
Evaluarea importanței corectării anemiei renale și impactul asupra progresiei bolii cronice de rinichi și a bolii cardiovasculare.....	9
Studiul influenței anemiei renale și a factorilor de risc asociați asupra supraviețuirii la pacienții cu boală cronică de rinichi. ....	11
CONCLUZII FINALE.....	11

## Introducere

Anemia, o complicație obișnuită a bolii cronice de rinichi (BCR), apare precoce, încă din stadiile incipiente ale acesteia, și se asociază cu accelerarea declinului ratei filtrării glomerulare (RFG).

Boala cardiovasculară (BCV) reprezintă principala cauză de mortalitate și morbiditate la pacienții cu BCR. Insuficiența cardiacă (IC), boala cardiacă ischemică (BCI) și hipertrofia ventriculară stângă (HVS) au o prevalență ridicată la pacienții cu BCR. Anemia este o trăsătură comună la pacienții cu BCR și BCV, conducând la declinul RFG, agravarea disfuncției cardiace și creșterea ratei mortalității.

Corectarea anemiei se asociază cu ameliorarea toleranței la efort, a activității fizice, ameliorarea funcției cardiace și încetinirea declinului RFG și prelungirea timpului până la inițierea terapiei de substituție renală, dar tratamentul anemiei la această categorie de pacienți este strict individualizat.

Conform Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), BCR a fost definită ca anomalii funcționale sau structurale renale cu durată de peste 3 luni. BCR a fost clasificată în funcție de RFG în 5 stadii: stadiul 1 RFG  $\geq 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, stadiul 2 RFG cuprinsă între 60–89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, stadiul 3a RFG cuprinsă între 45–59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, stadiul 3b RFG cuprinsă între 30–44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, stadiul 4 RFG cuprinsă între 15–29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> și stadiul 5 RFG  $< 15$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Conform KDIGO diagnosticul anemiei este formulat la o valoare a Hb sub 13 g/dl la bărbați și sub 12 g/dl la femei.

Un management adecvat al anemiei, BCR și a BCV poate conduce la reducerea spitalizării, ameliorarea calității vieții și reducerea ratei mortalității la acești pacienți.

*Cuvinte cheie:* boala cronică de rinichi (BCR), anemia, boala cardiovasculară (BCV), rata filtrării glomerulare (RFG), insuficiență cardiacă (IC), sindromul cardio-renal-anemia ((CRA).

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Patogeneza anemiei în BCR este multifactorială, incluzând în principal deficitul de EPO, de fier dar și statusul inflamator. Stimularea producției de EPO este activată de factorii transcripționali induși de hipoxie (HIF). Prezența DZ, dezvoltarea HPT secundar și a inflamației specifice BCR sunt factori ce contribuie la agravarea anemiei și la reducerea răspunsului la administrarea de EPO exogenă. Cunoașterea factorilor și a mecanismelor ce contribuie la dezvoltarea anemiei în BCR este de importanță fundamentală întrucât corectarea lor poate ameliora gradul anemiei și implicit poate încetini progresia BCR.

Anemia poate accelera progresia BCR prin hipoxie, stres oxidativ și fibroză interstițială. Hipoxia și stresul oxidativ stimulează producerea de matrice extracelulară de către fibroblaști. Anemia asociată inflamației la pacienții cu BCR este asociată cu reducerea răspunsului la terapia cu EPO iar introducerea în schema de tratament a pacienților cu BCR a medicației cu rol antiinflamator și antioxidant poate ameliora anemia și reduce declinul RFG. Tratamentul cu EPO poate încetini progresia BCR atât prin corectarea anemiei, cât și prin efectele antioxidative și antiapoptotice.

