

Markeri endotelne disfunkcije i preživljavanje arterio–venskih fistula

Aleksandar Janković

Kliničko odeljenje za nefrologiju i poremećaje metabolizma sa
dijalizom “Prof. dr Vasilije Jovanović”

KBC Zvezdara



Terminalna bubrežna slabost; Hemodijaliza

- ▶ U celom svetu porast broja bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću

(Srbija: 2005.g 3530 bolesnika, a 2014.g 5858)

- ▶ Najčešće korišćeni modalitet: hemodijaliza ili transpalntacija

hemodijaliza	Tx
Belgija	Austrija
Francuska	Danska
Grčka	Švedska
Rumunija	Velika Britanija

Srbija 2014. 77% HD

Vaskularni pristupi (VP) za hemodijalizu

- ▶ VP su od samog početka ostali preduslov dobre dijalize i preživljavanja HD bolesnika
- ▶ AVF- najsigurniji, najdugotrajniji i VP sa najredim komplikacijama*
- ▶ Mortalitet prema CHOICE studiji:

(CVK:AVG:AVF 16.1%:14.2%:11.7%)**

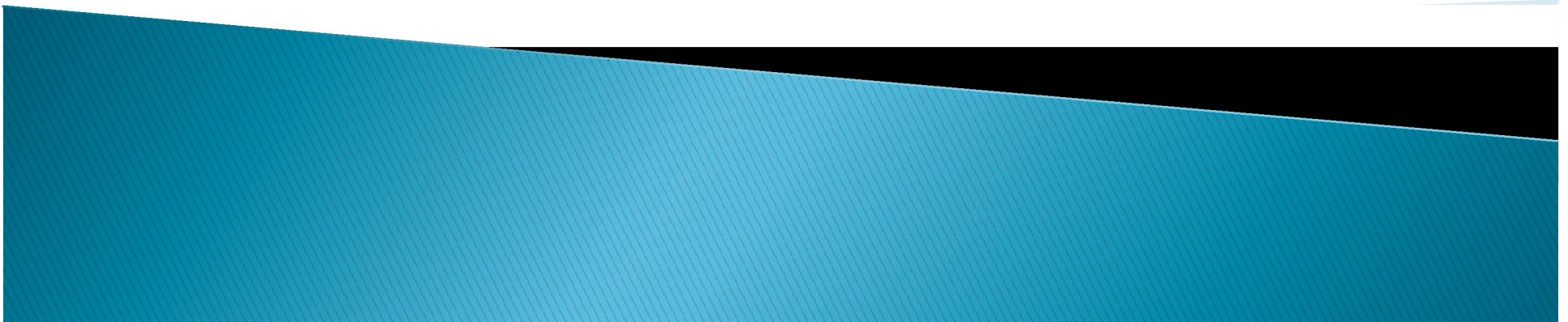
- ▶ Posle kardiovaskularnih razloga, komplikacije vezane za vaskularni pristup predstavljaju najčešći razlog hospitalizacije bolesnika na hemodijalizi***

*Tordoir J et al. NDT 2007

**Astor BC et al. JASN 2005

*** <https://www.usrds.org/2016>

Stoga je od ključne važnosti ispitivanje faktora koji utiču na preživljavanje AVF



Faktori koji utiču na preživljavanje AVF

- ▶ Opšte karakteristike bolesnika: nema jedinstvenog mišljenja-često “optuživani”:
 - ženski pol; starost>65 god; DM; prethodno korišćenje CVK; genetski faktori (polimorfizmi određenih gena)
- ▶ Stanja povezana sa uremijom:
 - Interdijalizna hipotenzija; poremećaji koagulacije; prisustvo vaskularnih kalcifikacija

