

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTMENTUL VII – MEDICINĂ INTERNĂ II

MARC LUCIANA - ELENA



TEZĂ DE DOCTORAT

INTERACȚIUNI HEPATO-RENALE

REZUMAT

Coordonator de doctorat
PROF.UNIV. DR. SCHILLER ADALBERT

Timișoara
2023

PARTE GENERALA – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Boala cronică de rinichi (BCR) este un concept epidemiologic care are ca scop diagnosticarea precoce a leziunilor cronice ale rinichilor, indiferent de cauză, care pot duce la insuficiența renală și, în consecință, la necesitatea de terapie de substituție a funcției renale prin hemodializă. Conceptul se bazează pe un continuum care începe cu factori de risc (factori inițiatori) care acționează asupra rinichilor pentru o perioadă lungă de timp, cauzând leziuni cronice, progresive, care duc la reducerea funcției renale prin reducerea numărului de nefroni în timp. Scopurile principale ale conceptului sunt stoparea agresivă a factorilor de risc modificabili, stoparea timpurie a leziunilor cronice și încetinirea ratei de progresie a bolii.

Boala cronică de rinichi are mulți factori inițiatori diferiți, dar cele două afecțiuni care conduc cel mai frecvent la BCR sunt diabetul zaharat și hipertensiunea arterială. În 2021, peste 536 de milioane de indivizi din întreaga lume (10,5%) au fost afectați de diabet, iar 9,2% dintre persoanele din Europa au diabet. Proiecțiile viitoare sugerează că, până în 2045, 783,2 milioane de persoane vor dezvolta această patologie. Din 1990 până în 2019, numărul persoanelor hipertensive la nivel global s-a dublat, iar prevalența va depăși 60% până în 2025 conform estimărilor. Prevalența BCR este, de asemenea, în creștere printre pacienții hipertensivi conform datelor recente ale CDC. Alte cauze mai puțin frecvente, dar la fel de importante, în geneza BCR includ bolile glomerulare, nefropatiile tubulointerstițiale cronice, bolile ereditare și neoplaziile sau medicamentele nefrotoxice, remediile tradiționale pe bază de plante și infecțiile cu HIV. Pentru a preveni progresia bolii și a reduce numărul de persoane care au nevoie de terapie de substituție a funcției renale, este crucială identificarea precoce a noilor factori de risc posibili și identificarea unui tratament eficient pentru încetinirea progresiei bolii.

Conform ghidurilor KDIGO, BCR sau boala renală cronică este definită prin prezența markerilor de afectare a funcției renale și/sau o rată de filtrare glomerulară (RFG) mai mică de 60 ml/min/1,73 m² menținută timp de cel puțin trei luni. Markerii ai afectării renale includ prezența albuminuriei, sedimentului urinar modificat, anomaliile electrolitice sau structurale, sau prezența transplantului renal.

Există factori de risc nemodificabili pentru BCR, cum ar fi predispoziția genetică, sexul masculin, rasa neagră, vârsta înaintată și reducerea masei renale, precum și factori de risc modificabili, cum ar fi fumatul, toxicele medicamentoase, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, obezitatea, bolile autoimune, infecțiile sistemice, infecțiile urinare și calculii sau obstrucția renală. În cercetarea recentă, apneea în somn, ritmul cardiac rapid, boala parodontală, bolile hepatice, inclusiv steatohepatita non-alcoolică (NASH) și ficatul gras non-alcoolic (NAFLD), au fost identificate ca factori de risc pentru BCR. Infecțiile virale cronice, cum ar fi hepatita B și C, au fost, de asemenea, asociate cu un risc crescut de incidență a glomerulopatiilor.

Există, cel mai probabil, o relație bidirecțională între BCR și cancer, deoarece stresul oxidativ și inflamația cronică sunt frecvent întâlnite la pacienții cu BCR și sunt, de asemenea,

factori de risc majori pentru dezvoltarea cancerului. În plus, tumorile maligne pot avea un rol semnificativ în apariția BCR prin nefrotoxicitatea indusă de tratament.

În cazul leziunilor renale cronice, indiferent de cauza subiacentă, acestea vor progresa treptat către pierderea ireversibilă a nefronilor, conducând la instalarea bolii renale cronice terminală (BCRT) și posibil la deces mai devreme decât în cazul persoanelor sănătoase.

Progresia bolii este influențată direct de mai mulți factori, inclusiv proteinuria, hipertensiunea arterială, controlul glicemic deficitar, fumatul, obezitatea, dislipidemia, prezența bolilor cardiovasculare, aportul ridicat de proteine din alimentație, doze mari de AINS precum și scăderea numărului de nefroni (legată de vârstă sau de alte cauze). Studiul CRIC a indicat că pentru a încetini evoluția BCR este necesar un control adecvat al tensiunii arteriale și al glicemiei. În plus față de medicamentele care blochează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (cum ar fi IECA și BRA), care sunt cele mai eficiente în reducerea albuminuriei, au fost dezvoltate și alte tratamente noi, cum ar fi antagoniștii receptorului de endotelină 1 (Atrasentan) și SGLT2, care s-au dovedit eficiente în reducerea albuminuriei la pacienții cu boală renală diabetică (BRD). Progresia BCR nu este întotdeauna liniară și previzibilă, existând diferite categorii de pacienți, inclusiv progresori, non-progresori și ameliorați.

Sindromul de boală renală terminală cu debut rapid (SORO-BCRT) este o formă de boală renală terminală care poate apărea neașteptat și rapid, după un nou episod de insuficiență renală acută (AKI). Factorii care contribuie la SORO includ vârsta tânără, sexul feminin, tensiunea arterială diastolică ridicată, albuminuria, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia și anemia, însă albuminuria are cel mai semnificativ impact asupra progresiei bolii. SORO are un impact semnificativ asupra mortalității, pacienții diagnosticați cu SORO având un risc crescut de deces.

Primul raport medical care descrie acumularea de grăsime în celulele hepatice datează din 1843, când termenul "fois gras" a fost introdus într-o revistă medicală. Odată cu introducerea biopsiei hepatice ca metodă de diagnostic în practica clinică, steatoza hepatică a devenit o afecțiune mai vizibilă și a devenit un contribuitor important la transformarea bolii ficatului gras dintr-o afecțiune de origine necunoscută în cea mai frecventă și bine cunoscută boală hepatică în prezent.