BCV reprezintă principala cauză de deces în întreaga lume, având o prevalență ridicată la pacienții cu BCR. Prezența anemiei, indiferent de stadiul BCR, este asociată cu un prognostic nefavorabil și creșterea ratei mortalității. Creșterea debitului cardiac secundar anemiei devine un răspuns maladadaptativ la pacienții cu BCR ca rezultat al dezvoltării în timp a hipertrofiei miocardice și a dilatației ventriculare. Astfel, relația dintre anemie și BCV rezultă din alterările structurale și funcționale ale ventriculului stâng: HVS, cardiomiopatie, BCI și IC. Anemia reprezintă un important predictor al evoluției nefavorabile la pacienții cu IC, fiind asociată cu creșterea nivelelor serice ale peptidului natriuretic amino-terminal (NT-proBNP). NT-pro-BNP, indicator al decompensării acute a cordului, sintetizat ca răspuns la creșterea presiunii și supraîncărcării de volum, este un predictor al evenimentelor cardiovasculare și al mortalității generale. Hipoxia secundară anemiei contribuie la progresia leziunilor de ASC și creșterea riscului cardiovascular, anemia renală fiind asociată cu creșterea frecvenței și severității evenimentelor ischemice cerebrale. Cele trei condiții BCR, anemia și boala cardiovasculară sunt interconectate în cadrul complexului denumit sindromul cardio-renal-anemia (CRA) în cadrul căruia cei trei factori se influențează reciproc. Managementul adecvat al anemiei reprezintă o modalitate de a întrerupe cercul vicios al sindromul CRA. Corectarea anemiei cu EPO sau preparate de fier poate ameliora HVS, fracția de ejeție (FE), clasa

funcțională NYHA (New York Heart Association) și necesarul de diuretice, poate stabiliza și chiar crește RFG și poate reduce durata de spitalizare. Corectarea anemiei renale este crucială în prevenția progresiei IC. În absența corectării anemiei din IC devin ineficiente toate celelalte măsuri terapeutice. Terapia cu EPO se inițiază la pacienți cu BCR la valori ale Hb sub 10 g/dl, după excluderea altor cauze ale anemiei și atingerea echilibrului optim al fierului pentru eritropoieză. Se recomandă individualizarea și ajustarea dozelor de EPO astfel încât să se reducă riscul de evenimente trombotice și variabilitatea Hb care asociază creșterea riscului cardiovascular și reducerea supraviețuirii. Trebuie evitată pe cât posibil administrarea masei eritrocitare, îndeosebi la pacienții ce urmează a fi supuși unui transplant renal. Noi agenți terapeutici de stimulare a eritropoiezei pot reprezenta terapii alternative la pacienții cu anemie non-responsivi la administrarea de EPO.

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII**

#### **Scopul cercetării**

Constă în studiul influenței anemiei renale asupra funcției cardiace și a progresiei BCR.

#### **Obiectiv principal**

Evaluarea rolului anemiei renale în dezvoltarea BCV și în progresia BCR.

#### **Obiective secundare**

1. Stabilirea prevalenței anemiei renale la pacienții cu BCR.
2. Evaluarea importanței corectării anemiei renale și impactul asupra progresiei BCR și a BCV.
3. Studiul influenței anemiei renale și a factorilor de risc asociați asupra supraviețuirii la pacienții cu BCR.

## **MATERIAL ȘI METODĂ**

### **Populația studiată**

Am inclus în studiu 165 pacienți cu BCR stadiile 3-5 monitorizați în ambulatoriu sau spitalizați în Clinica de Nefrologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență

Craiova. Un lot de 96 pacienți au avut anemie, iar lotul martor a inclus 69 pacienți fără anemie.

### **Criterii de includere și excludere**

*Criteriile de includere* au fost:

- pacienți cu BCR stadiile 3-5 a căror eRFG a fost sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- pacienți transplantați renal a căror eRFG a fost sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- pacienți aflați în terapii de substituție a funcțiilor renale prin hemodializă sau dializă peritoneală

*Criteriile de excludere* au fost:

- lipsa acordului scris al pacientului de a participa la efectuarea acestui studiu
- anemia de alte cauze (prin deficit de vitamina B12, acid folic, anemii hemolitice, neoplazii, infecții și pierderi sanguine de orice cauză).
- reacții alergice la eritropoietină

## **REZULTATE**

### **Caracteristici demografice, clinice și paraclinice**

*Distribuția pe sexe a pacienților:* lotul de studiu: 53 (55,20%) femei și 43 (44,80%) bărbați. Lotul de control: 19 (27,53%) femei și 50 (72,47%) bărbați. Vârsta medie a pacienților cu anemie a fost 58,33 ± 15,16 ani iar a celor fără anemie a fost 59,09 ± 13,23 ani (95% CI: -5,237–3,730, p=0,740). Modalitatea de inițiere a dializei: 79,16% pe cateter venos central (CVC), la 12,50% pacienți s-a inițiat pe cateter peritoneal (CP) și la 8,34% din pacienți s-a inițiat pe fistulă arterio-venoasă (FAV).

