

BOALA RENALĂ CRONICĂ – O PROBLEMĂ MAJORĂ DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

Chronic kidney disease – a major public health issue

Dr. Diana Silvia Zilișteanu

Centrul de Medicină Internă și Nefrologie, Institutul Clinic Fundeni, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Boala renală cronică (BRC) este o afecțiune de lungă durată, definită prin prezența de anomalii structurale sau funcționale ale rinichilor, cu o durată de minimum 3 luni, cu implicații asupra stării de sănătate a individului. Multă vreme, BRC a fost subdiagnosticată. În stadiile precoce ale bolii, pacienții cu BRC pot să nu prezinte nici un simptom care să-i avertizeze sau să-i facă să se prezinte la medic. Cu toate acestea, chiar în absența simptomelor, BRC pare să crească semnificativ riscul de boală cardiovasculară și deces și, la un număr important de bolnavi, poate progresa către stadiul terminal. Diagnosticul precoce al BRC poate ajuta la încetinirea progresiunii, prevenirea complicațiilor și reducerea mortalității generale și a celei de cauză cardiovasculară. Referirea precoce la nefrolog poate oferi beneficii certe privind modificarea factorilor de risc și pregătirea eficientă pentru includerea în program de substituție a funcției renale. Având în vedere prevalența ridicată a BRC și nivelul destul de scăzut de conștientizare printre pacienți și chiar în comunitatea medicală, este necesară o popularizare a informațiilor esențiale pentru a se putea îmbunătăți managementul pacienților cu boală renală cronică.

Cuvinte cheie: boală renală cronică, referire, monitorizare, educație, prognostic

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a long-term condition defined abnormalities of kidney structure or function, present for at least 3 months, with implications for individuals' health. For a long time, CKD has been an under diagnosed condition. Early in the disease process, people with chronic kidney failure often experience no symptoms to warn and make them to see a doctor. However, even in the absence of symptoms, CKD appears to add significantly to the burden of cardiovascular disease and death, and, for an important minority, can progress to end stage renal failure. Early recognition of CKD could help to slow progression, prevent complications and reduce all cause and cardiovascular mortality. Early nephrology referral can provide certain survival benefits related to risk factor modification and appropriate preparation for renal replacement therapy. Given the high prevalence of CKD and the low estimated awareness among patients and even healthcare providers, there is a need for dissemination of basic information to improve the management of CKD patients.

Key words: chronic kidney disease, referral, monitoring, education, prognosis

INTRODUCERE

Boala renală cronică (BRC) este o afecțiune cronică, definită prin prezența de anomalii structurale sau funcționale ale rinichilor, cu o durată de minimum 3 luni și cu implicații asupra stării de sănătate a individului. Deoarece în fazele inițiale ale acestei afecțiuni majoritatea pacienților nu prezintă nici o simptomatologie, BRC a fost mult timp subdiag-

nosticată. Cu toate acestea, chiar în absența simptomelor, s-a evidențiat faptul că BRC este un factor de risc important pentru boala cardiovasculară și deces și că, la un număr semnificativ de bolnavi, poate progresa către afectarea severă a funcției renale și chiar către insuficiență renală în stadiul terminal. În stadii avansate, BRC se asociază cu morbiditate și mortalitate ridicată, scăderea calității

Adresa de corespondență:

Dr. Diana Silvia Zilișteanu, Institutul Clinic Fundeni, Șos. Fundeni nr. 258, București

e-mail: diana@nefrolog.ro

vieții, precum și creșterea costurilor de asistență medicală și socială.

În ultimii 10 ani a crescut semnificativ interesul față de BRC incipientă. Astfel, după ce mai multe studii populaționale mari efectuate în SUA au raportat existența unor dovezi de afecțiuni renale la aproximativ 11% din populația generală, BRC a fost recunoscută drept o problemă majoră de sănătate publică (1). Numeroși autori au scris despre „explozia” BRC și au subliniat necesitatea dezvoltării unor programe de screening, intervenție precoce și prevenție, ca pași esențiali în abordarea impactului individual și social al creșterii ratei BRC.

DEFINIȚIA BOLII RENALE CRONICE

În mod surprinzător, până de curând nu a existat o definiție universal acceptată a BRC. Valoarea creatininei serice a fost cel mai utilizat marker surrogat pentru filtratul glomerular, deși limita superioară a valorii normale variază în funcție de laborator și există mari diferențe între indivizi în funcție de vârstă, sex, rasă, greutate, masă musculară, dietă etc. (2).

Rata filtrării glomerulare (RFG) este în prezent cel mai acceptat test de evaluare a funcției renale. RFG, definită drept „volumul plasmatic epurat complet de o anumită substanță în unitatea de timp”, poate fi măsurată prin evaluarea clearance-ului unor markeri exogeni sau endogeni. Utilizarea markerilor exogeni (substanțe radioizotopice sau non-radioizotopice) este limitată de costul ridicat al acestora și de complexitatea procedurilor, greu de aplicat în practica clinică zilnică.