După cel de-al Doilea Război Mondial, supraalimentația a dus la creșterea interesului în NAFLD ca componentă a sindromului metabolic. Boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD), descrisă pentru prima dată în anii '80, este acum recunoscută ca fiind principala cauză a bolii cronice de ficat. Prevalența globală a NAFLD la adulți este estimată la 25,2%, în timp ce în SUA, conform NHANES, ajunge la 34% la persoanele în vârstă, iar numărul cazurilor este în creștere. Factorii de risc recunoscuți pentru NAFLD includ diabetul zaharat, sindromul metabolic și obezitatea, dar se observă acumularea de grăsime hepatică și la persoanele cu greutate normală, în special în populațiile asiatice. Sindromul ovarelor polichistice și sexul masculin au fost sugerate ca factori de risc pentru NAFLD. În schimb, această afecțiune pare să fie mai puțin răspândită în rasa neagră.

În literatura medicală, boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD) este definită ca prezența acumulării de grăsime în hepatocite, care afectează mai mult de 5% din celulele

hepatice și este diagnosticată prin criterii imagistice sau histologice, după excluderea altor cauze secundare, precum consumul de alcool, medicamente sau alte afecțiuni medicale. NAFLD este împărțită în două categorii: ficat gras non-alcoolic (NAFL) și steatohepatita (NASH). NAFL implică prezența acumulării de grăsime în hepatocite fără inflamație, în timp ce NASH se referă la prezența acumulării de grăsime în hepatocite concomitent cu inflamație hepatocelulară, fără fibroză. În practica clinică, NAFLD este considerată o patologie cu un spectru larg, care variază de la steatoza hepatică, care este reversibilă dacă este diagnosticată la timp, până la NASH, care este o afecțiune ireversibilă și poate duce la ciroză hepatică, insuficiență hepatică, cancer hepatocelular și deces. Deși diagnosticul de NAFLD se bazează în principal pe metode clinice și imagistice, pentru a diagnostica NASH este necesară o biopsie hepatică. În ceea ce privește screeningul pentru NAFLD, datele sunt limitate și contradictorii. Ghidurile americane nu recomandă screening-ul, în special în cazul populațiilor cu risc ridicat, din cauza disponibilității limitate a tratamentelor eficiente, în timp ce ghidurile europene și asiatice au propus ca populațiile cu risc ridicat (precum persoanele obeze, diabetice sau cu sindrom metabolic) să fie supuse screening-ului activ pentru NAFLD. Progresia bolii nu este liniară și poate fi mai dinamică decât s-a presupus anterior, motiv pentru care este esențial să se dezvolte modalități noninvazive pentru diagnostic și stadializare, precum și tratamente eficiente.

NAFLD diagnosticată în prezența obezității ca factor de risc, este direct influențată de rezistența la insulină secundară obezității. Funcția hepatocitelor de stocare a lipidelor duce la apariția steatozei hepatice. În plus, hepatocitele au și o funcție similară cu cea a adipocitelor și favorizează acumularea de trigliceride în celulele hepatice, ceea ce duce la instalarea steatozei. În răspuns la inflamația inițială, celulele hepatice se activează și eliberează citokine proinflamatorii care inițiază procesul inflamator și secundar procesul fibrotic. Dacă steatoza severă (SS) nu este tratată, celulele imune invadează ficatul determinând inflamație și steatohepatita, o afecțiune ireversibilă care poate progresa către ciroză. Studiile arată că obezitatea crește riscul de incidență a NAFLD de 3,5 ori și că fiecare unitate în plus peste indicele de masă corporală normal crește riscul de incidență a NAFLD de 1,2 ori. În prezent, nu există tratamente specifice disponibile pentru NAFLD; pierderea în greutate și alimentația dietetică sunt singurele instrumente de gestionare disponibile.

Diabetul zaharat de tip 2 crește riscul de instalare al hepatopatiei non-alcoolice (NAFLD). Rezistența la insulină reprezintă principala cale prin care diabetul zaharat de tip 2 este asociat cu NAFLD. Hiperglicemia conduce la acumularea de acizi grași liberi în hepatocite, care, la rândul lor, stimulează lipogeneza hepatică. Citokinele proinflamatorii, stresul oxidativ și producția crescută de trigliceride pot declanșa inflamația, leziuni ale hepatocitelor și fibroză hepatică. Interacțiunile complexe dintre acizii biliari, acizii biliari modificați și receptori precum FXR sau TGR5 reglează homeostazia glucozei și a lipidelor în pacienții cu NAFLD. Tulburările în metabolismul hepatic al lipidelor, inflamația țesutului adipos și acumularea de grăsimi în locuri atipice afectează funcția hepatică normală și conduc la acumularea excesivă de lipide în hepatocite. Prezența NAFLD și diabetului zaharat de tip 2 poate crește riscul cardiovascular. Modificările stilului de viață, inclusiv intervențiile dietetice și pierderea în greutate, sunt recomandări standard pentru managementul NAFLD. În prezent, nu există niciun medicament aprobat de FDA pentru

NAFLD sau NASH la pacienții diabetici. Cu toate acestea, medicamentele hipoglicemiante, cum ar fi inhibitorii GLP1 și inhibitorii SGLT2, pot fi benefice în reducerea steatozei hepatice, dar nu există suficiente dovezi privind eficacitatea lor. Pioglitazona este un tratament off-label care s-a dovedit a îmbunătăți aspectele histologice la pacienții cu NASH dovedit prin biopsie cu și fără diabet. În prezent, există studii în curs de desfășurare care investighează eficacitatea unor noi modulatori ai metabolismului lipidic și medicamente antifibrotice, cum ar fi acidul obeticolic, oltiprazul, aldafermina sau pegbelfermina. Medicamentul ideal pentru tratamentul NAFLD ar trebui să trateze NAFLD, să prevină instalarea diabetului zaharat și evenimentele cardiovasculare legate de NAFLD.

Sindromul metabolic, o condiție medicală caracterizată de mai multe tulburări metabolice, crește riscul de NAFLD prin intermediul unei stări pro-inflamatorii și creșterii rezistenței la insulină. La pacienții cu sindrom metabolic, markerii inflamatori, cum ar fi CRP, TNF- alfa și IL-6, declanșează cascade inflamatorii și perturbă semnalizarea insulinei. Rezistența la insulină, crește nivelul de acizi grași liberi care sunt depozitați în ficat și provoacă inflamații. Aproximativ 90% dintre pacienții cu NAFLD au cel puțin unul dintre simptomele sindromului metabolic, în timp ce 30% dintre aceștia prezintă trei sau chiar mai multe simptome. Prevenirea obezității și a diabetului zaharat, două patologii prezente la aproximativ jumătate dintre pacienții cu NAFLD, poate reduce riscul de NAFLD legat de sindromul metabolic.