### **Stabilirea prevalenței anemiei renale în boala cronică de rinichi**

Între nivelul Hb și vârstă nu a existat o corelație semnificativă statistic. Prevalența anemiei a fost mai mare la femei comparativ cu bărbații, femeile prezentând un risc de 2 ori mai mare de dezvoltare a anemiei comparativ cu bărbații (OR=2,005, p=0,0001). Anemia a fost mai severă la sexul feminin comparativ cu sexul masculin (10,34 ± 2,04 g/dl versus 11,11 ± 2,62 g/dl, 95% CI: -1,5125 – -0,0315, p=0,041). Tipul nefropatiei nu a influențat însă semnificativ statistic prezența anemiei și nici severitatea acesteia (p>0,05).

Prevalența anemiei a crescut cu declinul RFG de la 18,52% în stadiul 3 la 72,73% în stadiul 5, cea mai ridicată prevalență a anemiei fiind observată la pacienții tratați prin hemodializă (82,46%). La pacienții care au beneficiat de o grefă renală prevalența anemiei a fost de 33,33%. Comparând nivelul mediu al Hb pacienților aflați în stadiul 5 cu pacienții aflați în stadiul 5PD și respectiv 5HD, nu s-au observat diferențe semnificative statistice ( $10,07 \pm 3,65$  g/dl versus  $10,43 \pm 4,94$  g/dl,  $p=0,62$  și respectiv  $10,07 \pm 3,65$  g/dl versus  $9,31 \pm 2,11$  g/dl,  $p=0,24$ ). Prevalența și severitatea anemiei au fost mai mari la pacienții dializați incidenți comparativ cu cei prevalenți. La inițierea terapiei de substituție renală prin dializă prevalența anemiei a fost de 95,8%, în timp ce pacienții prevalenți au avut o prevalență a anemiei de 67,7% ( $\text{Chi}^2=27,96$ ,  $p=0,0001$ ). Nivelul Hb a fost semnificativ mai scăzut la pacienții dializați incidenți comparativ cu cei prevalenți ( $8,11 \pm 2,27$  g/dl versus  $10,29 \pm 2,86$  g/dl, 95% CI: - 9,037 - -3,051,  $p=0,0001$ ). Utilizarea pentru hemodializă a unei căi temporare de abord vascular a fost asociată cu un risc mai mare de dezvoltare a anemiei comparativ cu calea de abord permanentă (OR=1,38 versus OR=0,72,  $p=0,02$ ). De asemenea, pacienții dializați pe CVC au avut un nivel al Hb semnificativ statistic mai mic comparativ cu cei dializați pe CP ( $8,41 \pm 2,37$  g/dl versus  $10,48 \pm 2,22$  g/dl, 95% CI: - 3,432 - -0,708,  $p=0,002$ ) sau pe FAV ( $8,41 \pm 2,37$  g/dl versus  $10,11 \pm 1,66$  g/dl, 95% CI: -2,742 - -0,658,  $p=0,004$ ). Între nivelul Hb la pacienții dializați peritoneal și cei hemodializați pe FAV nu au existat diferențe semnificative statistice ( $10,48 \pm 2,22$  g/dl versus  $10,11 \pm 1,66$  g/dl, 95% CI: -1,348 - 0,657,  $p=0,474$ ).

#### *Anemia și statusul nutrițional*

Malnutriția pacienților cu BCR a fost asociată cu un risc semnificativ mai mare de dezvoltare a anemiei comparativ cu pacienții fără malnutriție (OR=4,672, 95% CI: 1,089 - 20,041,  $\text{Chi}^2=5,502$ ,  $p=0,015$ ). Anemia a fost mai severă la pacienții cu malnutriție comparativ cu cei fără malnutriție ( $9,19 \pm 2,71$  g/dl versus  $10,93 \pm 2,33$  g/dl, 95% CI: - 3,004 - - 0,473,  $p=0,007$ ). Prezența obezității a fost asociată cu un risc mai mic de dezvoltare a anemiei comparativ cu pacienții fără obezitate (OR=0,419, 95% CI: 0,234 - 0,750,  $\text{Chi}^2=9,240$ ,  $p=0,002$ ). Nivelul seric al Hb s-a corelat pozitiv cu IMC-ul ( $r=0,315$ ,  $p=0,0001$ )

*Anemia și inflamația:* prevalența anemiei a fost mai mare la pacienții cu valori ale feritinei serice peste 500 ng/ml comparativ cu cei sub 500 ng/ml (coeficient de contingență 0,275,  $p=0,001$ ). Un nivel al proteinei C reactive (PCR) mai mare de 3 mg/dl a fost asociat cu o prevalență mai mare a anemiei comparativ cu pacienții cu PCR sub 3 mg/dl (coeficient de contingență 0,239,  $p=0,001$ ).

