

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANTA

ȘCOALA DOCTORALA DE MEDICINĂ

DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ

TEZA DE DOCTORAT
ASPECTE HEMOREOLOGICE
ÎN
NEFROPATIA DIABETICĂ
Rezumatul tezei

Conducător de doctorat

Prof.univ.dr. ION ILEANA

Student-doctorand

STAICU N. (TUDORACHE) MONICA ADINA

CONSTANȚA, 2018

CUPRINS

LISTA DE ABREVIERI.....	11
INTRODUCERE	13
Capitolul I - NEFROPATIA DIABETICĂ.....	17
I.1.Noțiuni introductive	17
I.2. Epidemiologie	17
I.2.1. Epidemiologia nefropatiei diabetice la pacienții cu D.Z. tip I	19
I.2.2. Epidemiologia nefropatiei diabetice la pacienții cu D.Z. tip II	20
I.3. Aspecte morfopatologice și patogeneză nefropatiei diabetice.....	21
I.3.1 Aspecte morfopatologice.....	21
I.3.2 Patogeneza.....	22
I.3.2.1. Hiperfiltrarea glomerulară	23
I.3.2.2 Hiperglicemia și produșii finali de glicozilare avansată	23
I.3.2.3. Prorenina.....	24
I.3.2.4. Citokine	24
I.4.Factori de risc pentru nefropatia diabetică.....	25
I.4.1 Factorii genetici.....	25
I.4.2 Vârsta	26
I.4.3 Hipertensiunea arterială.....	27
I.4.4. Rata filtrării glomerulare	27
I.4.5 Rasa	27
I.4.6 Controlul glicemic.....	28
I.4.7. Fumatul.....	29
I.4.8. Obezitatea.....	29
I.4.9. Tratamentul hipolipemiant	30
I.4.10. Dieta hiposodată.....	30
I.4.11 Contraceptivele orale.....	30
I.5. Clasificarea nefropatiei diabetice.....	31
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	35
CAPITOLUL II – HEMOREOLOGIA	45

II.1.DEFINIȚIE	45
II.2.ERITROCITUL	46
II.2.1. Caracteristici generale si morfologice ale eritrocitului	46
II.2.1.1.Membrana eritrocitară	48
II.2.1.1.1 Lipidele membranei eritrocitare	49
II.2.1.1.2 Proteinele membranei eritrocitare	50
II.2.1.1.3 Glucidele membranei eritrocitare	51
II.2.2. Proprietățile fizico-chimice ale eritrocitului	51
II.2.2.1 Deformabilitatea eritrocitară	51
II.2.2.2. Agregabilitatea eritrocitară.....	53
II.3. Stabilitatea suspensiei eritrocitare în plasmă.....	54
II.4. Vâscozitatea sângelui ex vivo.....	55
II.5 Factorii ce influențează vâscozitatea sângelui.....	56
II.5.1.Efectul hematocritului.....	56
II.5.2.Vâscozitatea plasmei.....	57
II.5.3. Temperatura	58
II.5.4. Capacitatea de deformare reversibilă a eritrocitului	58
II.6. Rolul celulelor endoteliale în reologie.....	58
II.7.Relția dintre peretele vascular și sânge.....	60
II.8.Factorii ce influențează fluxul sanguin.....	61
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	63
CAPITOLUL III. DIRECȚIILE DE CERCETARE ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI.....	71
III.1.Obiectivele studiului	72
III.2.Metodologia generală a cercetării	73
III.2.1.Populația de studiu.....	73
III.3 DETERMINĂRI REOLOGICE.....	75
III.3.1 Determinarea vâscozității sanguine	75
III.3.1.1 Dispozitivul utilizat	76
III.3.1.2. Măsurători efectuate	76
III.3.1.3.Condiții de recoltare și momentul recoltării	78
III.3.1.3.1 Aplicarea garoului.....	78