Creatinina serică este principalul marker endogen utilizat pentru evaluarea RFG. Măsurarea clearance-ului creatininei (calculat din analiza urinei de 24 de ore și creatinina plasmatică) poate supraestima RFG din cauza secreției tubulare a creatininei, dar și a colectării incorecte a probei de urină. Pentru a evita aceste inconveniente, a fost elaborată o serie de ecuații matematice care pot estima RFG cu o acuratețe bună, pe baza nivelului creatininei serice și a unor variabile de tipul sex, vârstă, rasă, masă corporală. În prezent, cele mai utilizate ecuații pentru calcularea eRFG (rata de filtrare glomerulară estimată) pe baza creatininei serice sunt formula MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) și CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). (3,4) În ultimii ani, multe țări au decis asupra obligativității laboratoarelor de a raporta automat eRFG, lucru ce a contribuit în mod semnificativ la o mai bună diagnosticare a BRC.

Valoarea normală a RFG la adultul tânăr este aproximativ 120-130 ml/min/1,73 m², dar variază în funcție de rasă, sex și masa corporală, scăzând odată cu înaintarea în vârstă. Încercând să uniformizeze definirea și stadializarea BRC, KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) a introdus în 2002 următoarea definiție a bolii renale cronice: „Afectarea renală, cu sau fără scăderea RFG, sau reducerea funcției renale (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) timp de minimum 3 luni; afectarea renală este definită drept prezența anomaliilor histologice, ale testelor sanguine, urinare sau imagistice renale” (5). Conform KDOQI, boala renală cronică este împărțită în 5 stadii, în funcție de nivelul ratei de filtrare glomerulară (Tabelul 1). Această stadializare este utilizată pe scară largă, contribuind în mod esențial la o mai bună definiție și încadrare a pacienților cu afecțiuni renale cronice.

TABELUL 1. Stadializarea bolii renale cronice conform KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) (5)

Stadii BRC	Definiție
Stadiul 1	Afectare renală cu RFG normală sau crescută (≥ 90 ml/min/1,73 m ²)
Stadiul 2	Afectare renală cu RFG ușor afectată (60-89 ml/min/1,73 m ²)
Stadiul 3	Afectare renală cu RFG moderat afectată (30-59 ml/min/1,73 m ²)
Stadiul 4	RFG sever afectată (15-29 ml/min/1,73 m ²)
Stadiul 5	Insuficiență renală în stadiul terminal (< 15 ml/min/1,73 m ²)

BRC = boală renală cronică; RFG = rata de filtrare glomerulară

În timp, a devenit evident faptul că evaluarea BCR doar din perspectiva ratei de filtrare glomerulare nu este suficientă. Astfel, inițiativa KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) a elaborat și publicat în 2012 ghidul privind evaluarea, monitorizarea și tratamentul BCR (*Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*), în care „Boala cronică de rinichi este definită drept prezența de anomalii de structură sau funcție a rinichiului, prezente minimum 3 luni, cu impact asupra stării de sănătate” (6). Conform noilor recomandări, BCR este clasificată în funcție de cauză, nivelul RFG și al albuminuriei. Comparativ cu stadializarea precedentă, stadiul 3 de afectare moderată a RFG este împărțit la rândul său în două categorii (3a și 3b), și sunt introduse 3 categorii distincte de albuminurie (Tabelul 2A și 2B) (6).

În cadrul noii definiții și clasificări, se face distincția netă între boala cronică renală și declinul natural, lent progresiv al ratei de filtrare glomerulară odată cu înaintarea în vârstă, constatat prin mă-

surători ale RFG în studii efectuate în SUA și Europa pe populații largi de bărbați și femei aparent sănătoși. Astfel, subiecții având un nivel al ratei de filtrare glomerulară încadrat la categoriile G1 sau G2, respectiv RFG ≥ 60 ml/min/1,73 m², nu îndeplinesc criteriile de BRC în absența a cel puțin un semn de afectare a rinichiului, altul decât scăderea RFG (Tabelul 3).

TABELUL 2. Stadializarea bolii renale cronice conform ghidului KDIGO 2012 (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) (6)

2A. Categoriile de RFG în boala cronică renală

Categorie RFG	(ml/min/1,73 m ²)	Descriere
G1	≥ 90	RFG normală sau crescută
G2	60-89	Scădere ușoară [#]
G3a	45-59	Scădere ușoară până la moderată
G3b	30-44	Scădere moderată până la severă
G4	15-29	Scădere severă
G5	< 15	Insuficiență renală

RFG = rata de filtrare glomerulară

[#] Raportată la nivelul corespunzător adultului tânăr

2B. Categoriile de albuminurie în boala cronică renală

Categorie	REA (mg/24h)	RAC		Descriere
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normală sau ușor crescută
A2	30-300	3-30	30-300	Creștere moderată [#]
A3	> 300	> 30	> 300	Creștere severă ^{##}

REA = rata de excreție a albuminei. RAC = raport albumină/creatinină urinară

[#]Raportată la nivelul corespunzător adultului tânăr

^{##}Inclusiv sindrom nefrotic (albuminurie > 2.200 mg/24h, RAC > 2.220 mg/g sau > 220 mg/mmol)

IMPACTUL BOLII RENALE CRONICE ASUPRA SĂNĂTĂȚII

Boala renală cronică are un mare potențial de afectare a multor arii din sănătate: pierderea progresivă a funcției renale până la stadiul de boală terminală, ce necesită substituția funcției renale prin dializă sau transplant renal; apariția complicațiilor asociate BRC: anemie, tulburări ale metabolismului mineral și osos, hipertensiune; boala cardiovasculară (BCV); anxietatea și tulburările de comportament; calitatea vieții; supraviețuirea.

