

TEZĂ DE DOCTORAT

Markeri de disfuncție endotelială la pacienții hemodializați cronic

Rezumat

Doctorand **Remus Aurel Orășan**

Conducător de doctorat **Prof. dr. Mirela Gherman Căprioară**

CLUJ-NAPOCA 2012



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Boala cronică de rinichi, hemodializa și factorii de risc cardiovasculari ai pacienților hemodializați cronic	17
2. Disfuncția endotelială la pacienții cu boală cronică de rinichi	21
2.1. Endoteliul vascular-generalități	21
2.2. Fiziopatologia disfuncției endoteliale în boala cronică de rinichi	22
2.3. Evaluarea disfuncției endoteliale	28
2.4. Tratamentul disfuncției endoteliale	30
3. Visfatina în boala cronică de rinichi	31
4. Tratamentul cu L-carnitină la pacientul hemodializat cronic	33
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	37
1. Ipoteza de lucru	39
2. Studiul 1 - Disfuncția endotelială exprimată prin vasodilatația mediată de flux și relația acesteia cu parametri de inflamație, stress oxidativ, anemie, metabolism fosfocalcic și eficiența hemodializei la pacienții hemodializați cronic	41
2.1. Introducere	41
2.2. Obiective	42
2.3. Pacienți și metode	42
2.4. Rezultate	45
2.5. Discuții	59
2.6. Concluzii	61
3. Studiul 2 - Visfatina - marker de disfuncție endotelială la pacienții hemodializați cronic?	63
3.1. Introducere	63
3.2. Obiective	63
3.3. Pacienți și metode	64
3.4. Rezultate	64
3.5. Discuții	69
3.6. Concluzii	72
4. Studiul 3 - Influența L-carnitinei asupra unor parametri de disfuncție endotelială, inflamație-nutriție, profil lipidic, stres oxidativ, anemie, metabolism fosfocalcic și eficiența hemodializei la pacienții hemodializați cronic	73
4.1. Introducere	73
4.2. Obiective	74
4.3. Pacienți și metode	74
4.4. Rezultate	76
4.5. Discuții	90
4.6. Concluzii	96
5. Concluzii generale (sinteză)	97
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	99
REFERINȚE	101

CUVINTE CHEIE: disfuncție endotelială, boală cronică de rinichi, hemodializă, vasodilatație mediată de flux, visfatină, L-carnitină

PREMIZE

Mortalitatea pacienților cu boală cronică de rinichi stadiul 5 K/DOQI (Kidney/Disease Outcome Quality Initiative) tratați cu hemodializă cronică rămâne deosebit de mare, în ciuda progreselor medicale și tehnologice făcute pentru îngrijirea acestor pacienți. Astfel, United States Renal Data System în 2009, estima probabilitatea de supraviețuire în dializa cronică la 1 an la 81%, iar la 5 ani, la doar 34%. Pacienții cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani, supraviețuiesc, în medie, 4.5 ani după începerea dializei cronice. Principalele cauze de mortalitate la pacienții dializați cronic sunt reprezentate de bolile cardiovasculare (aproximativ 50% din decese), iar dintre acestea, cardiopatia ischemică este cea mai frecventă etiologie.

Factorii de risc cardiovasculari tradiționali, reprezentați de hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul, hipertrofia ventriculară stângă, dislipidemia, hiperfibrinogenemia, menopauza, lipsa activității fizice și vârsta sunt mai frecvent întâlniți la pacienții cu boală cronică de rinichi avansată tratată cu hemodializă, însă prezența lor nu explică întrutotul incidența deosebit de crescută a aterosclerozei sistemice. Existența factorilor de risc "netradiționali", asociați uremiei sau terapiilor de suplere ale funcției renale, ar putea explica ateroscleroza excesivă a pacienților dializați. Printre acești factori de risc asociați pacienților dializați cronic se regăsesc boala cronică de rinichi în sine, stresul oxidativ, inflamația, dimetilarginina asimetrică, calcificările vasculare secundare anomaliile metabolismului mineral și osos, anemia renală, hiperhomocisteinemia și excesul de compuși avansați de glicozilare.

Ateroscleroza, cauza modificărilor ischemice, îmbracă un caracter accelerat în uremie. Disfuncția endotelială este considerată un adevărat declanșator al cascadei evenimentelor care duc la dezvoltarea aterosclerozei, și este caracterizată de reducerea vasodilatației, precum și de o stare proinflamatorie și protrombotică.

Fiziopatologia disfuncției endoteliale în boala cronică de rinichi este complexă. Un rol principal în fiziopatologia disfuncției endoteliale este ocupat de oxidul nitric, substanță vasodilatatoare eliberată de endoteliu, care acționează ca un inhibitor al creșterii și inflamației, dar este și un antiagregant plachetar. Reducerea oxidului nitric a fost asociată prezenței disfuncției endoteliale și poate rezulta din diminuarea activității sintazei endoteliale a oxidului nitric și din scăderea biodisponibilității oxidului nitric.

Dezideratele acestei teze au constat din identificarea și cuantificarea disfuncției endoteliale la pacienții hemodializați cronic, respectiv, găsirea de noi mijloace terapeutice ale disfuncției endoteliale.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ a tezei este cuprinsă în 3 studii clinice.

Studiul 1 - Disfuncția endotelială exprimată prin FMD și relația acesteia cu parametri de inflamație, stress oxidativ, anemie, metabolism fosfocalcic și eficiența hemodializei la pacienții hemodializați cronic

Obiectivele studiului au fost:

- aprecierea disfuncției endoteliale, măsurată prin vasodilatația mediată de flux (FMD) la pacienți tratați cu hemodializă cronică,
- relaționarea FMD cu markeri de inflamație, stres oxidativ, anemie, profil lipidic și metabolism fosfocalcic, la pacienți hemodializați cronic.
- comparația disfuncției endoteliale și a parametrilor de stres oxidativ, inflamație, nutriție, anemie, metabolism fosfocalcic, eficiența a dializei, profil lipidic și tensiune arterială, între pacienții hemodializați diabetici și cei fără diabet zaharat

Pacienți și metode

Acest studiu, desfășurat pe o cohortă de pacienți cu insuficiență renală cronică terminală în tratament de supleere a funcției renale prin hemodializă la Centrul de Dializă Nefromed Cluj, a fost prospectiv, transversal, analitic și observațional. În studiu au fost incluși 32 pacienți tratați cu hemodializă de 3 ori pe săptămână, pacienți care au format lotul 1 și 20 voluntari, care au constituit lotul de control (Lotul 2). Lotul 1 a fost divizat în 2 subploturi: subplotul A care a cuprins 17 pacienți cu diabet zaharat și subplotul B incluzând 15 pacienți fără diabet zaharat.