III.3.1.3.2 Locul de recoltare	78
III.3.1.3.3 Efectul anticoagulantelor	78
III.3.1.3.4 Timpul maxim in vitro	78
III.3.1.3.5 Controlul temperaturii.....	79
III.3.2. Testul de filtrabilitate eritrocitară	80
III.3.2.1 Etapele testului de filtrabilitate eritrocitară	80
III.3.2.1.1 Evaluarea agregabilității	80
III.3.2.1.2. Evaluarea deformabilității.....	82
III.3.2.1.3. Interpretare rezultate	82
III.3.3. Determinări hematologice și biochimice	83
III.4. Utilizarea metodelor indirecte de determinare a parametrilor hemoreologici și conceperea unui model matematic	83
III.4.1. Relația între rata și forța de forfecare	84
III.4.2. Efectul hematocritului asupra vâscozității.....	85
III.4.3 Determinarea limitei de elasticitate (yield stress).....	86
III.4.4. Determinarea indicelui de rigiditate a eritrocitelor.....	87
III.5. Analiza statistică	88
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	89
Capitolul IV. REZULTATE	93
IV.1 Caracteristici demografice și biologice ale loturilor studiate.....	93
IV.2 Vâscozitatea sanguină – rezultate	104
IV.2.1. Corelații ale diverșilor parametri biologici cu vâscozitatea sanguină.....	108
IV.2.2 Corelații ale parametrilor eritrocitari cu vâscozitatea sanguină	110
IV.2.3. Corelațiile realizate pe loturile de pacienți.....	110
IV.3 Forța de forfecare-rezultate	113
IV.4 Agregabilitatea eritrocitară - rezultate	116
IV.5 Deformabilitatea eritrocitară –rezultate	117
IV.6. Vâscozitatea plasmatică-rezultate	119
IV.7. Utilizarea metodelor indirecte de determinare a parametrilor hemoreologici și conceperea unor relații matematice.....	121
IV.7.1 Efectul hematocritului asupra vâscozității	121

IV.7.2	Determinarea indirectă a limitei de elasticitate	121
IV.7.3	Determinarea indicelui de rigiditate eritrocitară sau indicele lui Taylor.....	123
IV.7.4	Determinarea unei relații între parametrii sanguini și vâscozitatea sângelui	125
IV.7.4.1	Determinarea studiului multiliniar de regresie pentru lotul 3 de pacienți	126
IV.7.4.2	Determinarea studiului multiliniar de regresie pentru lotul 2 de pacienți	127
IV.7.4.3	Determinarea studiului multiliniar de regresie pentru lotul 1 de pacienți	128
Capitolul V	DISCUȚII.....	131
	BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	146
Capitolul VI	CONCLUZII.....	151
	Originalitatea tezei și obiective propuse	153
	BIBLIOGRAFIE.....	155
	ANEXE	177

Cuvinte cheie: nefropatia diabetică, hemoreologie, vâscozitatea sanguină, agregabilitatea eritrocitară, deformabilitatea eritrocitară, modelare matematică

Notă:Figurile și tabelele inserate în rezumatul tezei de doctorat păstrează numerotarea originală din cadrul lucrării in extenso.Cuprinsul prezentat este de asemenea, cel al lucrării de doctorat.

INTRODUCERE

Diabetul zaharat (DZ) este o boală metabolică ce prezintă una dintre cele mai mari prevalențe în țările industrializate și este de asemenea o problemă de sănătate publică ce afectează aceste țări. Prevalența diabetului până în 2014 a fost de afectare a circa 422 milioane de indivizi la nivel global reprezentând aproximativ 8.5% din totalul populației, necesitând cheltuirea a circa 612 miliarde dolari. Diabetul zaharat tinde să devină o pandemie a ultimilor ani și de aceea orice încercare în domeniul cercetării medicale ce poate preveni această afecțiune și multiplele ei complicații ce le dezvoltă poate fi de un real folos.

Wilfrid G.Oakley spunea că „Omul poate fi căpitanul sorții sale, dar și victima zahărului din sângele lui, iar acest adevăr pare a fi cuprins aproximativ o jumătate de miliard de pacienți la nivel global, iar în România numărul lor este de aproximativ două milioane. Orice modificare la nivelul microcirculației determină sau agravează complicațiile diabetului zaharat. De aceea, studiul propus a dorit să evidențieze comportamentul hemoreologic al pacienților diabetici cu afectare renală în diferite stadii, în încercarea de a răspunde la o întrebare și anume putem reduce progresia bolii renale diabetice atunci când factorii hemoreologici sunt cunoscuți?

De asemenea, trebuie subliniat faptul că diabetul constituie cauză importantă de deces la nivel mondial. Nefropatia diabetică este prima cauză de insuficiență renală cronică terminală (I.R.C.T.) în țările dezvoltate. Preocupările în ceea ce privește îmbunătățirea calității vieții și îngrijirii pacienților cu afecțiuni renale sunt din ce în ce mai importante în toate țările. În ultimii ani au fost înregistrate progrese semnificative în ceea ce privește hemoreologia. Și aici putem vorbi nu numai de apariția unor noi tehnici cât mai precise în determinări reologice, dar și de o cât mai bună înțelegere a fenomenelor asociate acestei caracteristici sanguine. Caracteristicile hemoreologice sunt strâns legate atât de interacțiunile dar și de proprietățile mecanice ale eritrocitelor, iar o modificare a acestora poate influența evoluția bolilor.

În urma studiilor realizate s-a observat că nu toți pacienții diabetici pot dezvolta complicații microvasculare, în special vorbind despre cele renale, chiar dacă nivelurile de glicemie s-a încercat în a fi în totalitate controlate. Aceeași evoluție imprevizibilă se poate contura și în ceea ce privește trecerea din diferitele stadii ale nefropatiei diabetice spre insuficiența renală cronică terminală,

deoarece unii indivizi sunt mai predispuși să dezvolte aceste complicații chiar dacă s-a încercat menținerea unor valori normale ale glicemiei.