TABELUL 3. Criteriile pentru definirea bolii renale cronice conform ghidului KDIGO 2012 (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) (6)

Criterii	Comentarii
Durata > 3 luni	Documentată sau dedusă pe baza evoluției clinice
RFG < 60 ml/min/1,73 m ²	
Afectare renală definită prin prezența de anomalii de structură sau funcție renală, altele decât scăderea RFG	<ol style="list-style-type: none"> Albuminurie Anomalii de sediment urinar <ol style="list-style-type: none"> Hematurie microscopică cu hematii dismorfice – în boli ale membranei bazale glomerulare Cilindri hematici – în glomerulonefrite proliferative Cilindri leucocitari – în pielonefrite și nefropatii interstițiale Cilindri grăsoși sau corpi ovali – în afecțiuni asociate cu proteinurie Cilindri granulari și celule epiteliale tubulare Afecțiuni tubulare renale <ol style="list-style-type: none"> Acidoză tubulară renală Diabet insipid nefrogen Pierderi renale de potasiu Pierderi renale de magneziu Sindrom Fanconi Proteinurie non-albumină Cistinurie Anomalii structurale renale evidențiate histologic <ol style="list-style-type: none"> Boli glomerulare - diabet, boli autoimune, infecții sistemice, medicamente, neoplazii Boli vasculare – ateroscleroză, hipertensiune, ischemie, vasculite, microangiopatie trombotică Boli tubulointerstițiale – infecții de tract urinar, litiază, obstrucție, toxicitate medicamentoasă Boli chistice și congenitale Anomalii structurale renale evidențiate imagistic <ol style="list-style-type: none"> Boala renală polichistică Hidronefroza obstructivă Cicatrice în corticala renală după infarcturi renale, pielonefrită sau reflux vezicoureteral Tumori renale sau nefromegalie în boli infiltrative Stenoza de arteră renală Rinichi cu dimensiuni reduse și aspect hiperecogen – în majoritatea bolilor cronice de parenchim aflate în stadiu avansat Istoric de transplant renal

Adoptarea definiției KDOQI pe plan internațional a dus la recunoașterea implicațiilor epidemiologice ale BRC, și anume faptul că o proporție mult mai mare din populația generală decât era recunoscut anterior prezintă semne de afectare a funcției renale. Astfel, s-a conturat necesitatea ca persoanele considerate cu risc sau având BRC nedagnosticată să fie identificate, evaluate și manageriate proactiv, astfel încât să își conserve funcția renală, să se încetinească progresia bolii și să se diminueze riscul apariției complicațiilor.

În ultimii 10 ani, percepția asupra BRC a evoluat semnificativ, aceasta fiind considerată în prezent ca un factor de risc cu impact major asupra stării de sănătate. Similar cu stratificarea riscului cardiovascular, în ghidul privind evaluarea, monitorizarea și tratamentul BCR (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) publicat de KDIGO în 2012, se definește riscul asociat bolii cronice de rinichi în funcție de rata de filtrare glomerulară și de nivelul albuminuriei (6). Astfel, cu cât RFG scade și albuminuria crește, riscul asociat bolii cronice de rinichi se multiplică exponențial (Figura 1).

Cu cât gradul de risc al unui pacient cu BCR este mai ridicat, cu atât acel pacient are nevoie de evaluare și monitorizare atentă, precum și de o abordare proactivă a progresiunii bolii renale cronice. Astfel, la un pacient cu risc scăzut, în stadiul G1A1 sau G2A1, boala este relativ stabilă, recomandându-se controale anuale sau mai rar în lipsa

anomaliilor renale; la un pacient cu risc moderat crescut, în stadiul G3aA1, G1A2 sau G2A2, se recomandă controale cel puțin o dată pe an; pacientul cu risc crescut, aflat în stadiul G3bA1, G3aA2, G1A3 sau G2A3, trebuie evaluat de cel puțin 2 ori pe an; pacientul cu risc foarte crescut trebuie monitorizat îndeaproape, cu controale la 3-4 luni în stadiul G3A3 și G4, și la 1-3 luni în stadiul G4A3 și G5. La fiecare astfel de evaluare trebuie să se determine rata de progresie a BRC, să se identifice posibile cauze reversibile ale agravării și să stabilească măsuri de corecție a dezechilibrelor survenite și de încetinire a declinului funcției renale.

PREVENIREA PROGRESIUNII BOLII RENALE CRONICE

În ultimii ani au fost publicate numeroase studii farmacologice focalizate pe modificarea factorilor de risc ai agravării bolii cronice renale, constatându-se faptul că managementul bolii cardiovasculare poate influența direct și indirect progresiunea BCR. În urma acestor studii, ghidurile din numeroase țări recomandă ca strategiile de management a BRC să includă controlul tensiunii arteriale (TA), reducerea proteinuriei, controlul glicemiei, modificarea profilului lipidic, a factorilor de risc legați de dietă și de stilul de viață.