Până recent, NAFLD a fost diagnosticat prin eliminarea altor patologii hepatice și a consumului de alcool, fiind considerat un diagnostic de excludere. Însă, cercetările recente au arătat că această convingere nu este întotdeauna adevărată. De exemplu, studiul Framingham Heart a demonstrat că consumul de alcool poate cauza steatoză la pacienții cu NAFLD, iar alte studii au legat progresia bolii hepatice de consumul de alcool. Pe de altă parte, unele cercetări sugerează că legătura dintre NAFLD și consumul de alcool nu poate fi dovedită. Mai mult, existența bacteriilor producătoare de alcool în intestine (cum ar fi *Klebsiella pneumoniae*) poate afecta incidența și progresia NAFLD.

O altă problemă a denumirii acestei boli este legată de termenul "non", care sugerează că nu există nicio legătură între boală și alți factori, cum ar fi alcoolul sau sindromul metabolic, și că boala nu progresează, ceea ce este interpretat greșit. Această terminologie poate duce la o scădere a stimei de sine a pacienților și la o mai mare dificultate în acceptarea diagnosticului și a modificărilor stilului de viață. Prin urmare, redenumirea bolii este esențială pentru a crește gradul de conștientizare și înțelegere a pacienților cu privire la boala lor și pentru a sublinia relația sa cu sindromul metabolic.

În 2019, Eslam și colegii săi au publicat o propunere de consens pentru o nouă denumire a bolii, pentru a răspunde acestei nevoi. Numele propus pentru boala care a fost cunoscută anterior sub numele de NAFLD este BOALA METABOLICA ASOCIATA FICATULUI GRAS (MAFLD). Această redenumire reflectă relația strânsă dintre MAFLD și sindromul metabolic și elimină problema termenului "non". Deși redenumirea a fost dificilă, MAFLD va ajuta la o mai bună înțelegere a bolii și la o mai mare implicare a pacienților în îngrijirea lor

Definiția noului concept MAFLD - metabolic associated fatty liver disease, se referă la o afecțiune caracterizată prin prezența steatozei hepatice concomitent cu diabet zaharat

de tip 2 (T2DM) sau supraponderalitate/obezitate sau prezența a două sau mai multe anomalii metabolice, cum ar fi: circumferința taliei $\geq 102/88$ cm la caucazieni (sau $\geq 90/80$ cm la asiatici); tensiune arterială $\geq 130/85$ mmHg sau tratament medicamentos specific; nivel crescut al trigliceridelor serice (TGL) ≥ 150 mg/dl sau tratament medicamentos specific; nivel scăzut al HDL-colesterolului > 2 mg/L; prediabet; proteină plasmatică C-reactivă (CRP) > 2.5 ; scorul de evaluare a modelului homeostatic (HOMA) > 2.5 .

Supraponderalitate/obezitate este unul dintre cele trei criterii de diagnostic, datorită legăturii sale patologice cu MAFLD și influenței pe care o exercită asupra mortalității. Prezența obezității crește mortalitatea la toate categoriile de pacienți. Obezitatea - chiar și obezitatea fără impact metabolic - crește riscul de complicații cardiometabolice și fibroză hepatică la pacienții cu MAFLD. Obezitatea și sindromul metabolic pot agrava MAFLD. Obezitatea și MAFLD sunt adesea observate împreună în practica clinică, astfel încât includerea obezității în definiție ajută la identificarea majorității pacienților prin controale de rutină, unul dintre obiectivele modificării termenului.

Efectele diabetului zaharat asupra instalării și progresiei MAFLD nu sunt o chestiune de dezbatere. După cum s-a menționat, NAFLD și diabetul zaharat au o relație bidirecțională. Noua denumire - MAFLD - nu schimbă interacțiunea patologică dintre aceste două afecțiuni. Rezistența la insulină rămâne principala cauză a acumulării grăsimi în ficat la pacienții diabetici.

Diagnosticul clinic al MAFLD implică identificarea a cel puțin două anomalii metabolice. În prezent, pacienții slabi, care anterior erau neglijăți, sunt evaluați pentru anomalii metabolice. Între 6-20% dintre pacienții cu MAFLD sunt slabi. Cu toate acestea, persoanele cu sindrom metabolic și MAFLD, chiar și cele slabe, pot dezvolta complicații grave, cum ar fi steatoză severă și fibroză hepatică, ceea ce crește riscul cardiovascular. Noua definiție a bolii redefineste, de asemenea, legătura dintre alcool și ficatul gras, întrucât incidența MAFLD este în creștere la nivel mondial și consumul de alcool nu are o "doză" sigură.

Diagnosticarea MAFLD poate fi realizată prin biopsia hepatică, scorurile pentru steatoză și fibroză, precum și prin metodele non-invazive de imagistică precum ultrasonografia, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară (RMN). Biopsia hepatică, deși este considerată "standardul de aur" pentru diagnosticul NAFLD/MAFLD, prezintă inexactități și riscuri, cum ar fi creșterea riscului de deces de la 0,009% la 0,14%, evaluarea doar a 1/50.000 din parenchimul hepatic și complicații periculoase, precum hemoragia peritoneală.

Au fost dezvoltate, de asemenea, scoruri pentru evaluarea steatozei și fibrozei hepatice, cum ar fi Fibrosis-4 (FIB-4), BARD, AST la Raportul Plachetar (APRI) și Scorul de Fibroză NAFLD, dar acestea sunt eficiente doar pentru diagnosticarea fibrozei ușoare până la moderată. Pentru o precizie mai mare, se utilizează FibroTest și panoul Enhanced Liver Fibrosis (ELF), dar acestea sunt costisitoare și necesită biomarkeri specializați.

Metodele imagistice utilizate pentru diagnosticarea steatozei hepatice și fibrozei hepatice includ ecografia în modul B și evaluarea ecografică cantitativă a steatozei prin ultrasunete, precum și metode mai recente precum RMN-PDFF, VCTE, MRE și elastografia cu unde de forfecare (SWE). Cu toate acestea, ecografia în modul B are limitări

semnificative în ceea ce privește sensibilitatea pentru detectarea steatozei ușoare, acuratețea diagnosticului la pacienții obezi și dependența de examinator. Ultrasunetele cantitative au fost dezvoltate pentru a depăși aceste limitări, iar CAP s-a dovedit a fi cea mai fiabilă dintre acestea. UGAP are o acuratețe diagnostică mai bună decât CAP, iar ATT are o acuratețe comparabilă cu CAP, dar cu date limitate din studii cu un număr mic de pacienți. RMN-PDFF este cea mai precisă metodă de cuantificare a încărcării grase hepatice și de diagnosticare a steatozei în NAFLD, dar nu este o metodă rentabilă. În ceea ce privește stadializarea fibrozei hepatice, MRE are o acuratețe diagnostică mai bună decât SWE și FibroScan, dar din cauza costului ridicat, a duratei lungi de examinare și a disponibilității limitate, nu este disponibilă în mod curent în toate mediile de practică clinică.