Salmela B. CJASN 2013

Asano M. NCP 2013

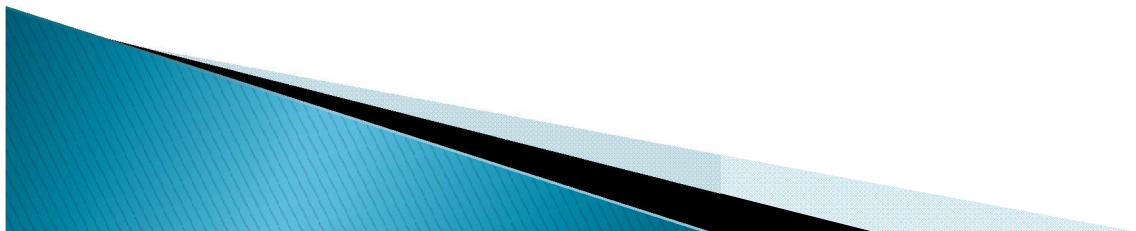
Chang T. JASN 2011

Milburn A. Int J Artif Org 2011

Jankovic A. IUN 2017

Komplikacije AVF

- ▶ Stenoza
 - ▶ Tromboza
 - ▶ Ishemija ekstremiteta
 - ▶ Ishemijska polineuropatija
 - ▶ Formiranje aneurizmi i pseudoaneurizmi
 - ▶ Infekcija AVF
 - ▶ Zastojna srčana slabost
- Najčešće komplikacije koje dovode do prestanka funkcionisanja AVF



Oštećenje endotelnih ćelija AVF

- ▶ Dve vrste hemodinamskih sila:
 - Pritisak (delovanje krvi na zid krvnog suda; zavisi od pulsa)
 - Trenje (delovanje protoka krvi na površinu zida krvnog suda): laminarno ili oscilatorno
- ▶ Nakon kreiranja AVF, u venskom delu se menjaju i pritisak i trenje što dovodi do oštećenja endotelnih ćelija
- ▶ Tokom samog kreiranja AVF dolazi do hipoksije i posledičnog oštećenja endotelnih ćelija
- ▶ Ponavljane punkcije AVF dovode do direktnog oštećenja endotelnih ćelija



Od oštećenja do neointimalne hiperplazije (NH)

Oštećene endotelne ćelije

Inflamatorni medijatori

Povećanje ekspresija faktora rasta

Agregacija Tr i privlačenje Leu

Migracija GMĆ iz medije u intimu
i njihova proliferacija
+ odlaganje ekstracelularnog matriksa

NH : fibro-muskularno zadebljanje zida
krvnog suda

Stenoza i tromboza



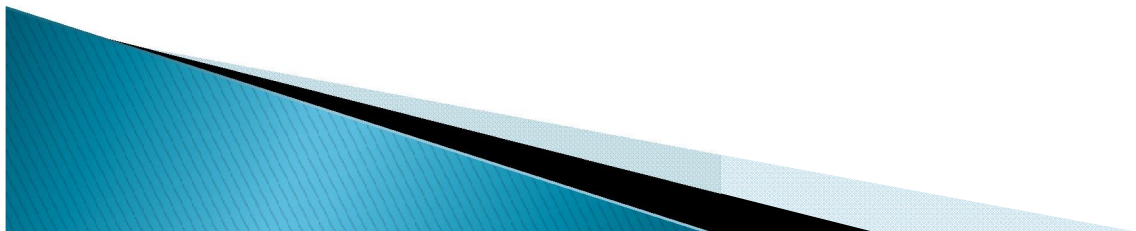
Cilj istraživanja

- ▶ Ispitivanje uticaja serumskih koncentracija pojedinih markera endotelene disfunkcije na pojavu tromboze primarnih AVF
 1. *endotelin-1* (ET-1): endotelni produkt, snažan vazokonstriktor
 2. *transforming-growth factor-beta* (TGF- β): leukocitni produkt, signalni molekul, formiranje tromba
 3. *platlet-derived growth-factor* (PDGF): faktor rasta, značajan u procesu angiogeneze, deponovan u alfa granulama trombocita i izlučuje se po njihovoj aktivaciji
 4. *Asimetrični dimetilarginin* (ADMA): uremijski toksin, “konkurent” L-argininu u produkciji NO, negativno utiče na vazodilataciju



Metodologija

- ▶ Koncentracije markera endotelne disfunkcije merene su kod 176 bolesnika
- ▶ U trenutku određivanja, 104 je kao trajni VP imalo primarnu AVF:
 - 89 (85.5%) leva podlaktica
 - 3 (2.9%) levo kubitalno,
 - 11 (10.6%) desna podlaktica
 - 1 (1.0%) desnokubitalno
- ▶ 18-mesečno praćenje: 8 (7.7%) pAVF je prestalo da funkcioniše
- ▶ Dve grupe bolesnika:
 - Grupa I–primarna AVF prestala da funkcioniše
 - Grupa II–primarna AVF funkcionisala i posle 18 meseci