La pacienții hemodializați, au fost evaluați următorii parametri clinici și paraclinici: tensiunea arterială sistolică (SBP), tensiunea arterială diastolică (DBP), indicele de masă corporală (BMI), surplusul ponderal interdialitic (IBWG) calculat ca și procent din greutatea uscată, doza de agenți de stimulare ai eritropoiezei (EPO), malondialdehida (MDA) plasmatică, proteina C reactivă (CRP), albumina, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele, feritina, saturația transferinei (TSAT), hemoglobina (Hb), calciul total (Ca), fosforul (P), parathormonul intact (PTH) și s-a calculat Kt/V. Atât la pacienții hemodializați cât și la subiecții din lotul de control, vasodilatația mediată de flux dependentă de endotelium (FMD) și vasodilatația mediată de nitroglicerină independentă de endotelium (NMD) au fost evaluate ecografic la nivelul arterei brahiale de la brațul fără fistulă arteriovenoasă.

Pentru comparația statistică s-au folosit testele t și Wilcoxon pentru eșantioane independente. Pentru corelația statistică s-au utilizat testele Pearson and Spearman.

Rezultate

a. Comparația vasodilatației mediate de flux dependente de endotelium și a vasodilatației mediate de nitroglicerină independentă de endotelium la pacienții hemodializați față de grupul subiecților de control

FMD a fost semnificativ crescută ($p=0.02$) la lotul martor ($14.3\pm 5.5\%$) comparativ cu lotul pacienților hemodializați ($8.8\pm 6.4\%$). De asemenea, NMD a fost semnificativ mai mare ($p=0.01$) la lotul 2 ($20.7\pm 9.1\%$) față de lotul 1 ($11.2\pm 6.8\%$). La pacienții diabetici, FMD a fost semnificativ mai mică ($p=0.02$) decât la lotul de control ($7.9\pm 5.9\%$ față de $14.3\pm 5.3\%$). În

același sublot A, NMD a fost semnificativ scăzută ($p=0.003$) față de subiecții de control ($8.8\pm 4.2\%$ față de $20.7\pm 9.1\%$). La pacienții fără diabet zaharat, FMD ($9.9\pm 7\%$) a fost mai mică, însă nu semnificativ statistic, comparativ cu lotul subiecților de control ($14.3\pm 5.3\%$). La fel, NMD a fost scăzută la acest sublot față de subiecții de control ($8.8\pm 4.2\%$ și $20.7\pm 9.1\%$), însă nu în mod semnificativ.

b. *Relația disfuncției endoteliale cu parametrii de stress oxidativ, inflamație, nutriție, anemie, metabolism fosfocalcic, eficiența dializei, profil lipidic și cu tensiune arterială la pacienții hemodializați*

- *Lotul pacienților hemodializați (lotul 1)*

FMD s-a corelat pozitiv în mod semnificativ statistic cu NMD ($p<0.0001$) și cu LDL colesterolul ($p=0.006$). FMD s-a corelat negativ semnificativ statistic cu malondialdehida ($p=0.03$). Nu au existat corelații semnificative statistic între FMD și ceilalți parametri studiați în lotul pacienților hemodializați. NMD s-a corelat pozitiv în mod semnificativ statistic cu LDL colesterol ($p=0.006$).

- *Sublotul pacienților diabetici (sublotul A)*

FMD s-a corelat în mod semnificativ statistic cu NMD – corelație pozitivă ($p=0.03$) și cu malondialdehida – corelație negativă ($p=0.01$). Nu au fost corelații semnificative cu ceilalți parametri luați în studiu. NMD s-a corelat pozitiv cu doza de EPO diabetici ($p=0.04$).

- *Sublotul pacienților fără diabet zaharat (sublotul B)*

FMD s-a corelat pozitiv semnificativ statistic cu NMD ($p=0.004$), Ca ($p=0.04$), hemoglobina ($p=0.04$) și LDL colesterol ($p=0.02$). Între NMD și LDL colesterol s-a pus în evidență o corelație pozitivă cu semnificație statistică ($p=0.03$).

c. *Comparația disfuncției endoteliale și a parametrilor de stres oxidativ, inflamație, nutriție, anemie, metabolism fosfocalcic, eficiența dializei, profil lipidic și tensiune arterială, între pacienții hemodializați diabetici și cei fără diabet zaharat*

FMD a fost mai mare în sublotul A comparativ cu sublotul B ($9.9\pm 7\%$ vs. $7.9\pm 5.9\%$), însă diferența nu a atins semnificație statistică. NMD a fost semnificativ crescută la sublotul B față de sublotul A ($p=0.04$). BMI la pacienții diabetici dializați a fost semnificativ mai mare decât la cei fără diabet zaharat (31.6 ± 4.7 vs 27.1 ± 4.6 kg/mp)($p=0.009$). Albumina (3.7 ± 0.3 vs 4 ± 0.2 g/dl), CRP (3.1 ± 2.7 vs 0.3 ($0.1-0.5$) mg/dl), saturatia transferinei (29.2 ± 9.3 vs 36.4 ($30.3-44.8$) %) și calciul (8.3 ± 0.8 vs 8.9 ($8.5-10.2$) mg/dl) au fost semnificativ scăzute la pacienții diabetici comparativ cu cei fără diabet ($p=0.003$, $=0.001$, $=0.03$, $=0.04$).

Studiul 2 - Visfatina - marker de disfuncție endotelială la pacienții hemodializați cronic?

Obiectivele acestui studiu au fost:

- de a determina nivelul visfatiei plasmatice la pacienți hemodializați și de a îl compara cu nivelul acesteia la un lot cu subiecți de control;

- de a investiga relația visfatiei cu disfuncția endotelială, măsurată prin vasodilatația mediată de flux și dependentă de endoteliu, dar și cu prezența diabetului zaharat, cu parametri de inflamație, nutriție, stres oxidativ, anemie, profil lipidic, eficiența dializei și metabolism fosfocalcic la pacienți hemodializați cronic.

Pacienți și metode

Tipul studiului, populația și metodele descrise în detaliu la studiul 1 sunt valabile și pentru acest studiu. În plus s-a determinat visfatina plasmatică.