Scopul acestei teze de doctorat a fost evidențierea INTERACȚIUNILOR HEPATO-RENALE. Termenul "crosstalk", preluat din domeniul electronicilor, se referă la interacțiunile transmembranare sau intracelulare ale componentelor căilor de transducție a semnalelor. În prezența bolilor, "crosstalk-ul dintre organe" descrie modul în care modificările patologice dintr-un organ (de exemplu, ficatul) pot afecta un alt organ (de exemplu, rinichiul). Rinichiul are o relație complexă, bidirecțională cu alte organe, conform unor decenii de cercetare. Sindromul cardio-renal, studiat încă din 1836, este cel mai bun exemplu de crosstalk între organe, care poate fi considerat o "legătură periculoasă" în relația rinichi-inimă. Putem afirma că organele corpului uman au propriul lor limbaj - exprimat prin utilizarea căilor de semnalizare și sunt interconectate ca piesele de domino, suferind și beneficiind unele de altele. Acest capitol al tezei va analiza, în detaliu, CROSSTALK-UL HEPATO-RENAL.

Sindromul hepatorenal (SHR) reprezintă o afecțiune în care se asociază o boală hepatică (ciroză hepatică) cu o leziune renală (leziune acută de rinichi). În cadrul SHR, leziunea acută de rinichi este determinată de vasoconstricția renală, care apare la pacienții cu afecțiuni hepatice severe, înainte ca insuficiența renală să fie evidentă din punct de vedere clinic. Fiziopatologia complexă a SHR începe cu vasodilatația arterială, cauzată de modificările parenchimului hepatic cirotic, asociate cu formarea de noi vase de sânge în ficatul hepatic sub acțiunea hiperproducției de factori proangiogenici. Această situație duce la creșterea rezistenței vasculare periferice și la scăderea volumului sanguin efectiv, ceea ce activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și sistemul nervos simpatic prin intermediul baroreceptorilor din arcul carotidian și aortic pentru a elibera vasopresină. În consecință, fluxul sanguin renal și rata de filtrare glomerulară scad semnificativ. Rinichii ar trebui să elibereze o mulțime de prostaglandine pentru a preveni vasoconstricția intrarenală și a menține fluxul sanguin renal, însă ratele de excreție a prostaglandinelor și a ciclooxygenazei (un răspuns renal la afectarea hepatică) în cortexul medular nu sugerează că acest mecanism este activ în SHR. În acest context, dezvoltarea SHR se bazează pe reducerea sintezei de prostaglandine, contrar așteptărilor noastre. Vasoconstricția renală severă poate reduce fluxul sanguin renal și poate determina apariția SHR de tip 1 și 2, însă modificările SHR de tip 1 se instalează mai rapid decât cele de tip 2.

În afară de sindromul hepatorenal (SHR), efectele knock-out ale leziunii acute de rinichi (LAR) asupra organelor vecine, cum ar fi ficatul, sunt legate și de perioadele de ischemie sau ischemie-reperfuzie. Cascadele pro-inflamatorii și pro-apoptotice sunt alimentate de ischemie, dar mai ales de reperfuzia care urmează perioadelor de ischemie

cauzate de lipsa oxigenului. Ca răspuns la reperfuzia după ischemie, este inițiată apoptoza celulară în celulele hepatice și este stimulată eliberarea de citokine IL-6 și IL-10. Ambele citokine sunt implicate în regenerarea ficatului și în dezvoltarea hepatocarcinomului. În plus, nu numai LAR pre-renală poate dezechilibra eliberarea de citokine din rinichi și crea efecte asupra celulelor hepatice. Infecțiile bacteriene, cancerul, bolile autoimune, toate pot fi factori care contribuie la altor tipuri de LAR și pot juca un rol în acest proces.

Un alt aspect al interacțiunii ficat-rinichi este menținerea echilibrului acido-bazic al sângelui. Ficatul și rinichii sunt responsabili de eliminarea acidului lactic produs de celulele pulmonare anaerobe. Atunci când clearance-ul renal al acidului lactic este afectat din cauza leziunii acute de rinichi, ficatul preia funcția rinichiului pentru a menține un pH sanguin normal.

O interacțiune complexă și bine-cunoscută între ficat și rinichi este evidențiată de apariția glomerulonefritei secundare infecțiilor hepatice cronice cu VHB sau VHC. Infecțiile cu VHC sunt asociate cu diverse forme de GN, inclusiv GN crioglobulinemică, sugerând că interacțiunea hepato-renală depășește efectul SHR. Se crede că capacitatea HCV de a se atașa și invada parenchimul renal prin intermediul receptorilor CD81 și SR-B1 și a ARN HCV în celulele mezangiale, tubulare și endoteliale ale capilarelor glomerulare și tubulare reprezintă începutul bolii. Producția de crioglobuline mixte indusă de VHC, care ulterior sunt capturate în capilarele glomerulare și mezangiu, contribuie la apariția GN.

Un alt exemplu recent al unei interacțiuni patologice bidirecționale recunoscute și cercetate între ficat și rinichi este reprezentat de legătura dintre acumularea de grăsime în ficat și dezvoltarea și progresia BCR, precum și posibila influență a leziunilor renale cronice asupra incidenței steatozei hepatice. Deși mecanismele fiziopatologice care stau la baza acestei interacțiuni controversate sunt încă în curs de cercetare, se pare că stresul oxidativ, rezistența crescută la insulină, fenomenele inflamatorii, microbiota intestinală, perturbarea metabolismului fructozei, sistemul RAS și chiar unele hepatokine sunt implicate în acest proces.

Conform cercetărilor, pacienții cu diabet zaharat tip 2 prezintă un risc mai mare de a dezvolta boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD), iar această asociere este complexă și nu este încă pe deplin înțeleasă. Unul dintre factorii implicați este creșterea rezistenței la insulină, care accelerează progresia NAFLD prin modificarea hemodinamicii renale, a excreției de sare și a producției de peptide natriuretice ca urmare a activării sistemului nervos simpatic.