Controlul TA reprezintă un element cheie al managementului bolii cardiovasculare și al bolii cronice renale, aspect prezentat în detaliu în ghidul

				Categoriile de albuminurie persistentă		
				Descriere și intervale		
				A1	A2	A3
				Normală sau ușor crescută	Moderat crescută	Mult crescută
				<30mg/g < 3 mg/mmol	30-300mg/g 3-30 mg/mmol	>300mg/g >30 mg/mmol
				Categoriile de RFG (ml/min/1,73m ²) Descriere și intervale	G1	Normală sau crescută
G2	Scădere ușoară	60-89				
G3a	Scădere ușoară/moderată	45-59				
G3b	Scădere moderată/severă	30-44				
G4	Scădere severă	15-29				
G5	Insuficiență renală	< 15				

RFG = rata de filtrare glomerulară

- risc scăzut.
- risc moderat crescut.
- risc crescut.
- risc foarte crescut.

FIGURA 1. Prognosticul bolii cronice de rinichi în funcție de rata de filtrare glomerulară și de nivelul albuminuriei (după KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) (6)

clinic publicat în 2012 de către inițiativa KDIGO (*Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*) (7). Valorile țintă ale TA la pacienții cu BCR trebuie individualizate în funcție de vârstă, comorbidități, riscul de progresie a bolii renale, toleranța la tratament. Astfel, la pacienții cu rata de excreție a albuminei (REA) sub 30 mg/24h valorile TA trebuie menținute $\leq 140/90$ mmHg, în timp ce pacienții cu $REA \geq 30$ mg/24h trebuie să aibă TA $\leq 130/80$ mmHg. O atenție deosebită trebuie acordată apariției efectelor adverse, în special la pacienții vârstnici, la care trebuie urmărite tulburările hidro-electrolitice, deteriorarea bruscă a funcției renale sau hipotensiunea ortostatică.

Dintre clasele de antihipertensive, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) au dobândit o poziție privilegiată în managementul BRC. Conform ghidului KDIGO, administrarea IECA sau ARB este recomandată la pacienții diabetici cu $REA \geq 30$ mg/24h, la pacienții non-diabetici cu $REA \geq 300$ mg/24h, precum și la copiii cu BRC și valori crescute ale TA indiferent de prezența albuminuriei. (7) O metaanaliză privind efectul administrării IECA la pacienții cu BRC non-diabetică a arătat un beneficiu minor privind mortalitatea generală, dar o reducere semnificativă statistic a riscului de a progresa către BRC terminală (scăderea riscului relativ cu 40%) independent de modificarea TA sau a proteinuriei. (8) Beneficiile administrării IECA asupra evoluției funcției renale a fost evident mai ales la pacienții cu proteinurie peste 0,5 g/24 ore. La pacienții diabetici cu BRC, administrarea IECA a dus la scăderea mortalității generale numai în cazul administrării dozei maxime tolerate (RR 0,78; 95% CI 0,61-0,98), contribuind însă la reducerea cu 31% a riscului de BRC terminală și cu 55-60% a riscului de progresie de la microalbuminurie la proteinurie (9). În mod similar, administrarea BRA nu a dovedit un impact semnificativ asupra mortalității generale sau de cauză cardiovasculară la pacienții diabetici cu BRC, dar și-a demonstrat utilitatea în reducerea semnificativă a riscului de BRC terminală (cu 22%) și de dublare a creatininei serice (cu 21%). (9,10) Astfel, ghidurile actuale recomandă administrarea de IECA sau BRA la pacienții diabetici cu microalbuminurie indiferent de valoarea TA. La pacienții non-diabetici cu BRC și proteinurie, ar trebui, de asemenea, utilizați IECA sau BRA ca primă linie în tratamentul hipertensiunii arteriale. Cu toate că este dovedit efectul protectiv pe termen lung al fiecăreia dintre două clase de antihipertensive, nu există suficiente dovezi pentru

a se recomanda asocierea IECA cu BRA pentru a preveni progresiunea bolii renale cronice.

Urmărind modificarea profilului lipidic prin administrarea de statine, nu s-a demonstrat un efect semnificativ asupra mortalității generale, cu excepția grupului de pacienți în pre-dializă (scăderea riscului relativ cu 19%). În schimb, a fost evident impactul asupra reducerii riscului de morbiditate (RR 0,75; 95% CI 0,66-0,85) și mortalitate (RR 0,81; 95% CI 0,73-0,90) de cauza cardiovasculară. (10) O problemă controversată rămâne eficiența statinelor asupra modificării eRFG și a proteinuriei, concluziile diverselor studii și metaanalize fiind variabile. (11,12)

Recomandările privind variația ingestiei de proteine trebuie să pună în balanță riscul de acumulare a toxinelor uremice în cazul dietei hiperproteice, versus riscul de malnutriție, mai ales la bătrâni, în cazul dietei hipoproteice. Restricția proteică poate fi recomandată în anumite circumstanțe și sub supraveghere atentă și regulată. Astfel, s-au raportat dovezi privind eficiența dietei hipoproteice în reducerea riscului de BRC terminală și a mortalității generale cu 31-77%, comparativ cu aportul normoproteic (13). La pacienții cu $RFG < 30$ ml/min/1,73 m² se poate recomanda un aport proteic redus (0,8 g/kgc/zi), cu condiția ca aceștia să beneficieze de consilierea și supravegherea unui dietetician. O categorie aparte o reprezintă populația de pacienți pediatrici cu BRC, la care dieta hipoproteică nu a demonstrat beneficii privind întârzierea progresiunii bolii renale, contribuind în schimb la deficitul de creștere constat la acești copii.