Rezultate

Visfatina a fost mai mare în lotul pacienților hemodializați față de lotul subiecților sănătoși, însă diferența nu a fost semnificativă. Nu a existat o variație semnificativă între visfatina pacienților diabetici și a celor fără diabet zaharat. La lotul 1, visfatina s-a corelat negativ semnificativ statistic cu FMD ($p=0.007$) și cu NMD ($p=0.04$). La lotul 1, visfatina nu s-a corelat semnificativ statistic cu alți parametri. La subplotul A, visfatina nu a fost semnificativ diferită față de grupul de control. La acest grup, visfatina s-a corelat pozitiv semnificativ cu CRP ($p=0.007$), DBP ($p=0.04$), EPO ($p=0.008$) și cu MDA ($p=0.002$). Între visfatina și FMD, la subplotul A, a existat o corelație negativă, care a fost nesemnificativă ($p=0.07$). La subplotul B, visfatina nu a fost semnificativ crescută față de lotul de control și nu s-a corelat în mod semnificativ cu niciun parametru. Cu FMD și NMD au existat corelații negative nesemnificative statistic ($p=0.07$ și $p=0.06$).

Studiul 3 - Influența L-carnitinei asupra unor parametri de disfuncție endotelială, inflamație-nutriție, profil lipidic, stres oxidativ, anemie, metabolism fosfocalcic și eficiența hemodializei la pacienții hemodializați cronic

Obiectivele acestui studiu au fost:

- de a studia ipoteza cum că, suplimentarea cu L-carnitină ar putea îmbunătăți disfuncția endotelială, măsurată prin vasodilatația mediată de flux;

- de a urmări influența administrării L-carnitinei asupra nivelului visfatiei plasmatice la pacienții hemodializați cronic;

- studierea efectului administrării L-carnitinei asupra markerilor de inflamație, nutriție, stres oxidativ, anemie, profil lipidic, metabolism fosfocalcic și eficiența a dializei la pacienții hemodializați cronic;

- verificarea ipotezei conform căreia există o diferență în ceea ce privește modificarea vasodilatației mediate de flux, a visfatiei plasmatice, a markerilor de inflamație, nutriție, stres oxidativ, anemie, profil lipidic, metabolism fosfocalcic și eficiența a dializei după tratamentul cu L-carnitină, între pacienți hemodializați cronic cu diabet zaharat și cei fără diabet zaharat.

Pacienți și metode

Studiul a fost unul prospectiv, longitudinal și observațional, efectuat într-un singur centru de dializă, Centrul de Dializă Nefromed Cluj. În studiu au fost incluși pacienți hemodializați cronic de 3 ori pe săptămână și care nu au luat L-carnitină în ultimele 12 luni înainte de începerea studiului. Criteriile de excludere au fost infecțiile, tumorile maligne și existența unui tratament hipolipemiant. Un total de 31 pacienți au intrat în acest studiu, din care 21 au fost de acord să participe în lotul cu suplimentare cu L-carnitină (Lotul 1), iar restul pacienților care nu au dorit să ia L-carnitină, au fost observați ca un lot de control (Lotul 2). În lotul 1 au fost 11 pacienți cu diabet zaharat (Sublotul 1a) și 10 pacienți fără diabet zaharat (Sublotul 1b).

La momentul inițial și după 3 luni au fost determinați aceiași parametri clinici și paraclinici ca și la studiul 2.

Pentru analiza statistică s-au folosit testele Chi pătrat, testul t pentru variabile pereche, testul t pentru variabile independente, testul Wilcoxon pentru variabile pereche și testul Wilcoxon pentru 2 eșantioane de variabile.

Rezultate

FMD a crescut semnificativ la lotul 1 după administrarea L-carnitinei ($p=0.04$), în timp ce, la lotul de control, nu s-a observat nicio variație semnificativă. Visfatina plasmatică s-a redus semnificativ după suplimentarea cu L-carnitină ($p=0.03$) la lotul 1. Nu s-a înregistrat o variație semnificativă a visfatinii la lotul de control. La lotul 1, MDA ($p<0.001$) și fosforul ($p=0.005$) s-au redus semnificativ după 3 luni. Nivelele serice ale albuminei ($p<0.001$) și calciului ($p=0.01$) au crescut semnificativ la acest lot de pacienți la finalul celor 3 luni de administrare a L-carnitinei. Nu au existat variații semnificative pentru NMD, CRP, BMI, IBWG, SBP, DBP, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, feritină, TSAT, Hb, EPO, PTH și Kt/V între momentul inițial și finalul tratamentului. Acești parametri nu s-au modificat semnificativ pe parcursul celor 3 luni nici la grupul de control. La acest lot, albumina s-a îmbunătățit semnificativ ($p=0.02$) după 3 luni.

La sublotul 1a, MDA circulantă ($p=0.015$), doza săptămânală de EPO ($p=0.003$) și fosforul seric ($p=0.016$) s-au redus semnificativ la finalul celor 3 luni de administrare a L-carnitinei, iar albumina serică ($p<0.001$) a crescut semnificativ.

La sublotul 1b, după cele 3 luni de tratament cu L-carnitină, FMD ($p=0.03$), albumina ($p<0.001$), colesterolul total ($p=0.01$), HDL-colesterolul ($p=0.007$) și calciul seric ($p=0.01$) au crescut semnificativ, iar MDA ($p<0.001$) s-a redus semnificativ.

CONCLUZII GENERALE (SINTEZĂ)