În NAFLD, inflamația țesutului adipos crește rezistența la insulină la nivel sistemic și amplifică procesele inflamatorii care duc la deteriorarea funcției renale. Ficatul inflamă eliberează citokine proinflamatorii precum IL-1, IL-6 și TNF- α , care pot afecta direct funcția renală. În această etapă a bolii, ficatul devine atât victimă (din cauza acumulării de acizi grași liberi și a inflamației cronice), cât și agresor (prin amplificarea inflamației prin activarea căii NF- κ B). Mecanismele precise prin care aceste citokine proinflamatorii specifice ficatului gras afectează funcția renală sunt încă subiectul cercetărilor actuale.

TNF- α este o citokină cu efecte multiple, ce promovează activarea și recrutarea celulelor imune și declanșează procese de proliferare, diferențiere, apoptoză și necroptoză celulară, precum și răspunsul inflamator. TNF- α acționează prin intermediul a doi receptori,

TNFR1 și TNFR2, care mediează aceste efecte. Implicarea TNF- α și a receptorilor săi în patogeneza leziunilor renale nu este complet elucidată. Studiile experimentale efectuate pe animale indică faptul că administrarea de TNF- α la șobolani agravează severitatea nefritei mediate de anticorpi împotriva membranei bazale anti-glomerulare. În plus, alte studii sugerează că blocarea TNF- α este asociată cu scăderea proteinuriei, a inflamației și a semnelor de cicatrizare și semilune pe fragmentele biotice, precum și cu scăderea activității caspazei și nivelurilor diferiților markeri ai fibrozei renale. Conform datelor din literatură, nivelurile crescute de TNFR circulant se corelează cu o incidență crescută și progresia bolii cronice de rinichi și au impact asupra complicațiilor cardiovasculare la această categorie de pacienți.

Din familia interleukinei-1 (IL-1), cel mai important efect proinflamator sistemic este indus de IL-1 α și IL-1 β . Ficatul gras eliberează IL-1 α , iar după scindarea enzimatică a monocitelor, IL-1 β inițiază răspunsul de fază acută în ficat prin intermediul proteinei C-reactive. Ipoteza că IL-1 circulantă afectează direct funcția renală este în curs de investigare. Studiile experimentale pe animale au arătat că șoarecii cu deficit de NLRP3, IL-1 α și IL-1 β sunt protejați de inflamația și necroza celulelor renale. Prin urmare, există puține dovezi care să sugereze că inflammasomul NLRP3 și IL-1 sunt implicați în geneza bolii cronice de rinichi. Eliberarea sistemică de IL-1 probabil că provoacă o disfuncție endotelială sistemică, care favorizează aderența leucocitelor și albuminuria și poate accelera progresia bolii cronice de rinichi. Deși rinichii elimină IL-6, afecțiunile inflamatorii cronice, cum ar fi boala ficatului gras, în care citokinele proinflamatorii sunt eliberate în mod constant, pot altera funcția renală. IL-6 suprimă adiponectina, ceea ce accelerează progresia bolii cronice de rinichi și a aterosclerozei.

Cu toate acestea, există ipoteza că incidența BCR la pacienții cu steatoză hepatică ar putea fi determinată de mecanisme fiziopatologice care nu sunt legate de procesele inflamatorii hepatice. Adiponectina și proteina fetuină-A secretată de ficat ar putea avea roluri semnificative în reglarea interacțiunii dintre țesutul adipos, rinichi și ficat, potrivit unor studii recente. De la introducerea în dieta pacienților diabetici a îndulcitorilor cu indice glicemic scăzut, cum ar fi fructoza, metabolismul fructozei a devenit un domeniu important de cercetare. Unele alimente procesate folosesc sirop de porumb cu conținut ridicat de fructoză. Studiile observaționale au asociat consumul de sirop de porumb cu incidența NAFLD și BCR. Există, de asemenea, unele dovezi că microbiota intestinală joacă un rol important atât în etiologia steatozei hepatice, cât și în cea a BCR. Se sugerează, de asemenea, că sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) este implicat în această interacțiune complexă între ficat și rinichi, prin activarea enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) și a receptorului de angiotensină II de tip 1 (AT1R).

PARTEA SPECIALĂ – STUDII CLINICE

Cercetarea noastră demonstrează că există o gamă mai largă de boli hepatice cronice care pot contribui la apariția și progresia BCR, care implică mai multe patologii în afară de infecțiile cronice cu virus B și C sau sindromul hepatorenal, precum bolile metabolice ale ficatului. Am concentrat cercetarea noastră pe demonstrarea legăturii dintre MAFLD și BCR, precum și pe evaluarea unor metode noi, non-invazive, pentru a susține această interacțiune hepatorenală.

Primul studiu prezentat în această teză de doctorat abordează interacțiunea hepatorenală mult discutată și studiată dintre hepatita B și C și populația hemodializată din România.

Primul studiu inclus în partea specială a tezei de doctorat a avut ca obiective reevaluarea prevalenței infecțiilor cu virusuri hepatice în rândul populației hemodializate din România la cinci ani după introducerea tratamentului oral pentru hepatita C și evaluarea eficienței tratamentului cu antivirale cu acțiune directă în această populație. Acest studiu a fost realizat utilizând o metodă retrospectiv-observațională, prin compararea a două cohorte de pacienți hemodializați din zece centre de hemodializă din România în 2015 și 2019. Cohorta din 2015 a inclus 1401 de pacienți, iar cea din 2019 a inclus 1698 de pacienți din aceleași centre de hemodializă ca în 2015.

Studiul a avut ca protocol clinic includerea numai a pacienților hemodializați care au efectuat cel puțin 90 de zile de hemodializă și recoltarea de probe de sânge. Comorbiditățile pacienților au fost evaluate, iar hemodializa a fost efectuată cu filtre de polisulfonă cu flux ridicat, cu suprafață mare, de unică folosință și concentrat de hemodializă cu bicarbonat acid B. Braun. Pentru evitarea infecțiilor, sterilizarea suprafețelor a fost efectuată după fiecare ședință de hemodializă, iar protocoalele "fără atingere" au fost implementate pentru manipularea cateterelor. Pacienții cu hepatite au fost tratați în secții speciale, iar tot personalul a fost testat negativ pentru infecția cu virusul hepatitei.

Criteriile de excludere aplicate în cadrul studiului au fost pacienții cu transplant renal, pacienții transferați la alte unități de hemodializă în timpul urmăririi, pacienții trecuți la alte terapii de substituție a funcției renale (dializă peritoneală) și pacienții hemodializați mai puțin de 3 luni. Perioada de urmărire a fost de douăsprezece luni, iar analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului MedCalc v19.3.