Rezultati I

	Grupa I	Grupa II	p
Pol (m/ž)	6/2 (75%/25%)	64/32 (66.7%/33.3%)	1.000
Godine starosti	71±11	63±13	0.102
Osnovna dijagnoza			0.473
HTN	3 (37.5%)	40 (41.7%)	
DM	3 (37.5%)	13 (13.5%)	
ADPBB	1 (12.5%)	9 (9.4%)	
UA	0	9 (9.4%)	
GNchr	0	11 (11.5%)	
NZ i ostalo	1 (12.5%)	14 (14.6%)	

Rezultati II

	Grupa I	Grupa II	p
Komorbiditet (0/1/2/3)	0/2/6/0	17/40/34/5	0.148
HTA, da	7 (87.5%)	89 (92.7%)	0.485
DM, da	3 (37.5%)	18 (18.8%)	0.201
PVB, da	2 (25%)	8 (8.3%)	0.170
Hemodijalizni staž, mes	80±54	71±75	0.237
Vrsta korišćene dijalize (LF/HF/HDF)	1/3/4	15/53/28	0.468
Trajanje HD, sati	4.1±0.4	4.1±0.3	0.678
Kt/V	1.47±0.38	1.37±0.25	0.323

Rezultati III

	Grupa I	Grupa II	p
Statini, da	1 (12.5%)	22 (22.9%)	0.681
ACE inhibitori, da	4 (50%)	59 (61%)	0.709
ARB, da	1 (12.5%)	15 (15.6%)	1.000
ACE+ARB, da	0	11	
Ca anatgonisti, da	5 (62.5%)	39 (40.6%)	0.278
Antiagregansi, da	4 (50%)	58 (60.4%)	0.712
Vrsta antiagregansa			0.137
Acetilsalicilna kiselina	3	17	
Tiklopidin	0	21	
Klopidogrel	1	20	
OAKTh, da	1 (12.5%)	8 (8.5%)	0.536

Rezultati IV

	Grupa 1	Grupa 2	p
Vezivači fosfata, da	7 (87.5%)	76 (79.2%)	1.000
Broj korišćenih tbl. vezivača fosfata za godinu dana	1003±359	1304±464	0.127
Analozi vitamina D, da	4 (50%)	41 (42.7%)	0.724
Broj korišćenih tbl. vit. D od 0.25mcg za godinu dana	362±2	351±223	0.475
ASE preparati, da	8 (100%)	82 (85.4%)	0.594
Prosečna nedeljna doza ASE, i.j.	4375±1996	5679±3720	0.356

Rezultati V

	Grupa 1	Grupa 2	p
Hgb (g/dL)	10.3±1.0	10.3±1.6	0.998
Trombociti, x10⁹/L	233±53	193±61	0.046
Proteini, g/L	72±4	69±5	0.086
Albumini, g/L	37±2	37±3	0.971
Kalcijum, mmol/L	2.29±0.13	2.33±0.23	0.659
Fosfor, mmol/L	1.60±0.33	1.46±0.49	0.416
Holesterol, mmol/L	4.6±2.0	4.5±1.2	0.871
Trigliceridi, mmol/L	1.6±0.4	1.9±1.1	0.529
iPTH, pg/mL)	48±40	227±286	0.007
Alkalna fosfataza, U/L	52±15	74±39	0.123
Natrijum, mmol/L	138±2	136±3	0.189
Kalijum, mmol/L	5.2±0.6	5.2±0.8	0.922
CRP, mg/L	5.3±3.7	9.5±14.1	0.817

Rezultati VI

	Grupa I	Grupa II	p
TGF beta (pg/mL)	40.62±25.10	38.99±27.44	0.702
ET1 (pmol/L)	0.31±0.17	0.29±0.17	0.737
ADMA (mcmol/L)	0.43±0.24	0.49±0.28	0.537
PDGF (pg/mL)	254.5±321.8	559.1±363.3	0.006