*Anemia și hiperparatiroidismul secundar:* valori ale intact parathormonului (iPTH) peste 300 pg/ml au fost asociate cu o prevalență mai mare a anemiei comparativ cu iPTH sub 300 pg/ml (coeficient de contingență 0,333,  $p=0,0001$ ). Nivelul Hb s-a corelat negativ cu valoarea iPTH ( $r=-0,483$ ,  $p=0,0001$ ). Prezența HPT secundar a reprezentat un factor de risc independent pentru dezvoltarea anemiei (OR=1,971, 95% CI: 1,503 – 2,584,  $p=0,0001$ ). Testul t student de comparare a mediilor a aratat valori ale Hb mai mici la pacienții cu HPT secundar comparativ cu cei fără HPT secundar ( $10,33 \pm 2,08$  g/dl versus  $13,11 \pm 1,84$  g/dl, 95% CI: -3,717 - -1,834,  $p=0,0001$ ).

### **Studiul influenței anemiei renale asupra bolii cronice de rinichi și bolii cardiovasculare**

#### *Studiul influenței anemiei renale asupra bolii cronice de rinichi*

În prezența anemiei, afectarea renală a fost mai severă. Analizând printr-un model de regresie logistică influența anemiei asupra severității BCR s-a observat că prezența anemiei a fost asociată cu un risc semnificativ mai mare de a avea o RFG sub 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (OR=5,907, 95% CI: 2,973 – 11,734,  $p=0,0001$ ) comparativ cu pacienții fără anemie. Diureza reziduală a pacienților cu anemie, la includerea în studiu, a fost mai mică comparativ cu diureza pacienților fără anemie ( $1201,04 \pm 882,99$  ml versus  $1836,96 \pm 918,10$  ml, 95% CI: - 715,71 – 156,11,  $p=0,002$ ), între diureză și nivelul Hb existând o relație directă, semnificativă statistic ( $r=0,300$ ,  $p=0,0001$ ). Nivelul seric al Hb s-a corelat negativ cu valoarea proteinuriei ( $r = -0,243$ ,  $p=0,008$ ). Nivelul mediu al Hb a fost mai mic la pacienții cu macroalbuminurie comparativ cu cei fără ( $10,10 \pm 2,45$  g/dl versus  $10,98 \pm 2,37$  g/dl,  $p=0,032$ ).

#### *Studiul influenței anemiei renale asupra bolii cardiovasculare*

Funcția sistolică a VS apreciată prin FEVS a fost mai redusă la pacienții cu anemie comparativ cu cei fără anemie ( $48,47 \pm 7,61\%$  versus  $51,55 \pm 6,24\%$  (95% CI: - 5,2834 - -0,8742,  $p=0,006$ ). Prevalența disfuncției cardiace sistolice a fost mai mare la pacienții cu anemie comparativ cu cei fără anemie (39,6% versus 17,4%), anemia reprezentând un factor de risc pentru dezvoltarea disfuncției cardiace sistolice (OR=1,507, 95% CI: 1,187 – 1,914,  $p=0,002$ ). Între Hb și FEVS la pacienții cu BCR studiați a existat o corelație înalt semnificativă din punct de vedere statistic ( $r = 0,273$ ,  $p=0,001$ ). Analiza prin regresie logistică a influenței nivelului Hb asupra disfuncției cardiace sistolice și curba ROC asociată demonstrează un model logistic valid (95% CI: 0,587 – 0,766,  $p=0,0001$ ). Analiza regresiei logistice a influenței nivelului Hb asupra



disfuncției cardiace diastolice nu arată semnificație statistică (95% CI: 0,427– 0,607,  $p=0,712$ ).