Conform rezultatelor cercetării noastre, am constatat că prevalența medie a infecției cu virusul hepatitei B (VHB) în cohorta din 2015, formată din 1.401 pacienți, a fost de 4,7%, variind între 2,4% și 5,6%, iar prevalența infecției cu virusul hepatitei C (VHC) a fost de 16,9%, variind între 11% și 27,9%. Deși prevalența medie a infecției cu VHB a rămas aceeași în cohorta din 2019, la o valoare de 4,8%, variind între 3,6% și 5,4%, numărul absolut de cazuri a crescut în principal din cauza noilor pacienți admiși în centrele de hemodializă înainte de analizarea cohortei din 2019. După implementarea programului național de terapie cu agenți antivirali direcți pentru o perioadă de 5 ani (2015-2019), procentul de persoane testate pozitiv pentru hepatita C a scăzut la 10,5%. Deși procentul de pacienți infectați cu virusul C a scăzut, este important de menționat că programul național de

terapie cu agenți antivirali direcți nu a fost destinat exclusiv pacienților hemodializați, ci mai degrabă populației generale infectate, precum și altor grupuri cu risc ridicat de a contracta boala. Datele aferente cohortei din 2015 au arătat o scădere semnificativă a prevalenței infecției cu VHB la pacienții hemodializați față de studiul anterior efectuat în 2010. Mai exact, prevalența infecției cu VHB a scăzut de la 9,5% la 4,7% în perioada 2010-2015. Mai mult, prevalența infecției cu VHB a rămas stabilă în următorii cinci ani, după cum indică rezultatele cohortei din 2019, care a raportat o prevalență de 4,8%. Prin urmare, este rezonabil să se anticipeze că va exista o reducere a numărului de pacienți infectați cu virusul C care sunt inițiați în tratamentul de hemodializă în viitor.

În cea ce privește riscul de mortalitate, în cohorta din 2015, înainte de implementarea terapiei cu agenți antivirali direcți în România, s-a constatat că prezența anticorpilor anti-VHC (semnalând infecția cu VHC) a crescut riscul de mortalitate, în timp ce infecția cu VHB nu a avut un efect semnificativ asupra riscului de mortalitate. O analiză suplimentară a acestei cohorte a arătat că rata mortalității la 5 ani a fost diferită în funcție de statusul infecțios al pacienților, cu o rată de mortalitate mai mare la pacienții infectați cu VHB și cei infectați cu VHC care nu au primit tratament. Cu toate acestea, rata mortalității la 5 ani pentru pacienții infectați cu VHC care au primit tratament a fost semnificativ mai mică decât cea pentru cei care nu au primit tratament. Analiza statistică a cohortei din 2019 a arătat că riscul de mortalitate a fost influențat semnificativ de vârsta pacienților, cu o creștere a riscului odată cu înaintarea în vârstă. De asemenea, s-a observat o scădere a inflamației la pacienții cu hepatite din cohorta din 2019, care au fost supuși programului de terapie cu agenți antivirali direcți, dar o prevalență mai mare a bolii coronariene. În plus, s-a constatat o diferență semnificativă în ceea ce privește rata de mortalitate la un an între pacienții cu hepatită înainte de terapia cu agenți antivirali direcți (din cohorta din 2015) și după terapie (din cohorta din 2019), cu o rată mai mică de mortalitate în cohorta din 2019.

Concluziile cercetării noastre susțin ca, după 15 ani de la implementarea programului național de prevenire a infecțiilor cu hepatită și 5 ani de tratament cu agenți antivirali direcți în România, prevalența hepatitei B nu a înregistrat schimbări semnificative, în timp ce infecțiile cu virusul hepatitic C au înregistrat o scădere semnificativă, dar rămân în continuare ridicate. Este important de menționat faptul că, în 2019, infecția cu virusul hepatitic C nu a mai fost asociată cu mortalitate, ceea ce reprezintă un rezultat pozitiv al eforturilor naționale de prevenire și tratament.

Având în vedere că există dovezi semnificative în literatura de specialitate care leagă boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD) de diabetul de tip 2 și alte boli metabolice, conceptul de NAFLD a fost recent extins la MAFLD. Această extindere poate contribui la includerea leziunilor renale cronice și ajustarea corelației epidemiologice dintre bolile de ficat și afectarea renală. În lumina acestor schimbări, următorul obiectiv de cercetare este de a **examina relația dintre boala metabolică asociată ficatului gras, definită ca MAFLD, și boala cronică de rinichi**, pentru a evidenția implicarea metabolică în interacțiunea hepato-renală.

Studiul nostru a fost un studiu prospectiv, cu o perioadă de urmărire de un an (ianuarie 2018 - decembrie 2018), în care am înrolat 402 pacienți cu diabet. Fiecare pacient inclus în studiu a fost supus elastografiei tranzitorii cu parametru de atenuare controlată, o

metodă imagistică utilizată pentru a determina prezența sau absența MAFLD. BCR a fost definită conform ghidurilor internaționale KDIGO, iar RFG a fost calculată folosind formula CKD-Epi. Criteriile de excludere au fost sarcina, ascita, valori aberante CAP, boală hepatică decompensată, stimulator cardiac, afecțiuni maligne, bloc de ramură stângă, insuficiență cardiacă, măsurători TE și CAP nefiabile sau invalide și niveluri ridicate de AST și ALT, ciroză hepatică. După aplicarea acestor criterii de excludere, 335 de persoane au rămas incluse în studiu, iar probe de sânge și urină au fost colectate. Pentru a confirma diagnosticul de BCR, am determinat nivelul creatininei serice și am calculat RFG la 1, 2 și 3 luni de la începutul studiului. TE cu CAP a fost realizată utilizând aparatul FibroScan® (Echosens, Paris, Franța). Stadializarea fibrozei și a steatozei a fost realizată utilizând valorile cut-off ale CAP și TE dintr-un studiu multicentric publicat anterior și comparate cu biopsia. Analiza statistică a fost efectuată utilizând software-ul MedCalc (versiunea 19.3.1) și Microsoft Excel 2019.