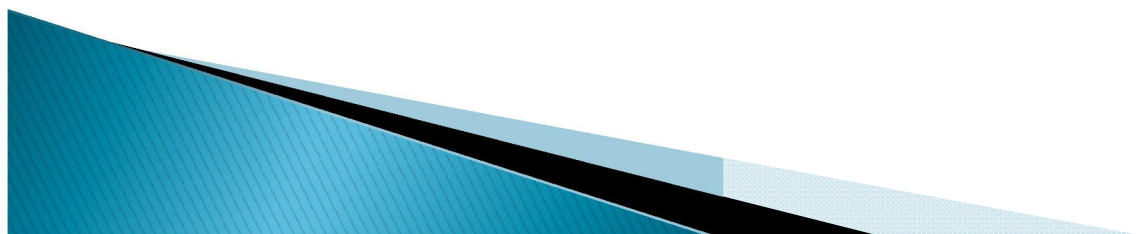
TGF- β i ET1 veći u grupi bolesnika kod kojih se desio prestanak funkcionisanja AVF (p=ns)



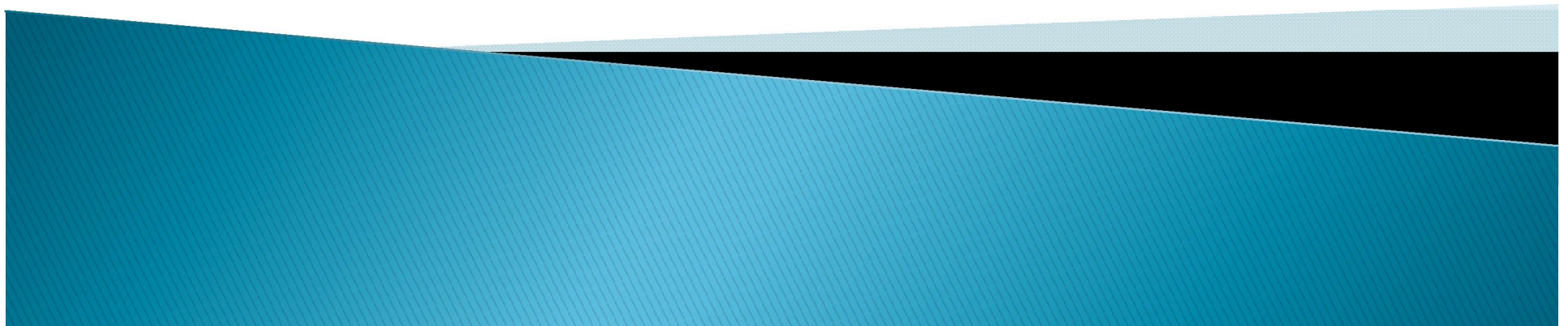
Rezultati VII – Cox regresija

- ▶ Podaci su korigovani za starost, pol, osnovno oboljenje, komorbiditet, dužinu korišćenja AVF pre određivanja serumskih koncentracija ispitivanih parametara kao i za vrednosti trombocita i iPTH (obzirom na statistički značajne razlike u ovim parametrima između posmatrane dve grupe bolesnika)

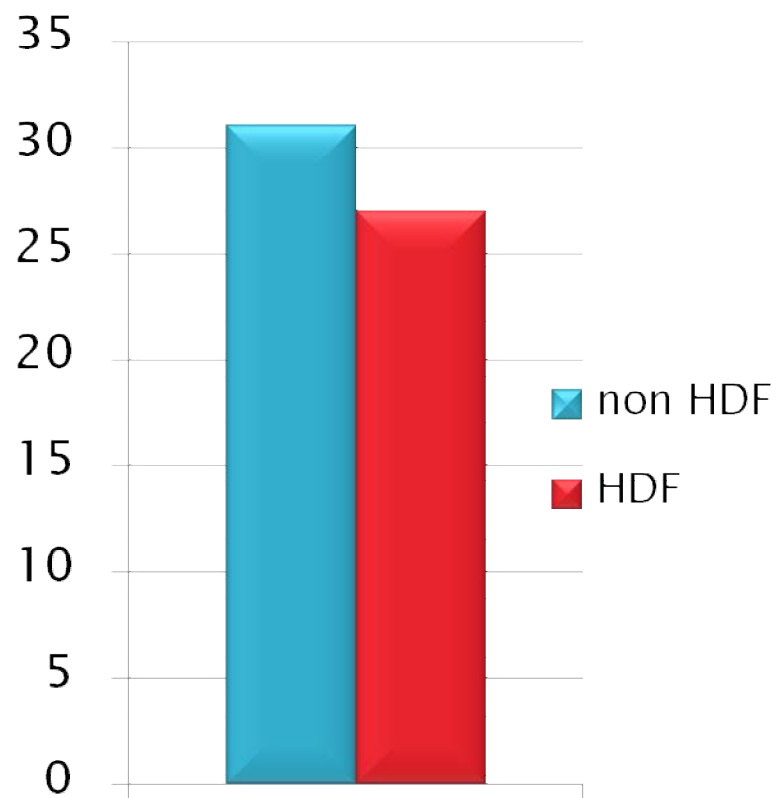
	HR	CI 95%	p
TGF-beta (pg/mL)	1.017	0.974-1.061	0.447
ET1 (pmol/L)	1.883	0.003-1097.331	0.846