47,88% din pacienții cu BCR studiați au fost diagnosticați cu IC. Anemia a reprezentat un factor de risc independent pentru dezvoltarea IC (OR=2,12, 95% CI: 1,419 – 3,169,  $p=0,0001$ ). Anemia a fost mai severă la pacienții cu simptomatologie de IC prezentă comparativ cu cei fără manifestări ale IC evidente (valorile pentru Hb au fost:  $9,84 \pm 2,24$  g/dl versus  $11,63 \pm 2,24$  g/dl,  $p=0,0001$ , 95% CI= -2,4872 - -1,1055). După efectuarea unei analize de regresie logistică pentru a urmări influența nivelului Hb asupra dezvoltării IC a rezultat un model logistic valid ( $p=0,0001$ ). Prevalența anemiei a fost de 43% la pacienții fără simptomatologie de IC, 65% la pacienții cu IC clasa II NYHA, 79,25% la pacienții cu IC clasa III NYHA și 66,67% în IC clasa IV NYHA.

Riscul de dezvoltarea a HVS a fost mai mare la pacienții cu anemie comparativ cu cei fără anemie (OR=1,311, 95% CI=0,989 -1,737,  $p=0,035$ ). Între valoarea SIV și respectiv PPVS și nivelul seric al Hb a existat o corelație negativă semnificativă statistic.

10 (14,49%) din pacienții fără anemie și 32 (33,33%) din pacienții cu anemie au dezvoltat evenimente trombotice în cele 12 luni, riscul fiind mai mare pentru pacienții cu anemie (OR=1,562,  $p=0,042$ ). Prevalența BCI a fost mai mică la pacienții fără anemie comparativ cu cei cu anemie (21,73% versus 46,87%,  $p=0,040$ ), dar severitatea anemiei nu a diferit cu prezența BCI ( $10,78 \pm 2,52$  g/dl versus  $10,77 \pm 2,21$  g/dl,  $p=0,977$ ).

### **Evaluarea importanței corectării anemiei renale și impactul asupra progresiei bolii cronice de rinichi și a bolii cardiovasculare**

#### *Caracteristici generale*

Lotul pacienților cu anemie a fost împărțit în două subgrupuri, grupul A – 49 pacienți care nu au beneficiat de tratament pentru anemie și grupul B – 47 pacienți cu anemie care au primit tratament. Din grupul B, 31 (66%) au primit EPO, 6 (12,76%) au primit numai preparate de fier, 10 (21,24%) au primit atât EPO cât și fier, la 11 (23%) dintre pacienți s-a impus administrarea de transfuzii de masă eritocitară.

#### *Evaluarea importanței corectării anemiei și impactul asupra progresiei BCR*

Creșterea RFG a fost mai mare în grupul pacienților tratați comparativ cu cei netratați ( $9,97 \pm 0,83$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an versus  $7,70 \pm 1,02$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an,  $p=0,005$ ). Din lotul pacienților la care RFG a scăzut, diferențele sunt ne semnificative între cele două loturi. Analizând evoluția nivelului creatininei serice după 12 luni, se observă o creștere a creatininei serice cu 0,74 mg/dl/an la pacienții netratați și respectiv o scădere a nivelului creatininei serice cu 0,18 mg/dl/an la pacienții tratați, dar în ambele situații

diferențele nu au fost semnificative statistic ( $p > 0.05$ ). Influența semnificativă a ERI asupra funcției renale a fost evidențiată în urma unui model de regresie binară care arată un risc de 2,7 ori mai mare a a avea RFG sub 15 ml/min/1,73 mp pentru pacienții cu rezistența la EPO (OR=2,701,  $p=0.009$ ). Testul de comparare a mediilor utilizat pentru analiza evoluției diurezei reziduale pe parcursul celor 12 luni de monitorizare arată o reducere mai mare a diurezei la pacienții netratați comparativ cu cei tratați ( $268.76 \pm 194.17$  ml versus  $166.37 \pm 103.32$ ,  $p=0.002$ ).

*Evaluarea importanței corectării anemiei renale și impactul asupra BCV*

Prevalența HTA după 12 luni nu a diferit semnificativ statistic cu administrarea terapiei anemiei: a crescut cu 2.05% la pacienții din grupul A și respectiv cu 4.28% la pacienții din grupul B ( $p < 0.05$ ).

Dintre pacienții la care FEVS a crescut, această creștere a fost mai mare la pacienții tratați comparativ cu cei netratați ( $9.53 \pm 0.22\%$  versus  $8.93 \pm 0.28\%$ ,  $p=0.0001$ ). Dintre pacienții la care la care FEVS a scăzut, scăderea a fost semnificativ mai mare pentru cei netratați ( $-10.03 \pm 0.42\%$  versus  $-7.93 \pm 0.41$ ,  $p=0.0001$ ). Au existat însă și pacienți la care FEVS a rămas nemodificată atât în grupul celor tratați (29,26%) cât și al celor netratați (23,91%). Pacienții la care Hb s-a menținut peste 11 g/dl au prezentat după 12 luni o creștere ne semnificativă a FEVS ( $2.72 \pm 0.51\%$ ,  $p=0.105$ ), însă FEVS la pacienții cu un nivel al Hb sub 11 g/dl a scăzut cu  $3.56 \pm 0.38\%$ ,  $p=0.018$ .