- Disfuncția endotelială apreciată prin reducerea vasodilatației mediată de flux dependentă de endoteliu, este crescută la pacienții hemodializați cronic comparativ cu subiecții sănătoși.
- Visfatina plasmatică este un alt marker de disfuncție endotelială al pacienților hemodializați cronic având în vedere corelația negativă a acesteia cu vasodilatația mediată de flux dependentă de endoteliu.
- Disfuncția endotelială la pacienții hemodializați cronic se asociază cu stresul oxidativ apreciat prin markeri de peroxidare lipidică.
- La pacienții hemodializați cronic cu diabet zaharat, cei 2 markeri de disfuncție endotelială studiați, nu diferă semnificativ, deși acești pacienți au markeri de inflamație și malnutriție mai pronunțați decât pacienții hemodializați cronic fără diabet zaharat.
- Prezența diabetului este asociată cu scăderea complianței arteriale, exprimată prin scăderea vasodilatației induse de nitroglicerină și independentă de endoteliu.
- La pacienții cu diabet zaharat hemodializați, visfatina se asociază cu inflamația, stresul oxidativ, cu tensiunea arterială diastolică și cu doza săptămânală de eritropoietină.
- La pacienții hemodializați cronic fără diabet zaharat, vasodilatația mediată de flux se asociază pozitiv cu anemia și negativ cu LDL-colesterol și calcemia.
- Suplimentarea alimentară, timp de 3 luni, cu L-carnitină 500 mg/zi, la pacienți cu insuficiență renală cronică terminală tratată prin hemodializă iterativă, reduce disfuncția endotelială, respectiv crește vasodilatația mediată de flux și reduce nivelul visfatinei plasmatică.
- L-carnitina are un rol antioxidant, deoarece reduce malondialdehida plasmatică, dar nu se observă un efect evident al acesteia asupra inflamației, nutriției, profilului lipidic, anemiei și dozei săptămânale de eritropoietină, la pacienții hemodializați cronic.
- La pacienții hemodializați cronic cu diabet zaharat, spre deosebire de ceilalți pacienți hemodializați, L-carnitina reduce doza săptămânală de eritropoietină necesară.
- La pacienții hemodializați cronic fără diabet zaharat, spre deosebire de cei cu diabet zaharat, administrarea L-carnitinei ameliorează vasodilatația mediată de flux și HDL-colesterolul, sugerând un rol de corecție a unor factori de risc cardiovasculari, prezenți la acest grup de pacienți.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIA INOVATIVĂ A TEZEI

Originalitatea și contribuția inovativă a tezei sunt atestate de următoarele elemente:

- Pe baza datelor din literatură disponibile, acest studiu este primul din România care se referă la visfatină ca și marker de disfuncție endotelială la pacienții hemodializați.
- Teza conține unul dintre foarte puținele studii referitoare la influența administrării L-carnitinei asupra vasodilatației mediate de flux la pacienții tratați cu hemodializă cronică.
- În premieră, o parte din cercetarea cuprinsă în această teză arată reducerea nivelului plasmatic al visfatinei, la pacienți hemodializați cronic, după suplimentarea regimului lor alimentar cu L-carnitină, concomitent cu îmbunătățirea disfuncției endoteliale, măsurată prin vasodilatația mediată de flux.
- Tratamentul cu L-carnitina ar putea fi folosit și în scopul reducerii disfuncției endoteliale la pacienții hemodializați, ținta finală fiind reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare.

CURRICULUM VITAE

NUME ȘI PRENUME: ORĂȘAN REMUS AUREL

DATA NAȘTERII: 31 AUGUST 1976

TELEFON (SERVICI): 0364116801

E-MAIL: remusorasan@yahoo.com

STUDII:

- Liceale: 1991-1995: Liceul de Informatică "Tiberiu Popoviciu" Cluj-Napoca
- Universitare: 1995-2001: Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină

ACTIVITATEA PROFESIONALĂ:

- Ianuarie 2002-decembrie 2006: rezident în specialitatea nefrologie în centrul universitar Cluj-Napoca
- Noiembrie 2003-aprilie 2004: stagiu de nefrologie la CHU Nice, Franța
- Noiembrie 2005-prezent: doctorand al UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, conducător științific prof. dr. Mirela Gherman-Căprioară
- Noiembrie 2007- decembrie 2011: medic specialist nefrologie la Nefromed Dialysis Centers-Centrul de Dializă Cluj
- Din ianuarie 2012-medic primar nefrologie la Nefromed Dialysis Centers-Centrul de Dializă Cluj
- August 2009-Iunie 2011: consultant medical la Nefromed Dialysis Centers, divizia de dializă a grupului Euromedic
- Din iulie 2011: director medical pentru centrele de dializă Nefrocare DJ Dej, Nefromed SJ Zalau, Nefrocare SIG Sighet, Nefromed BM Rădăuți, Nefrocare CL Câmpulung, Potaisa Renal Care Turda, Nefrocare VS Vaslui

ATESTATE:

- Iulie 1995: atestat de birotică, Liceul de Informatică "Tiberiu Popoviciu" Cluj-Napoca
- Iulie 1995: atestat de programare, Liceul de Informatică "Tiberiu Popoviciu" Cluj-Napoca
- August 1995: atestat de analist programator ajutor, Liceul de Informatică "Tiberiu Popoviciu" Cluj-Napoca
- Octombrie 2009- expert Dekra în domeniul medical al sistemului de management al calității ISO 9001:2008

ACTIVITATEA ȘTIINȚIFICĂ

Lucrare de licență, 2001: "Evoluția radicalilor liberi de oxigen (ROS) după un efort fizic moderat la sportivi de performanță"

Lista lucrărilor publicate *in extenso* ca prim autor sau coautor:

- Kacso I, Rusu A, Racasan S, Patiu IM, Orasan RA, Rogoian A, Grigorescu C, Airizer M, Moldovan D, Spanu C, Vladutiu D, Gherman-Caprioara M. Calcific uremic arteriopathy related to hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. A case-control study. Acta Endo (Buc) 2008 4(4): 391-400

- Moldovan D, Rusu C, Patiu I, Racasan S, Orasan RA, Kacso I, Brumboiu I, Bondor C, Gherman-Caprioara M. Could the serum parathormone be a predictive marker for peripheral vascular calcifications in chronic dialysis patients? Experience of a single center in Transylvania. Acta Endo (Buc) 2010 6(1): 43-55

- Moldovan D, Moldovan I, Rusu C, Racasan S, Patiu IM, Brumboiu A, Bondor C, Parvu L, Kacso I, Orasan RA, Gherman-Caprioara M. Vascular calcifications and renal osteodystrophy in chronic hemodialysis patients: what is the relationship between them? Int Urol Nephrol 2011;43(4):1179-1186

- Kacso I, Lenghel A, Patiu IM, Racasan S, Orasan RA, Rusu C, Moldovan D, Bondor C, Nita C, Hancu ND, Gherman-Caprioara M. Prognostic value of plasma adiponectin in type 2 diabetic dialysis patients. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology 2010; 16(3): 205-212

- Orasan RA, Awon R, Racasan S, Patiu IM, Samasca G, Kacso IM, Gherman Caprioara M. Effects of L-carnitine on endothelial dysfunction, visfatin, oxidative stress, inflammation and anemia in hemodialysis patients. Acta Endo (Buc) 2011;2:219-228

- Orasan RA, Racasan S, Awon R, Patiu IM, Kacso IM, Moldovan D, Samasca G, Daicoviciu D, Muresan A, Gherman Caprioara M. Endothelial dysfunction is associated with visfatin and oxidative stress in hemodialysis patients. Studia Universitatis Arad, Seria Științele Vieții; 2012;22 (in press)