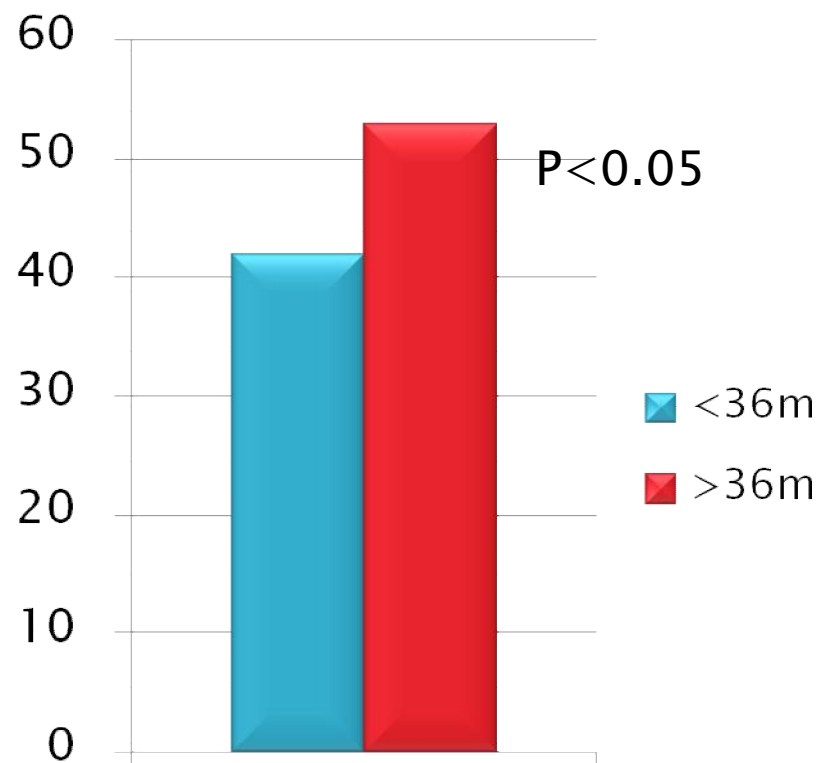
Potencijalni faktori od uticaja na koncentraciju endotelnih markera