Prevalența BCI la pacienții tratați cu EPO a scăzut de la 46,3% la includerea în studiu la 31,7% după 12 luni (coeficientul de contingență=0,452,  $p=0.052$ ), iar la cei netratați nu s-a modificat semnificativ după 12 luni (47,2% versus 45,5%,  $p=0.541$ ).

Prevalența IC după 12 luni a scăzut la pacienții tratați cu EPO (65,9% versus 46,3%,  $p=0.025$ ) și a crescut semnificativ la pacienții cu anemie netratați cu EPO (58,2% versus 70,90%,  $p=0.045$ ). Introducând într-un model de regresie logistică rezistența la EPO (ERI) și IC s-a observat un risc de 7,6 ori mai mare de a dezvolta IC pentru pacienții cu rezistență la EPO (OR=7,607,  $p=0.004$ ). Pacienții care au dezvoltat evenimente trombotice au necesitat doze mai mari de EPO comparativ cu cei fără evenimente trombotice. ERI a fost mai mare la pacienții care au dezvoltat evenimente trombotice comparativ cu cei fără evenimente trombotice ( $0,066 \pm 0,016$  mcg/Kg/săptămână/g Hb versus  $0,046 \pm 0,029$  mcg/Kg/săptămână/g Hb, 95% CI: 0,001 – 0,038,  $p=0.034$ ). Un model de regresie binară efectuat pentru influența rezistenței la EPO asupra riscului de evenimente cardiovasculare arată o relație semnificativă statistic (OR=4,05,  $p=0.44$ ).

### **Studiul influenței anemiei renale și a factorilor de risc asociați asupra supraviețuirii la pacienții cu boală cronică de rinichi.**

Riscul de deces nu a diferit semnificativ statistic cu prezența anemiei (OR=1,210, 95% CI: 0,821 – 1,782,  $p>0,05$ ). Analiza supraviețuirii la lotul de pacienți tratați comparativ cu cei netratați de asemenea nu arată diferențe semnificative ale riscului de deces.

În prezența anemiei un nivel seric al fosforului peste 4,5 mg/dl, macroalbuminuria și RFG sub 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> au fost asociate cu un risc mai mare de deces ( $p<0,05$ ).

Pacienții cu IC comparativ cu cei fără IC au prezentat un risc semnificativ mai mare de deces (OR=2,094, 95% CI: 1,650 – 2,657,  $p=0,001$ ) independent de prezența anemiei. Pacienții fără simptomatologie de IC au avut o supraviețuire mai bună comparativ cu cei cu IC clasa II NYHA ( $p=0,051$ ), clasa III NYHA ( $p=0,009$ ) și respectiv clasa IV NYHA ( $p=0,0001$ ).

### **CONCLUZII FINALE**

1. Anemia reprezintă un important factor de risc pentru progresia BCR, iar corectarea acesteia a fost asociată cu ameliorarea RFG, fără a influența însă nivelul proteinuriei.
2. Anemia reprezintă un important factor de risc pentru dezvoltarea HVS, a bolii cardiace ischemice, a disfuncției cardiace sistolice și a IC, corectarea ei fiind asociată cu ameliorarea FEVS, reducerea prevalenței bolii cardiace ischemice și a IC, dar fără a influența HVS.
3. Prevalența anemiei renale a crescut cu declinul RFG, anemia fiind mai severă și mai frecvent întâlnită la femei, la pacienții dializați incidenți, îndeosebi pe cateter venos central, în prezența malnutriției, inflamației și a hiperparatiroidismului secundar.
4. Anemia nu a reprezentat un predictor independent al mortalității în BCR, dar în asociere cu alți factori de risc precum macroalbuminuria, hiperfosfatemia, afectarea renală severă ori IC, a contribuit la reducerea supraviețuirii acestor pacienți.
5. Indiferent de cauza anemiei în BCR și de factorii de risc asociați, managementul precoce al acestei entități se impune în vederea reducerii riscului cardiovascular și a progresiei BCR.