Lista lucrărilor științifice comunicate sau publicate în volum de rezumate în străinătate:

- Rusu C, Moldovan D, Ghigolea B, Orasan RA, Patiu IM: Mineral metabolism, cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients: a single center prospective cohort study. Sesiunea poster la Congresul Mondial de Nefrologie, 2009, Milano, Italia

- Orasan RA, Jacobson SH, Englund B, Veljancic L, Swiderski A, Weigert A : Clinical and laboratory features of hemodialysis patients with adequate control of renal anemia without erythropoietin stimulating agents. Sesiunea poster la Kidney Week-American Society of Nephrology, 2011, Philadelphia, SUA

Lista lucrărilor științifice comunicate sau publicate în volum de rezumate în țară:

- Orasan RA, Vladutiu D: Sindromul antifosfolipidic- punctul de vedere al nefrologului. Comunicare orală la Congresul Național de Nefrologie, 2003, Cluj-Napoca

- Orăsan RI, Orăsan RA, Decea N, Mitre D: Rolul antioxidant al acidului uric în insuficiența renală cronică. Sesiunea poster la Congresul Național de Nefrologie, 2003, Cluj-Napoca

- Orăsan RA, Spătaru L, Orăsan RI, Gherman-Căprioară M : Modificările unor parametri de stres oxidativ în insuficiența renală acută. Sesiunea poster la Congresul Național de Nefrologie, 2005, Craiova

- Orăsan RA, Pațiu IM, Răcășan S, Gherman-Căprioară M: Disfuncția endotelială și inflamația determinate de hemodializă : o comparație a dializoarelor de hemofan și poliamidă. Sesiunea poster la Congresul Național de Nefrologie, 2007, Sinaia

- Orăsan RA, Awon R, Răcășan S, Pațiu IM, Gherman-Căprioară M: Endothelial dysfunction assessed by endothelial-dependent flow-mediated vasodilation in chronic hemodialysed patients. Comunicare orală la Congresul Național de Nefrologie, 2009, Poiana Brașov

- Orăsan RA, Pațiu IM, Anghel D, Bejan C, Iosub L, Totolici C, Pop M, Turcea C, Teodoru C, Golea O, Gherman-Căprioară M. Variația unor parametri clinici și de laborator la pacienți hemodializați cronic după începerea hemodiafiltrării on-line. Comunicare orală la Congresul Național de Nefrologie, 2011, Timișoara

LIMBI STRĂINE CUNOSCUTE:

- Engleza-foarte bine
- Franceza- satisfăcător

PhD THESIS

Markers of endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients

Abstract

PhD researcher **Remus Aurel Orășan**

Scientific coordinator **Prof. dr. Mirela Gherman Căprioară**

CLUJ-NAPOCA 2012



CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STAGE OF KNOWLEDGE	15
1. Chronic kidney disease, hemodialysis and cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients	17
2. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease patients	21
2.1. Vascular endothelium-generalities	21
2.2. Pathophysiology of endothelial dysfunction in chronic kidney disease patients	22
2.3. Evaluation of endothelial dysfunction	28
2.4. Treatment of endothelial dysfunction	30
3. Visfatin in chronic kidney disease	31
4. L-carnitine supplementation in chronic hemodialysis patient	33
PERSONAL CONTRIBUTION	37
1. Research hypothesis	39
2. First study – Endothelial dysfunction expressed by flow mediated dilatation and its relationship with inflammation, oxidative stress, anemia, phosphocalcic metabolism and hemodialysis efficiency in chronic hemodialysis patients	41
2.1. Introduction	41
2.2. Aims	42
2.3. Patients and methods	42
2.4. Results	45
2.5. Discussions	59
2.6. Conclusions	61
3. Second study - Visfatin – a marker of endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients?	63
3.1. Introduction	63
3.2. Aims	63
3.3. Patients and methods	64
3.4. Results	64
3.5. Discussions	69
3.6. Conclusions	72
4. Third study – L-carnitine supplementation influence on parameters of endothelial dysfunction, inflammation-nutrition, lipid profile, oxidative stress, anemia, phosphocalcic metabolism and hemodialysis efficiency in chronic hemodialysis patients	73
4.1. Introduction	73
4.2. Aims	74
4.3. Patients and methods	74
4.4. Results	76
4.5. Discussions	90
4.6. Conclusions	96
5. General conclusions (synthesis)	97
6. Originality and innovative contributions of the PhD thesis	99
REFERENCES	101

KEYWORDS: endothelial dysfunction, chronic kidney disease, hemodialysis, flow mediated dilatation, visfatin, L-carnitine

INTRODUCTION

Mortality of the K/DOQI (Kidney/Disease Outcome Quality Initiative) stage 5 chronic kidney disease patients treated with hemodialysis is still very high, despite important medical and technological progresses in the caring of these patients. In 2009, United States Renal Data System estimated the survival probability for patients undergoing chronic hemodialysis to 81% after 1 year and to only 34% after 5 years. Patients aged between 60 and 64 survive 4.5 years after the start of dialysis. The most important causes of death in chronic dialysis patients are the cardiovascular diseases (approximately 50%), especially coronary artery disease.

Traditional cardiovascular risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, smoking, left ventricular hypertrophy, hyperlipidemia, hyperfibrinogenemia, menopause, lack of physical activity and age are more frequently seen in patients with advanced chronic kidney disease treated with hemodialysis, but their presence do not entirely explain the very high incidence of systemic atherosclerosis. The existence of nontraditional cardiovascular risk factors associated to uremia or to renal replacement therapies, might explain the excessive atherosclerosis in this group of patients. Such risk factors are chronic kidney disease per se, oxidative stress, inflammation, asymmetric dimethylarginine, vascular calcifications secondary to chronic kidney disease-mineral bone disease, renal anemia, hyperhomocysteinemia and the excess accumulation of advanced glycosylation products.

Atherosclerosis, the cause of ischemia, is an accelerated process in uremia. Endothelial dysfunction is considered a real trigger of the cascade of events leading to developing of atherosclerosis and it is characterized by a reduction in vasodilatation and by a proinflammatory and prothrombotic state.

The pathophysiology of endothelial dysfunction in chronic kidney disease is very complex. A main role is played by nitric oxide, a vasodilatory substance secreted by the endothelium which acts also as a growth and inflammation inhibitor, but also as a antithrombotic aggregant. The reduction in nitric oxide availability has been associated to endothelial dysfunction and it may result from decreased activity of endothelial nitric oxide synthase.