Endotelni markeri i dijalizni tretman



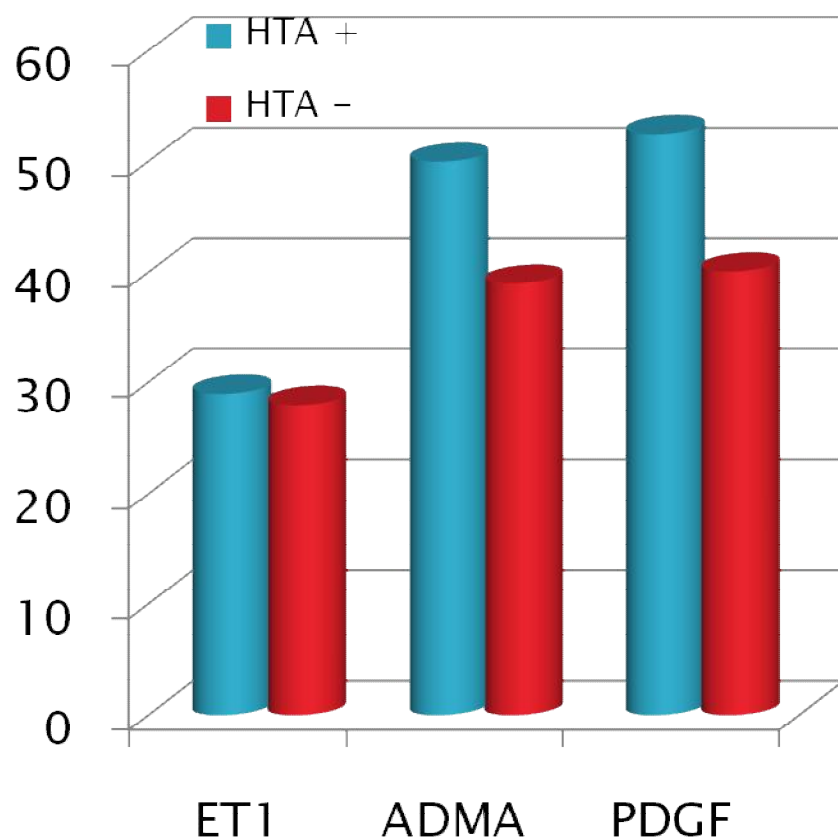
ET1
+
Dijalizni tretman



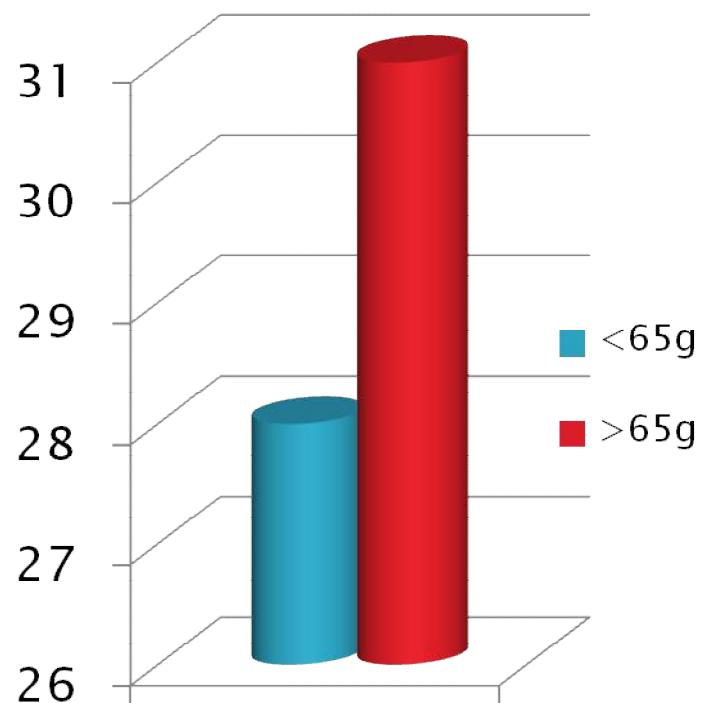
ADMA
+
Trajanje HD



Endotelni markeri, starost i HTN

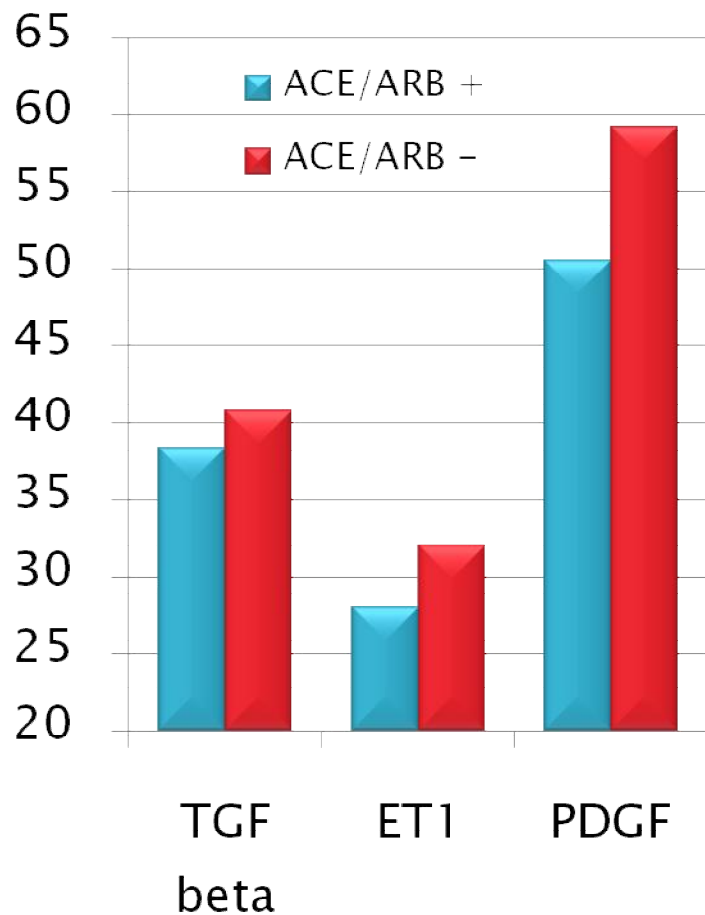


Značaj hipertenzije

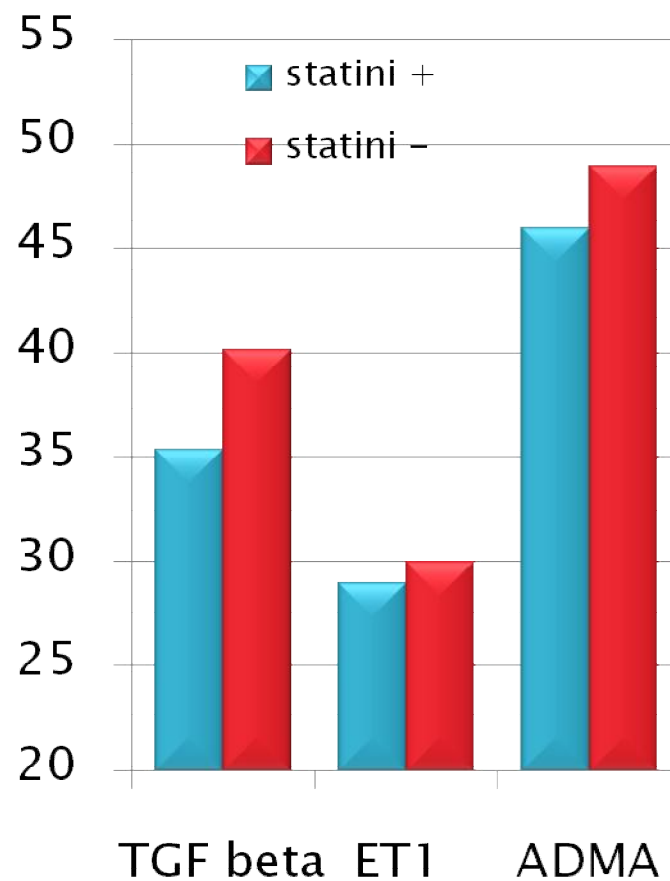


ET1 +
Godine starosti

Endotelni markeri–korišćena Th

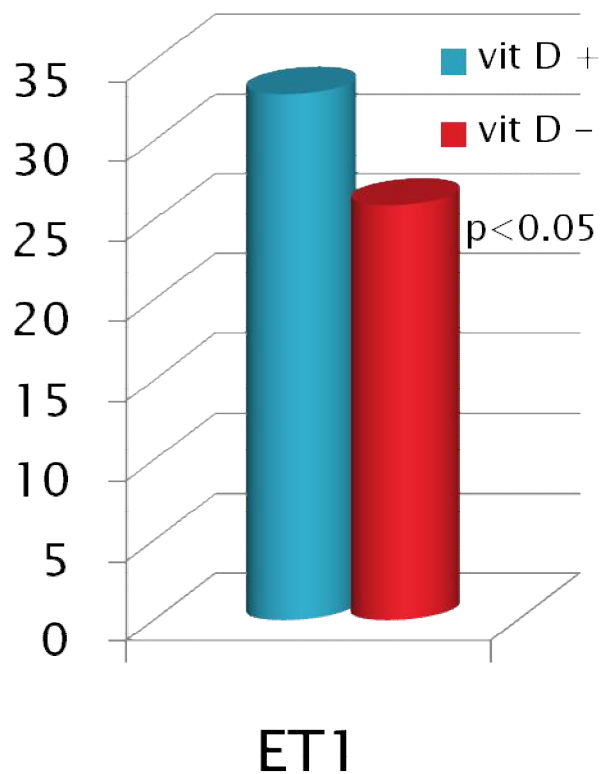


Terapija sa ACEi