Controlul glicemiei la pacientul cu diabet zaharat și BRC are un rol important în prevenirea complicațiilor microvasculare, inclusiv a nefropatiei diabetice, cu impact direct asupra morbidității și mortalității cardiovasculare. Nivelul țintă recomandat pentru HbA_{1c} este $\approx 7\%$, cu mențiunea specială că acest nivel poate fi depășit la pacienții cu comorbidități sau speranță de viață redusă și risc crescut de hipoglicemie.

Reducerea aportului sodat sub 5 g sare/zi la pacienții cu boală renală cronică contribuie nu numai la scăderea valorilor TA, dar și a albuminuriei, ameliorând răspunsul la medicația blocantă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Deși nu există studii care să demonstreze rolul modificării stilului de viață în evoluția pacienților cu BRC, ghidurile recomandă activitate fizică moderată, urmarea unei diete „sănătoase“, menținerea greutății corporale în limite normale (index de masă corporală IMC = 20-25) și stoparea fumatului.

Odată cu pierderea progresivă a funcției renale, apar o serie de dezordini metabolice, endocrine, hematologice, care contribuie la scăderea calității vieții, creșterea morbidității și mortalității. Prevalența complicațiilor (anemie, deficit de vitamină D, acidoză, hipocalcemie, hiperfosfatemie, hiperparatiroidism) crește odată cu severitatea bolii renale, iar identificarea și tratamentul acestora contribuie la încetinirea progresiunii bolii renale și la ameliorarea prognosticului pacienților renali cronici.

Tulburările metabolismului mineral și osos prezintă o complicație redutabilă a BRC, fiind asociate cu calcificări severe, rapide și extensive la nivel vascular și tisular, dureri osoase și deformări ale scheletului, fracturi și rupturi de tendoane, mialgii și miopatii, tulburări de creștere la copii. Conceptul actual de anomalii minerale și osoase asociate BCR este definit drept o tulburare sistemică prezentând una sau mai multe dintre următoarele: 1) anomalii ale metabolismului calciului, fosfatului, vitaminei D sau parathormonului; 2) anomalii în turnover-ul osos, mineralizare, volum, creștere liniară sau rezistență; 3) calcificări vasculare sau de țesuturi moi. (14) Tratamentul acestor tulburări este complex, necesitând o evaluare în dinamică, precum și modificarea și adaptarea permanentă a terapiei medicamentoase, a dietei și a schemei de hemodializă la valorile parametrilor biochimici și endocrini.

Anemia secundară BRC este o altă complicație a BCR cu fiziopatologie complexă, fiind legată în principal de deficitul de fier și eritropoietină. Evaluarea anemiei la pacienții renali cronici trebuie să înceapă încă din stadiul 3 de boală renală și include hemoleucograma completă, măsurarea indicilor eritrocitari, nivelul de reticulocite, feritina serică, saturația transferinei, nivelul de vitamina B12 și folați serici. (15) Corectarea anemiei trebuie făcută în trepte, începând cu refacerea depozitelor de fier, apoi administrarea de agenți de stimulare a eritropoiezei (ASE). Numeroase studii au demonstrat efectul benefic al administrării de agenți de stimulare a eritropoiezei, prin încetinirea progresiei insuficienței renale și protecția cardiovasculară, ameliorarea capacității de efort și a performanțelor neuro-psihice, ducând în final la creșterea calității vieții și a supraviețuirii. Este recomandat ca nivelul țintă al hemoglobinei serice să fie menținut peste 11,5 g/dl, dar fără a depăși 13 g/dl, având în vedere riscul de hipertensiune, accident vascular cerebral, tromboză a accesului vascular. (15)

CONȘTIENTIZAREA BRC ÎN RÂNDUL PACIENȚILOR

Una dintre dogmele centrale ale medicinei moderne este aceea că pacienții informați, conștienți de afecțiunea de care suferă, prezintă în timp o evoluție mai bună comparativ cu pacienții „ignoranți”. Comparativ cu alte afecțiuni cronice, studii recente (16,17) au arătat niveluri scăzute de cunoaștere atât privind BRC în rândul populației generale, cât și privind statusul propriei boli în rândul pacienților renali cronici. Gradul de conștientizare de către individ a BRC include atât existența unor cunoștințe generale despre boala renală cronică, despre factorii de risc implicați și consecințele acestora, dar mai ales înțelegerea riscului individual și a statusului propriei boli. Numai prin conștientizarea statusului individual de boală se poate ajunge la îmbunătățirea capacității de autoîngrijire și de ameliorare a evoluției BRC.