The aims of this PhD thesis were the identification and the quantification of endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients and also the finding of new therapies for endothelial dysfunction.

THE PERSONAL RESEARCH is comprised in 3 clinical studies.

First study – Endothelial dysfunction expressed by flow mediated dilatation and its relationship with inflammation, oxidative stress, anemia, phosphocalcic metabolism and hemodialysis efficiency in chronic hemodialysis patients

The aims of the study were:

- the evaluation of endothelial dysfunction by flow mediated dilatation (FMD) in chronic hemodialysis patients
- the relationship between FMD and markers of inflammation, oxidative stress, anemia, lipid profile, phosphocalcic metabolism in chronic hemodialysis patients
- the comparison of endothelial dysfunction and markers of oxidative stress, inflammation-nutrition, phosphocalcic metabolism, dialysis efficiency, lipid profile and blood pressure between chronic hemodialysis patients with diabetes mellitus and chronic dialysis patients with no diabetes mellitus

Patients and methods

This was a prospective, transversal, analytical and observational study involving chronic hemodialysis patients treated in Nefromed Dialysis Center Cluj. Thirtytwo patients undergoing hemodialysis 3 times per week were included in group 1, while 20 volunteers were included in a control group (group 2). Group 1 was divided in 2 subgroups: subgroup A including 17 patients with diabetes mellitus and subgroup B with 15 patients with no diabetes mellitus.

In group 1, the following clinical and laboratory parameters were determined: systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), body mass index (BMI), interdialytic body weight gain (IBWG) calculated as percentage of the dry weight, erythropoiesis stimulating agents dose (EPO), plasma malondialdehyde (MDA), serum C-reactive protein, serum albumin, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, ferritine, transferrin saturation (TSAT), hemoglobin (Hb), total serum calcium (Ca), serum phosphorus, intact parathormone (PTH) and Kt/V. In group 1 and group 2, the endothelium dependent flow mediated dilatation (FMD) and endothelium independent nitroglycerin mediated vasodilatation (NMD) of the brachial artery of the superior limb with no arteriovenous fistula were evaluated by Doppler ultrasound examination.

T-test and Wilcoxon test for independent samples were used for statistical comparison, while Pearson test and Spearman test were used for statistical correlation.

Results

a. Comparison of FMD and NMD between chronic hemodialysis patients group and control group

FMD was significantly elevated ($p=0.02$) in the control group ($14.3\pm 5.5\%$) compared to the chronic hemodialysis group ($8.8\pm 6.4\%$). NMD was significantly higher ($p=0.01$) in group 2 ($20.7\pm 9.1\%$) compared to group 1 ($11.2\pm 6.8\%$). In diabetes patients, FMD was significantly lower ($p=0.02$) compared to controls ($7.9\pm 5.9\%$ vs. $14.3\pm 5.3\%$). In subgroup A NMD was significantly decreased ($p=0.003$) compared to group 2 ($8.8\pm 4.2\%$ vs. $20.7\pm 9.1\%$). In hemodialysis patients with no diabetes mellitus, FMD ($9.9\pm 7\%$) was lower compared to controls ($14.3\pm 5.3\%$), but without reaching statistical significance. NMD was also lower in subgroup B

than in control group, the difference not being statistically significant ($8.8\pm 4.2\%$ vs. $20.7\pm 9.1\%$).

b. The relationship between endothelial dysfunction and markers of oxidative stress, inflammation-nutrition, anemia, phosphocalcic metabolism, lipid profile, dialysis efficiency and blood pressure in chronic hemodialysis

- *Chronic hemodialysis group (group 1)*

FMD was statistically significant positive correlated with NMD ($p < 0.0001$) and LDL-cholesterol ($p = 0.006$). FMD was statistically significant negative correlated with MDA ($p = 0.03$). There were no significant correlations between FMD and other studied markers in this group. NMD was positive correlated with LDL-cholesterol ($p = 0.006$).

- *Diabetes mellitus subgroup (subgroup A)*

FMD was statistically significant correlated with NMD-positive correlations ($p = 0.03$) and with MDA-negative correlation ($p = 0.01$). There were no other correlations of FMD with the studied markers. NMD was positively correlated with EPO in this subgroup ($p = 0.04$).

- *No diabetes mellitus subgroup (subgroup B)*

FMD positively correlated with NMD ($p = 0.004$), Ca ($p = 0.04$), Hb ($p = 0.04$) and LDL-cholesterol ($p = 0.02$). Between NMD and LDL-cholesterol there was a positive correlation with statistical significance ($p = 0.03$).

c. The comparison of endothelial dysfunction and markers of oxidative stress, inflammation, nutrition, anemia, phosphocalcic metabolism, dialysis efficiency, lipid profile and blood pressure between hemodialysis patients with and with no diabetes

FMD was higher in subgroup A compared to subgroup B ($9.9\pm 7\%$ vs. $7.9\pm 5.9\%$), but the difference was not statistically significant. NMD was significantly increased in subgroup B compared to subgroup A ($p = 0.04$). BMI was also significantly increased in diabetic patients compared to those without diabetes (31.6 ± 4.7 vs 27.1 ± 4.6 kg/mp)($p = 0.009$). Albumin (3.7 ± 0.3 vs 4 ± 0.2 g/dl), CRP (3.1 ± 2.7 vs 0.3 (0.1-0.5) mg/dl), TSAT (29.2 ± 9.3 vs 36.4 (30.3-44.8) %) si Ca (8.3 ± 0.8 vs 8.9 (8.5-10.2) mg/dl) were significantly lower in diabetic patients compared to patients with no diabetes ($p = 0.003$, $= 0.001$, $= 0.03$, $= 0.04$).

Second study - Visfatin – a marker of endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients?

The aims of this study were:

- to determine the plasma visfatin level in hemodialysis patients and to compare it to the visfatin level in controls with no chronic renal failure;

- to investigate the relationship between visfatin and endothelial dysfunction measured by FMD, but also the relationships between visfatin and the presence of diabetes mellitus and

between visfatin and markers of inflammation, nutrition, oxidative stress, anemia, lipid profile, dialysis efficiency and phosphocalcic metabolism in chronic hemodialysis patients.

Patients and methods

The type of study, the populations and the methods described in the first study are the same for this study. Additionally, plasma visfatin was determined.