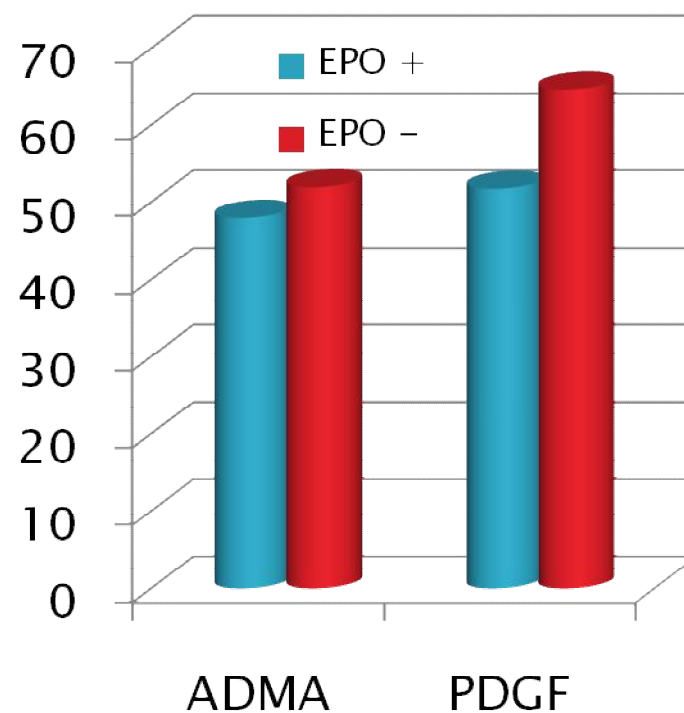


Terapija sa statinima

Endotelni markeri–korišćena Th



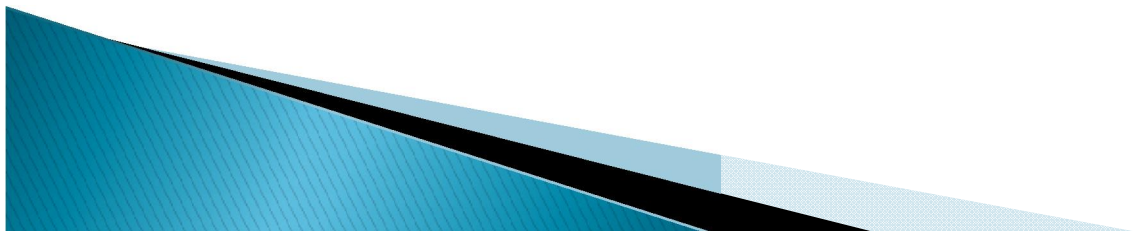
Terapija sa analozima
Vit D



Terapija sa ASE

Zaključak

- ▶ Ispitivani parametri endotelijalne disfunkcije nisu pokazali statistički značajan uticaj na prestanak funkcionisanja primarne AVF (mala grupa bolesnika, kratko praćenje?)
- ▶ Povećanje ET1 dovodi do 1.88 puta povećanog rizika od prestanka rada AVF
- ▶ Ostaje otvoreno pitanje varijacija navedenih faktora uz dodatne faktore rizika (*second hit*)



Buduća istraživanja

- ▶ Uticaj pojedinih faktora na koncentracije pojedinih endotelnih faktora :

- Godine starosti -↑ ET
- Dijalizni vek -↑ ADMA
- Prisustvo HTN -↑ ET, ADMA, PDGF

- HDF -↓ ET
- Primena ACEi -↓ TGF-β, ET1, PDGF
- Primena statina -↓ TGF-β, ET1, ADMA
- Analozni Vit D -↓ ET1
- Pimena ASE -↓ ADMA, PDGF