Factorii asociați cu nivelul de conștientizare a BRC în rândul pacienților (16) includ aspecte demografice (vârstă, sex, rasă), socio-economice (venit, nivel de educație, suport social), accesul la serviciile de sănătate, factori clinici (antecedente heredo-colaterale de BRC, boli asociate precum diabetul zaharat și HTA, severitatea unor manifestări clinice de BRC precum proteinuria și hematuria) și psihologici (îngrijorarea privind boala, negarea bolii sau atitudinea fatalistă). Un aspect important este diferențierea între percepția proprie a pacientului și nivelul obiectiv de cunoaștere privind BRC. (18) Aceste aspecte nu se corelează direct, dar diversele combinații între ele pot avea un impact serios asupra comportamentului și capacității individului de a se implica în planul terapeutic al propriei afecțiuni. Astfel, indivizii cu nivel scăzut atât al percepției individuale, cât și al cunoașterii obiective, au un nivel redus de implicare, cu rezultate proaste pe termen lung. În schimb, pacienții cu nivel ridicat de percepție și cunoaștere obiectivă au o bună capacitate de autoîngrijire, bazată și pe o bună colaborare cu medicul. Studiarea acestor modele comportamentale are o importanță deosebită în cazul educației pacienților cu BRC, permițând stabilirea unor politici de sănătate și a unor programe educaționale țintite, menite să crească gradul de conștientizare și nivelul de implicare al pacienților privind propria BRC.

CONȘTIENTIZAREA BRC ÎN RÂNDUL COMUNITĂȚII MEDICALE

În ultimele decenii s-a pus un accent deosebit pe diseminarea informațiilor privind necesitatea de-

tecției precoce, evaluării, monitorizării și tratamentului adecvat al pacienților cu BRC, în special sub forma ghidurilor de bună practică medicală. Scopul acestor informații a fost de a crește gradul de conștientizare în rândul comunității medicale asupra faptului că un management corect al BRC poate încetini progresia și chiar preveni apariția insuficienței renale terminale.

Cu toate acestea, studiile arată faptul că există o mare variabilitate privind aplicarea ghidurilor de îngrijire a BRC, cu mari diferențe privind evoluția pe termen mediu și lung a acestor pacienți. Această variabilitate în îngrijirea pacienților a generat un interes aparte, în special față de programele pentru îmbunătățirea detecției și tratamentului pacienților cu stadii precoce de BRC. Astfel, inițiative precum Ziua Mondială a Rinichiului (www.worldkidneyday.org) (19), diverse programe naționale (20) sau strategii naționale de sănătate publică (21) sunt dedicate atât populației generale, pacienților cu BRC, cât și furnizorilor de servicii medicale.

REFERIREA LA NEFROLOG A PACIENTULUI CU BOALĂ RENALĂ CRONICĂ

Unul dintre cele mai importante aspecte ale managementului corect al BRC este referirea acestor pacienți către medicul nefrolog. Evaluarea precoce de către medicul specialist permite identificarea etiologiei bolii renale, aplicarea timpurie a unor măsuri menite să încetinească declinul progresiv al funcției renale, prevenția și/sau tratamentul optim al complicațiilor uremiei și, nu în ultimul rând, pregătirea adecvată și inițierea la momentul oportun a tratamentului de substituție a funcției renale. (22) În contrast, referirea tardivă către nefrolog are numeroase consecințe negative: îngrijire suboptimală a pacienților, creșterea numărului și duratei spitalizărilor, necesitatea mai frecventă a inițializării în urgență a dializei pe cateter venos central, accesul mai redus la transplant renal, toate acestea ducând în final la scăderea calității vieții și creșterea morbidității, mortalității și a costurilor îngrijirii medicale. (23,24) Nu de puține ori pacientul cu BRC ajunge la nefrolog în stare foarte gravă, cu anurie, hiperkaliemie și hiperhidratare, necesitând inițierea hemodializei în urgență. Cu toate acestea, mortalitatea crescută în aceste cazuri nu se datorează numai dezechilibrelor hidroelectrolitice acute, dar și efectului cumulativ al unei multitudini de anomalii cronice în plan clinic, hematologic, metabolic și hormonal, precum anemia și sindromul hemoragipar, statusul inflamator și malnutriția, hipocalcemia, hiperfosfatemia și hiperparatiroidismul, hipertensionea și insuficiența cardiacă, tulburările digestive și neurologice etc.

siunea și insuficiența cardiacă, tulburările digestive și neurologice etc.