Pacienții incluși în studiul nostru au avut o vârstă medie de $60,84 \pm 9,11$ ani și au fost diabetici. Majoritatea participanților au fost de sex masculin și au avut control glicemic deficitar (valoarea mediană a glicemiei la jeun a fost de $180,38 \pm 60,63$, iar valoarea mediană a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) a fost de $8,53 \pm 1,80$). Prevalența hipertensiunii arteriale a fost, de asemenea, ridicată (83,8 %), ceea ce era în concordanță cu așteptările noastre. În plus, cohorta noastră a prezentat niveluri crescute ale colesterolului seric ($189,22 \pm 64,76$), iar BCR a fost diagnosticată la 60,8% dintre pacienți. În ceea ce privește rezultatele elastografiei tranzitorii cu parametru de atenuare controlată, la pacienții cu BCR am înregistrat valori medii mai mari ale LSM și valori medii mai mari ale CAP. Ratele similare de fibroză și steatoză au fost găsite la pacienții cu BCR. Curbele ROC au fost aplicate pentru a determina dacă TE cu CAP ar putea prezice existența leziunilor renale cronice prin utilizarea evaluării măsurătorilor rigidității hepatice sau a steatozei hepatice. Pe baza rezultatelor analizei curbelor ROC, am constatat că parametrul de atenuare controlată (CAP) este un predictor mai precis pentru incidența CKD decât parametrul de elastografie tranzitorie (TE).

În plus, a fost evaluată valoarea limită optimă a CAP pentru a identifica MAFLD, iar valoarea limită optimă a avut o sensibilitate de 75% și o specificitate de 45,1%, fiind de 353 dB/m. Pentru a identifica factorii implicați în predicția BCR, analiza de regresie logistică univariată și multivariată a fost utilizată în acest studiu. În analiza univariată, s-a constatat că vârsta înaintată ($p < 0,0001$), sexul masculin ($p < 0,0001$), nivelurile crescute ale hemoglobinei A1c ($p = 0,002$), nivelurile crescute ale glucozei a jeun ($p = 0,04$), valorile mai mari ale CAP ($p = 0,03$), utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) ($p = 0,04$) și nivelurile crescute ale creatininei serice ($p < 0,001$) au fost toate asociate semnificativ cu prezența BCR. Ipoteza noastră a fost confirmată și de analiza de regresie logistică multiplă în trepte. După ajustarea pentru sex, glucoza a jeun, indicele de masă corporală, LDL-col, HDL-col, valoarea CAP, vârsta și hemoglobina A1c, parametrul CAP a rămas asociat cu prezența BCR în analiza de regresie logistică multivariată, iar nu cu valorile fibrozei sau LSM. Pentru a exclude efectul bias-ului, precum hipertensiunea, dislipidemia, tratamentul cu fibrat și durata diabetului, modelele de regresie cu valorile CAP au fost utilizate pentru a

prezice BCR, iar valorile mai mari ale CAP au prezis independent prezența BCR în toate modelele.

În concluzie, cercetarea noastră demonstrează că la pacienții cu MAFLD și factori de risc metabolic multipli BCR, parametrul de atenuare controlată (CAP) este un predictor mai precis al BCR decât măsurătorile rigidității hepatice (LSM) și fibroza. Această constatare sugerează că acumularea de grăsime în ficat poate fi un factor important care contribuie la dezvoltarea BCR la acești pacienți. Cu toate acestea, este necesară o cercetare suplimentară pe un număr mai mare de pacienți pentru a confirma aceste rezultate. De asemenea, studiul ridică întrebări importante pentru cercetările viitoare referitoare la interacțiunea ficat-rinichi și la modul în care BCR poate influența MAFLD. În timp ce BCR este considerată de obicei un proces patologic unidirecțional, studiul evidențiază necesitatea de a investiga modul în care BCR poate influența evoluția MAFLD. În plus, datele obținute din cercetarea noastră ridică problema influenței MAFLD asupra evoluției BCR către BCRT. Aceasta este o zonă importantă de investigat, deoarece poate oferi o perspectivă asupra interacțiunii complexe dintre MAFLD și BCR, ceea ce ar putea avea implicații semnificative pentru gestionarea și tratamentul ambelor afecțiuni.

Unul dintre studiile incluse în această teză se concentrează pe utilizarea instrumentelor ecografice noi, cum ar fi CEUS-PAT, și potențialul lor pentru diagnosticarea BCR. În plus, prin presupunerea că citokinele și microbulele din substanța de contrast utilizată în CEUS au comportament similar în fluxul sanguin, cercetarea noastră poate oferi informații cu privire la traseul citokinelor în sânge, pe baza traseului realizat de microbulele utilizate în CEUS-PAT.

Cel de-al treilea studiu inclus în această teză a fost conceput în două părți. Scopul principal al studiului a fost de a determina dacă la pacienții cirofici, fibroza hepatică poate fi evaluată în mod fiabil utilizând CEUS- PAT. A doua parte a studiului a investigat relația dintre prezența BCR și măsurarea timpului de propagare a substanței de contrast determinate prin utilizarea CEUS-PAT. Pentru a atinge acest obiectiv, a fost realizat un studiu caz-control care a inclus 64 de pacienți (27 de voluntari sănătoși și 37 de pacienți cirofici). Pacienții au fost înrolați într-o perioadă de douăsprezece luni, din ianuarie 2018 până în decembrie 2018. VCTE a fost utilizat ca test de referință.

În prima fază a studiului, s-a utilizat sonda LOGIQ E9 (GE Healthcare, Chalfont St.Giles-UK) C1-6 pentru efectuarea ultrasonografiei CEUS. Fiecare subiect a fost supus investigației CEUS folosindu-se substanță de contrast - SonoVue (Bracco SpA, Milano, Italia) în doză de 1/2 flacon. După dizolvarea substanței de contrast în 5 ml de soluție salină, 2,5 ml de substanță dizolvată au fost injectate în vena cubitală, urmate de 5 ml de soluție salină normală. Toți participanții la studiu au fost supuși unei restricții alimentare timp de cel puțin 12 ore. Datele colectate din cadrul investigației cu ajutorul CEUS, privind timpul de propagare a substanței de contrast în ficat și rinichiul drept, au fost stocate pe un hard disk în termen de 30 de secunde de la injectarea agentului de contrast prin vena cubitală. După achiziția ecografică, s-a realizat o imagistică parametrică cu ajutorul software-ului de analiză dedicat al sistemului ecografic. Acesta a furnizat valori de imagistică parametrică a timpului de sosire (AtPI) a agentului de contrast, denumită metoda CEUS-PAT. La apăsarea butonului de imagine parametrică, sistemul va genera automat o hartă colorată pe imaginea

CEUS. Utilizând timpul de sosire a substanței de contrast în rinichi și timpul de sosire a substanței de contrast în ficat, a fost calculat un raport al timpului parametric de sosire. S-a efectuat, de asemenea, VCTE cu ajutorul dispozitivului FibroScan® (EchoSens, Paris, Franța), date care nu i-au fost arătate investigatorului CEUS pentru a nu genera bias. Scorurile de fibroză, cum ar fi scorul APRI și scorul FIB -4, au fost, de asemenea, calculate pentru fiecare pacient. Au fost recoltate probe de sânge. Criteriile de includere pentru pacienții cu ciroză au fost: vârstă > 18 ani, diagnostic pozitiv de ciroză pe baza datelor clinice, paraclinice, endoscopice, ultrasonografice și elastografice; pentru voluntarii sănătoși - fără semne clinice, biologice și ecografice ale vreunei alte boli. Criteriile de excludere au fost reprezentate de : ascită, hipertensiune portală, sarcină, stimulatoare cardiace, tumori maligne, BCRT, insuficiență cardiacă, măsurători VCTE și CAP nesigure sau invalide și AST și ALT de peste cinci ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale. În a doua parte a studiului a fost evaluată prezența bolii cronice de rinichi.