Results

Plasma visfatin was higher in the hemodialysis group compared to the control group, but the difference was not statically significant. There was no significant variation for visfatin between diabetes and no diabetes subgroups. In group 1, visfatin was statistically significant negative correlated with FMD ($p=0.007$) and with NMD ($p=0.04$). In this group visfatin was not correlated with any other parameter. In subgroup A, visfatin was not significantly different compared to the control group. In this subgroup, visfatin positively correlated with CRP ($p=0.007$), DBP ($p=0.04$), EPO ($p=0.04$) and MDA ($p=0.002$). Between visfatin and FMD, in subgroup A, there was a nonsignificant negative correlation ($p=0.07$). In subgroup B, visfatin was not significantly higher compared to controls and it did not correlate significantly with any parameter. There were negative non significant correlations with FMD and NMD ($p=0.07$ și $p=0.06$).

Third study – L-carnitine supplementation influence on parameters of endothelial dysfunction, inflammation-nutrition, lipid profile, oxidative stress, anemia, phosphocalcic metabolism and hemodialysis efficiency in chronic hemodialysis patients

The aims of this study were:

- to study the hypothesis that L-carnitine supplementation could improve endothelial dysfunction assessed by flow mediated dilatation;
- to discover the influence of L-carnitine supplementation on plasma visfatin level in chronic hemodialysis patients;
- to study the effect of L-carnitine supplementation on markers of inflammation, nutrition, oxidative stress, anemia, lipid profile, phosphocalcic metabolism and dialysis efficiency in chronic hemodialysis patients;
- to verify if there is a difference in variations of FMD, plasma visfatin and markers of inflammation, nutrition, oxidative stress, anemia, lipid profile, phosphocalcic metabolism and dialysis efficiency after L-carnitine supplementation, between chronic hemodialysis patients with and without diabetes mellitus.

Patients and methods

This was a prospective, longitudinal and observational study conducted in a single dialysis center, Nefromed Dialysis Center Cluj. In this study were included chronic hemodialysis patients

with 3 hemodialysis sessions per week, who did not receive any L-carnitine supplementation in the past 12 months. The exclusion criteria were infections, malignant tumours and the existence of an on going lipid lowering treatment. A total of 31 chronic hemodialysis patients entered the study, out of which 21 agreed to participate in the L-carnitine supplementation group (Group 1) and the rest of the patients not willing to take L-carnitine, were observed as a control group (group 2). In group 1, there were 11 patients with diabetes mellitus (subgroup 1a) and 10 patients with no diabetes mellitus (subgroup 1b).

At baseline and after 3 months the same clinical, laboratory and imagistical parameters were determined as in the second study of this PhD thesis.

For the statistical analysis, Chi-square test, t-test for paired samples, t-test for independent samples, Wilcoxon test for paired samples and two-sample Wilcoxon test were applied.

Results

FMD significantly increased in group 1 after L-carnitine supplementation ($p=0.04$), while in the control group there was no significant variation. Plasma visfatin decreased significantly after L-carnitine supplementation ($p=0.03$) in group 1. There was no significant plasma visfatin variation in the control group. In group 1, MDA ($p<0.001$) and phosphorus ($p=0.005$) decreased significantly after 3 months. Serum levels of albumin ($p<0.001$) and Ca ($p=0.01$) increased significantly in this group at the end of the 3 months with L-carnitine supplementation. There were no significant variations for NMD, CRP, BMI, IBWG, SBP, DBP, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, ferritin, TSAT, Hb, EPO, PTH and Kt/V. There was no variation in the control group either, except for albumin, which increased significantly at 3 months ($p=0.02$).

In subgroup 1a, MDA ($p=0.015$), EPO ($p=0.003$) and P ($p=0.016$) decreased significantly after 3 months of L-carnitine supplementation, while serum albumin improved ($p<0.001$).

In subgroup 1b, after 3 months of treatment with L-carnitine, FMD ($p=0.03$), albumin ($p<0.001$), total cholesterol ($p=0.01$), HDL-cholesterol ($p=0.007$) and Ca ($p=0.01$) increased significantly, while MDA was reduced significantly ($p<0.001$).

GENERAL CONCLUSIONS (SYNTHESIS)

- Endothelial dysfunction assessed by the decreased flow mediated dilatation, is elevated in chronic hemodialysis patients compared to healthy controls.
- Plasma visfatin is another marker of endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients considering the negative correlation with endothelium dependent flow mediated dilatation.
- Endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients is associated with oxidative stress assessed by lipid peroxydation markers.

- In chronic hemodialysis patients with diabetes mellitus, the 2 studied endothelial dysfunction markers do not differ significantly compared to hemodialysis patients with no diabetes mellitus, even if the inflammation and malnutrition markers were more enhanced in the former subgroup.
- The presence of diabetes mellitus is associated with decreased artery compliance as expressed by the endothelium independent nitroglycerin induced dilatation.
- In chronic hemodialysis patients with diabetes mellitus, visfatin is associated with inflammation, oxidative stress, diastolic blood pressure and weekly dose of erythropoiesis stimulating agents.
- In chronic hemodialysis patients with no diabetes mellitus, flow mediated dilatation is positively associated with anemia and negatively associated with LDL-cholesterol and serum calcium.
- L-carnitine supplementation, 500 mg/day p.o. for 3 months, in chronic hemodialysis patients, improves endothelial dysfunction expressed by increased flow mediated dilatation and decreased plasma visfatin level.
- L-carnitine has an antioxidant role since it decreases plasma malondialdehyde, but it has no effect on inflammation, nutrition, lipid profile, anemia and weekly dose of erythropoiesis stimulating agents in chronic hemodialysis patients.
- In chronic hemodialysis patients with diabetes mellitus, unlike hemodialysis patients with no diabetes mellitus, L-carnitine supplementation decreases the necessary weekly dose of erythropoiesis stimulating agents.
- In chronic hemodialysis patients without diabetes mellitus, unlike hemodialysis patients with diabetes mellitus, L-carnitine administration improves flow mediated dilatation and HDL-cholesterol, suggesting a cardiovascular risk factors corrective role in this subgroup of patients.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTION OF THE PhD THESIS

The originality and the innovative contribution of the PhD Thesis are confirmed by these arguments:

- On the basis of the available literature data, this is the first Romanian study referring to visfatin as a marker of endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients.
- This thesis contains one of the few studies concerning the influence of L-carnitine administration on flow mediated dilatation in chronic hemodialysis patients.