Cu toate că este universal acceptat faptul că referirea tardivă are efecte negative, nu există un consens privind definirea acestui concept. Mai exact, cât de precoce înseamnă „referire precoce“? Ideală ar fi referirea încă de la debutul bolii renale, lucru aproape imposibil din cauza necunoașterii acestui moment la majoritatea pacienților. În realitate, multe studii, în general retrospective, raportează momentul referii la nefrolog față de momentul inițierii substituției renale, definind „referirea tardivă“ ca fiind referirea la mai puțin de 3 luni față de includerea în program de dializă, deși nu există dovezi care să susțină acest prag de separare între referirea precoce și cea tardivă. (25) Acest criteriu a fost utilizat pornind de la premisa că sunt necesare minimum 3 luni pentru pregătirea pacientului pentru dializă, în special pentru crearea abordului vascular permanent pentru hemodializă. Această definiție îngustă a conceptului de referire precoce/tardivă în raport cu momentul inițierii dializei conduce la două erori statistice: eroarea „intervalului de timp“ (pacienții sunt înrolați în stadii diferite de boală renală cronică) și eroarea „supraviețuirii“ (se pierd din calcul pacienții care au decedat înainte de a ajunge în stadiul de boală renală terminală care necesită dializă). O definiție mai corectă a referirii tardive ar fi aceea de „pacienți care nu sunt referiți conform ghidurilor și recomandărilor existente“. Astfel, Asociația Europeană de Nefrologie, Dializă și Transplant, prin European Best Practice Guidelines, recomandă: „referirea la nefrolog ar trebui luată în considerare la pacienții cu RFG < 60 ml/min/1,73 m² și este obligatorie atunci când RFG < 30 ml/min/1,73 m²“. (26) În mod similar, ghidurile din SUA, Canada și Australia recomandă referirea la nefrolog la pacienții cu RFG < 30 ml/min/1,73 m². (27,28,29) În Ghidul KDIGO publicat recent (6), se recomandă referirea către specialistul nefrolog a pacienților cu boală renală cronică prezentând RFG < 30 ml/min/1,73 m², scăderea bruscă sau progresivă a RFG, albuminurie persistentă peste 300 mg/24h, hematurie microscopică, hipertensiune arterială refractară la tratamentul cu minimum 4 antihipertensive, anomalii persistente ale potasiului seric, litiază renală recurentă sau extensivă, sau boală renală ereditară. Aplicând în practică aceste recomandări, constatăm că un pacient referit precoce va beneficia timp de cel puțin 12 luni (uneori chiar mulți ani) de strategii țintite pentru încetinirea progresiunii insuficienței renale și de tratamente ale complicațiilor uremiei.

Se pune întrebarea dacă referirea precoce aduce cu adevărat beneficii în plan clinic și îmbunătățește

prognosticul acestor pacienți. Astfel, urmărind agravarea BRC și necesitatea inițierii dializei, s-a demonstrat faptul că la pacienții referiți în stadiile 3-4 de BRC se reduce semnificativ rata de progresie a insuficienței renale și scade riscul de deces cu 20% în stadiul 3 și cu 26% în stadiul 4; astfel, mai puțini pacienți mor în stadii precoce de BRC. (30) Urmărind diverse grupe de pacienți, s-a evidențiat faptul că cel mai mare beneficiu rezultat din referirea precoce îl au pacienții hipertensivi (risc relativ de deces 2 pentru cei referiți tardiv), cei cu diabet zaharat (risc relativ de deces 2,4 pentru cei referiți tardiv) și cei de rasă neagră (risc relativ de deces 6,9 pentru cei referiți tardiv). (31) În cazul pacienților cu nefropatie diabetică, beneficiul este cu atât mai mare cu cât referirea se face în stadiul precoce de microalbuminurie, înainte de apariția proteinuriei. (32) În cazul pacienților urmăriți din timp de nefrolog, atunci când ajung în stadiul de boală renală terminală ce necesită dializă, apare mult mai puțin frecvent necesitatea de a iniția dializa pe cateter venos central, durata spitalizării este mai scurtă, iar rata supraviețuirii este mult mai bună chiar și la 5 ani de la începerea dializei. (33)

Un aspect deloc neglijabil al referirii precoce este impactul economic, prin reducerea costurilor de sănătate, creșterea calității vieții și ameliorarea gradului de reinserție socială și profesională a pacienților care beneficiază de îngrijirea adecvată a BRC. Cel mai vizibil aspect este amânarea necesității inițierii tratamentului de substituție a funcției renale, o terapie foarte costisitoare. (23) În plus, în momentul includerii în acest program, pacienții referiți precoce sunt mai frecvent orientați către transplant renal sau dializă peritoneală la domiciliu, ambele cu costuri mai mici pe termen lung comparativ cu hemodializa. (34) Un studiu recent arată că referirea către nefrolog a pacienților aflați în stadiul 3 al BRC reprezintă strategia cu cel mai bun raport cost/beneficiu în scenariul studiat, permițând aplicarea eficientă a strategiilor de prevenție. (35)

Deși este incontestabil faptul că referirea tardivă crește costurile îngrijirilor medicale, nu este mai puțin adevărat că referirea precoce este, de ase-

menea, încărcată de costuri substanțiale. Astfel, trebuie luate în calcul costurile unor programe de screening populațional focalizate pe detecția indivizilor cu BRC. Aplicarea acestor metode în populația generală nu este considerată a fi cost-eficientă, fiind rezervată anumitor categorii cu risc crescut precum pacienții hipertensivi, cu diabet zaharat, dislipidemie, obezitate, antecedente heredo-colaterale de boală renală sau cardiovasculară. Un alt aspect îl reprezintă utilizarea eficientă a resurselor limitate ale serviciilor de sănătate. Fără îndoială, preluarea îngrijirii directe a tuturor pacienților cu BRC, al căror număr crește continuu, depășește cu mult posibilitățile actuale ale comunității nefrologice. Managementul corect și eficient al acestor pacienți impune stabilirea unor strategii de abordare multidisciplinară, cu implicarea activă a altor specialități, în primul rând a rețelei medicale primare. Acest lucru înseamnă și o schimbare a relației nefrolog-pacient, de la o abordare individuală către una bazată pe programe de supraveghere și tratament în cadrul unor structuri dedicate.