BCR a fost definită conform ghidurilor KDIGO prin rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m². Rata eGFR a fost estimată cu ajutorul formulei CKD-Epi. Analiza statistică a fost efectuată utilizând IBM SPSS Statistics v. 20.0.0 (New York, NY, SUA) și software-ul MedCalc (v. 19.3.1, Ostende, Belgia). S-a aplicat, de asemenea, o metodă statistică de reeșantionare.

Rezultatele studiului indică faptul că pacienții cu ciroză hepatică au prezentat valori medii mai mari ale parametrului de atenuare controlată (CAP) comparativ cu voluntarii sănătoși (269,86 ± 63,46 față de 223,74 ± 41,25, p = 0,0016). De asemenea, valorile medii ale VCTE înregistrate la pacienții cu ciroză hepatică au fost semnificativ mai ridicate decât la voluntarii sănătoși (20,21 ± 14,97 versus 5,87 ± 2,87, respectiv, cu un p < 0,0001). Evaluarea CEUS-PAT a arătat aceeași tendință, înregistrând o valoare medie de 0,83 ± 0,09 la grupul de ciroză hepatică comparativ cu 5,87 ± 2,87 la voluntarii sănătoși, cu p < 0,0001. De asemenea, s-au identificat valorile optime ale cut-off-ului CEUS-PAT pentru detectarea fibrozei hepatice, iar raportul optim AtPi a fost > 0,7, cu o sensibilitate de 89,19% și o specificitate de 100% (AUC 0,98, p < 0,001). Analiza univariată și multivariată au evidențiat factorii asociați cu valori ridicate ale CEUS-PAT la pacienții cu ciroză hepatică. În modelul univariat, hemoglobina (p = 0,04), sodiul (p = 0,003), AST (p = 0,01), ALT (p = 0,02), albumina (p < 0,0001) și steatoza severă detectată prin CAP (p = 0,03) au fost asociate cu valori crescute ale CEUS-PAT. În analiza multivariată, doar nivelurile de albumină au rămas asociate cu valori ridicate ale CEUS-PAT. De asemenea, s-a efectuat o analiză de reeșantionare, iar rezultatele au fost similare cu cele din metodele asimptotice.

În ceea ce privește prezența BCR, am constatat că din 37 de subiecți cu un diagnostic stabilit de ciroză hepatică - 20,2% (N=13) aveau și boală cronică de rinichi (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) iar în grupul voluntarilor sănătoși, niciunul dintre ei nu îndeplinea criteriile de boală cronică de rinichi. În plus, pacienții cu ciroză hepatică au fost împărțiți în două grupuri, cu și fără BCR, pentru evaluarea AtPi în fiecare grup (fără BCR și cu BCR). Am constatat o diferență semnificativă între raportul dintre timpul de sosire a agentului de contrast (AtPi) în rinichi și ficat, 0,85 ± 0,09 pentru pacienții cu BCR față de 0,65 ± 0,19, pacienții fără BCR, p=0,0005.

Am explorat, de asemenea, unele modele pentru a aprecia care sunt factorii asociați cu boala renală la pacienții cu ciroză hepatică și am constatat că steatoza hepatică ($p < 0,0001$), vârsta peste 60 de ani ($p = 0,01$) și hipoalbuminemia ($p < 0,0001$) se asociază semnificativ cu prezența BCR.

În urma studiului acesta, putem concluziona că CEUS-PAT este o metodă eficientă de diagnosticare a cirozei hepatice și poate fi utilizată în situații în care alte tehnici de diagnosticare nu sunt viabile. Această metodă demonstrează o performanță remarcabilă și ar trebui să fie luată în considerare în procesul de diagnosticare a cirozei hepatice. Cu toate acestea, mai sunt necesare cercetări suplimentare pentru a îmbunătăți algoritmul de diagnosticare a leziunilor hepatice focale și pentru a confirma sau infirma prezența hepatocarcinomului.

De asemenea, am descoperit o relație bidirecțională între rinichi și CEUS-PAT. Înțelegerea acestor modificări microcirculatorii renale poate oferi informații utile pentru ambele organe (ficat și rinichi). În plus, există posibilitatea ca citokinele proinflamatorii să urmeze aceeași cale cu microbulele agenților de contrast utilizați pentru CEUS, explicând astfel influența bolii cronice a ficatului asupra progresiei altor boli cronice de organ (rinichi) și invers. Aceste ipoteze necesită mai multe cercetări pentru a fi validate și pentru a înțelege mai bine această relație complexă cu două sensuri.

CONCLUZII FINALE

Bolile hepatice non-inflamatorii, cum ar fi ficatul gras, influențează debutul și progresia BCR, adăugându-se la factorii de risc cunoscuți pentru BCR, cum ar fi infecțiile cronice cu virusul hepatitei B și C.

În România, eforturile de reducere a poverii hepatitei virale cronice au scăzut prevalența infecțiilor cu VHC în rândul pacienților hemodializați, dar prevalența infecției cu VHB rămâne ridicată și asociată cu riscul de mortalitate la pacienții hemodializați.

Relația dintre boala hepatică cronică și BCR este mai amplă, steatoza fiind un predictor mai bun al BCR decât fibroza hepatică la pacienții cu MAFLD și cu factori de risc metabolic multipli. Citokinele proinflamatorii pot juca un rol semnificativ în această relație.

CEUS-PAT este o metodă eficientă pentru diagnosticarea cirozei hepatice și are potențial pentru diagnosticarea altor boli cronice de organ, cum ar fi BCR.

Cu toate acestea, sunt necesare mai multe cercetări pentru a valida aceste ipoteze și pentru a identifica un model al relației bidirecționale complexe dintre ficat și rinichi.