- As a premiere, a part of this thesis research shows decreased level of visfatin in chronic hemodialysis patients after L-carnitine supplementation, concurrent with improvement of endothelial dysfunction assessed by flow mediated dilatation.
- L-carnitine supplementation could be used for decreasing endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients, considering as final target the reduction in cardiovascular morbidity and mortality.

CURRICULUM VITAE

NAME: ORĂȘAN REMUS AUREL

DATE OF BIRTH: 31 AUGUST 1976

PHONE (WORK PLACE): 0364116801

E-MAIL: remusorasan@yahoo.com

EDUCATION:

- High school: 1991-1995: Information Technology High School "Tiberiu Popoviciu" Cluj-Napoca
- University education: 1995-2001: University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Faculty of Medicine

PROFESSIONAL ACTIVITY:

- January 2002-December 2006: resident în Nephrology, in Cluj-Napoca univesitary center
- November 2003-April 2004: Nephrology internship in CHU Nice, France
- Since November 2005: PhD student in University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, scientific coordinator prof. dr. Mirela Gherman-Căprioară
- November 2007- December 2011: specialist doctor in Nephrology, at Nefromed Dialysis Centers Cluj
- Since January 2012- MD in Nephrology at Nefromed Dialysis Centers Cluj
- August 2009-June 2011: medical consultant at Nefromed Dialysis Centers, Euromedic Dialysis Division
- Since July 2011: medical director for Nefrocare DJ Dej, Nefromed SJ Zalau, Nefrocare SIG Sighet, Nefromed BM Rădăuți, Nefrocare CL Câmpulung, Potaissa Renal Care Turda and Nefrocare VS Vaslui dialysis centres.

CERTIFICATES:

- July 1995: certificate in biotics, Information Technology High School "Tiberiu Popoviciu" Cluj-Napoca
- July 1995: certificate in computer programming, Information Technology High School "Tiberiu Popoviciu" Cluj-Napoca
- August 1995: certificate of deputy programming analist, Information Technology High School "Tiberiu Popoviciu" Cluj-Napoca
- October 2009- Dekra expert in the medical field of ISO 9001:2008 quality systems management

SCIENTIFIC ACTIVITY

University graduation paper, 2001: "The evolution of reactive oxygen species (ROS) after a moderate physical effort in performance athletes".

Articles in extenso:

- Kacso I, Rusu A, Racasan S, Patiu IM, Orasan RA, Rogojan A, Grigorescu C, Airizer M, Moldovan D, Spanu C, Vladutiu D, Gherman-Caprioara M. Calcific uremic arteriolopathy related to hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. A case-control study. Acta Endo (Buc) 2008 4(4): 391-400

- Moldovan D, Rusu C, Patiu I, Racasan S, Orasan RA, Kacso I, Brumboiu I, Bondor C, Gherman-Caprioara M. Could the serum parathormone be a predictive marker for peripheral vascular calcifications in chronic dialysis patients? Experience of a single center in Transylvania. Acta Endo (Buc) 2010 6(1): 43-55

- Moldovan D, Moldovan I, Rusu C, Racasan S, Patiu IM, Brumboiu A, Bondor C, Parvu L, Kacso I, Orasan RA, Gherman-Caprioara M. Vascular calcifications and renal osteodystrophy in chronic hemodialysis patients: what is the relationship between them? Int Urol Nephrol 2011;43(4):1179-1186

- Kacso I, Lenghel A, Patiu IM, Racasan S, Orasan RA, Rusu C, Moldovan D, Bondor C, Nita C, Hancu ND, Gherman-Caprioara M. Prognostic value of plasma adiponectin in type 2 diabetic dialysis patients. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology 2010; 16(3): 205-212

- Orasan RA, Awon R, Racasan S, Patiu IM, Samasca G, Kacso IM, Gherman Caprioara M. Effects of L-carnitine on endothelial dysfunction, visfatin, oxidative stress, inflammation and anemia in hemodialysis patients. Acta Endo (Buc) 2011;2:219-228

- Orasan RA, Racasan S, Awon R, Patiu IM, Kacso IM, Moldovan D, Samasca G, Daicovicu D, Muresan A, Gherman Caprioara M. Endothelial dysfunction is associated with visfatin and oxidative stress in hemodialysis patients. Studia Universitatis Arad, Seria Științele Vieții; 2012;22 (in press)

Scientific works published as abstracts or communications abroad:

- Rusu C, Moldovan D, Ghigolea B, Orasan RA, Patiu IM: Mineral metabolism, cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients: a single center prospective cohort study. Poster at The World Nephrology Congress, 2009, Milan, Italy

- Orasan RA, Jacobson SH, Englund B, Veljancic L, Swiderski A, Weigert A : Clinical and laboratory features of hemodialysis patients with adequate control of renal anemia without erythropoietin stimulating agents. Poster at The Kidney Week-American Society of Nephrology, 2011, Philadelphia, USA

Scientific works published as abstracts or communications in Romania:

- Orasan RA, Vladutiu D: Antiphospholipid syndrome- Nephrologist point of view. Oral communication at The Romanian National Nephrology Congress, 2003, Cluj-Napoca

- Orășan RI, Orășan RA, Decea N, Mitre D: Antioxidant role of uric acid in chronic renal failure. Poster at The Romanian National Nephrology Congress, 2003, Cluj-Napoca

- Orășan RA, Spătaru L, Orășan RI, Gherman-Căprioară M : Oxidative stress parameters variations in acute renal failure. Poster at The Romanian National Nephrology Congress, 2005, Craiova

- Orășan RA, Pațiu IM, Răcășan S, Gherman-Căprioară M: Endothelial dysfunction and inflammation determined by a single hemodialysis: a comparison between hemophan and polyamide dialyzers. Poster at The Romanian National Nephrology Congress, 2007, Sinaia

- Orășan RA, Awon R, Răcășan S, Pațiu IM, Gherman-Căprioară M: Endothelial dysfunction assessed by endothelial-dependent flow-mediated vasodilation in chronic hemodialysed patients. Oral communication at The Romanian National Nephrology Congress, 2009, Poiana Brașov

- Orășan RA, Pațiu IM, Anghel D, Bejan C, Iosub L, Totolici C, Pop M, Turcea C, Teodoru C, Golea O, Gherman-Căprioară M. The variation of some clinical and laboratory parameters in chronic hemodialysis patients after the start of on-line hemodiafiltration. Oral communication at The Romanian National Nephrology Congress, 2011, Timișoara

FOREIGN LANGUAGES:

- English-very well
- French-well