CONCLUZII

Boala renală cronică reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, având în vedere continua creștere a incidenței, potențialul de progresie către stadiul terminal și costurile extrem de mari ale îngrijirilor medicale necesare, fiind practic cea mai costisitoare dintre bolile cronice. Referirea în timp util pentru supraveghere nefrologică poate oferi unui pacient cu BRC un prognostic mai bun și șanse mai mari de supraviețuire, cu cheltuieli mai reduse. Aceste oportunități ar trebui să fie valorificate atât de către medic, cât și de pacient, dar, în practica de zi cu zi, acestea sunt de multe ori pierdute sau exploatare sub-optimal. Creșterea nivelului de educație și conștientizare în rândul pacienților și al comunității medicale, o mai bună comunicare cu alte specialități și un program mai eficient de monitorizare și tratament sunt câteva modalități de a îmbunătăți rezultatele în acest domeniu.

BIBLIOGRAFIE

1. Coresh J., Astor B.C. și colab. – Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:1-12.
2. Stevens L.A., Coresh J. și colab. – Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006; 354:2473-83
3. Levey A.S., Bosch J.P. și colab. – A more accurate accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130 (6): 461-70
4. Levey A.S., Stevens L.A. și colab., pentru CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9): 604-12

5. **Levey A.S., Coresh J. și colab.** – National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Int Med.* 2003;139:137-47
6. **KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.** *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1-150
7. **KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease** *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 337-414
8. **Jafar T.H., Schmid C.H. și colab.** – Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Int Med* 2001;135:73-87
9. **Strippoli G.F., Bonifati C. și colab.** – Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4: CD006257.
10. **Siebenhofer A., Plank J. și colab.** – Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabet Med.* 2004; 21:18-25.
11. **Strippoli G.F., Navaneethan S.D. și colab.** – Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336:645-51.
12. **Sandhu S., Wiebe N. și colab.** – Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2006-16.
13. **Robertson L., Waugh N. și colab.** – Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4:CD002181
14. **KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)** *Kidney Int.* 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130
15. **KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease** *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 279-335
16. **Plantinga L.C., Boulware L.E. și colab.** – Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med* 2008; 168:2268-2275
17. **Tuot D.S., Plantinga L.C. și colab.** – Chronic kidney disease awareness is low among individuals with clinical markers of kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(11):2628-2633
18. **Wright Nunes J.A., Wallston K.A. și colab.** – Associations among perceived and objective disease knowledge and satisfaction with physician communication in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 80:1344-1351
19. **Levey A.S., Andreoli S.P. și colab.** – Chronic kidney disease: common, harmful and treatable – World Kidney Day 2007. *Am J Nephrol.* 2007; 27(1): 108-112
20. **McCullough P.A., Joseph A.** – Vassalotti și colab. National Kidney Foundation's Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Annual Data Report 2010: Executive Summary. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57(3) Suppl 2: S1-S166
21. **Levey A.S., Schoolwerth A.C. și colab.** – Centers for Disease Control and Prevention Expert Panel: Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: Report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis.* 53:522-535, 2009
22. **Wavamunno M., Harris D.** – The need for early nephrology referral. *Kidney Int.* 2005; 67 (Suppl 94): S128-S132
23. **Jones C., Roderick P. și colab.** – Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 2133-2143
24. **Obialo C.I., Ofili E.O. și colab.** – Ultralate referral and presentation for renal replacement therapy: socioeconomic implications. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46 (5): 881-886
25. **Baer G., Lameire N. și colab.** – Late referral of patients with end-stage renal disease: an in-depth review and suggestions for further actions. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 3:17-27
26. **European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1).** SECTION I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 (7):7-15
27. **Luxton G.** – Timing of referral of chronic kidney disease patients to nephrology services (adult). *Nephrology.* 2010; 15: S2-S11
28. **National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations, Hemodialysis Adequacy, 2006.** Available at www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_upHD_PD_VA/hd_guide1.htm
29. **Levin A. și colab., for the Canadian Society of Nephrology.** Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ.* 2008; 179(11): 1154-1162
30. **Orlando L.A., Owen W.F. și colab.** – Relationship between nephrologist care and progression of chronic kidney disease. *N C Med J.* 2007; 68:9-16.
31. **Kinchen K.S., Sadler J. și colab.** – The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Int Med.* 2002;137:479.
32. **Martinez-Ramirez H.R., Jalomo-Martinez B. și colab.** – Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: a comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:78-87.
33. **Kessler M., Frimat L. și colab.** – Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: Epidemiologie de l'Insuffisance Renale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:474-85
34. **Goovaerts T., Jadoul M. și colab.** – Influence of a pre-dialysis education programme (PDEP) on the mode of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 1842-1847
35. **Black C., Sharma P. și colab.** – Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2010; 14(21).