Oare nu factorii reologici pot influența progresia acestei boli ? Aceasta a fost motivația de la care am început acest studiu. Am încercat să aduc o nouă abordare a patologiei diabetice și în principal al afectării microvasculare renale din punct de vedere hemoreologic.

Demonstrarea implicațiilor caracteristicilor hemoreologice ar reprezenta o modalitate utilă, ieftină, demnă de luat în seamă în ceea ce privește dezvoltarea și apariția nefropatiei diabetice. Acesta a fost motivul pentru care am desfășurat prezentul studiu.

Și nu în ultimul rând, numărul redus de studii naționale în ceea ce privește implicarea factorilor hemoreologici în diverse afecțiuni, mai ales în privința diabetului zaharat și a complicațiilor sale microvasculare renale, m-au determinat să aleg această temă, în încercarea de a folosi această cercetare încă de nișă, pentru conturarea profilului mecanismului patologic din boala renală diabetică.

Teza de doctorat este structurată în două părți și anume partea I în care se prezintă noțiuni teoretice de actualitate ce au susținut importanța temei alese, în ceea ce privește nefropatia diabetică (capitolul I), dar și noțiuni actuale de hemoreologie (capitolul II) și partea a-II-a care cuprinde contribuția personală și anume materialul și metodele folosite (capitolul III), rezultatele obținute (capitolul IV), precum și discuțiile (capitolul V) și concluziile (capitolul VI) ce au decurs în urma realizării cercetării științifice.

DIRECȚIILE DE CERCETARE ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

Motivația principală a acestei lucrări este dată pe de o parte de incidența tot mai mare a pacienților diagnosticați cu diabet zaharat care în ciuda terapiilor specifice ajung în a dezvolta complicații microvasculare, referindu-ne în principal la retinopatia diabetică și nefropatia diabetică și pe de altă parte la evoluția acestora către evenimente majore.

Orice viziune și orice abordare nouă poate aduce multiple beneficii atât medicilor dar și calității vieții pacienților.

Nu în ultimul rând, numărul redus al studiilor naționale în ceea ce privește abordarea din punct de vedere hemoreologic a pacienților diabetici și în special a celor cu nefropatie diabetică, a întărit motivația realizării acestui studiu.

Principalele obiective au fost: descrierea caracteristicilor clinico-demografice ale loturilor de pacienți (în funcție de vârstă, sex, mediu de proveniență, durata bolii, etc.) ; descrierea parametrilor hematologici, biochimici care pun în evidență afectarea renală;

3. Analiza parametrilor reologici sanguini, reprezentați de vâscozitatea sanguină, vâscozitatea plasmatică, agregabilitatea eritrocitară și deformabilitatea eritrocitară, în coroborare cu parametrii hematologici și biochimici, precum și stabilirea unor corelații între valorile obținute și aceștia.

4. Modelarea matematică ajută la prezicerea modului în care particulele deformabile și agregabile precum eritrocitele se comportă la nivelul fluxului sanguin și de asemenea oferă mari perspective asupra modului în care vâscozitatea poate transforma aceste particule deformabile și modul în care acesta poate perturba fluxul sanguin. De asemenea, am încercat ca unor modele matematice recunoscute să verificăm valoarea de determinare indirectă și să adăugăm noi corelații - în special cu cele ale afectării renale, RFG, în principal, pentru a evalua cum acest parametru afectează caracteristicile reologice ale sângelui.

Metodologia generală a cercetării

Studiul a reprezentat o cercetare de tip descriptiv și clinic controlat, ce a vizat pe de-o parte descrierea caracteristicilor clinico-biologice ale pacienților și al lotului martor și pe de altă parte comportamentul hemoreologic atât a pacienților cu nefropatie diabetică dar și a celor din lotul martor. Studiul propus a inclus un număr de 42 de pacienți diabetici cu boală renală cronică în diferite stadii de evoluție, pacienți aflați în evidența cabinetului de medicină de familie, pacienți internați în cadrul Spitalului Clinic de Urgență „Sf. Apostol Andrei” Constanța, și, de asemenea, pacienți aflați în evidența Centrului de Dializă Diaverum Constanța.

Populația studiată a fost separată în trei loturi de pacienți diabetici cu grade diferite de afectare renală cu următoarea repartizare:

- lotul nr. 1, ce include 10 pacienți diabetici cu afectare renală ușoară, care au inclus clasele cu boală renală cronică în stadiul 0/1 cu o RFG $> 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ și cei cu boală renală cronică în stadiul 2 cu o RFG între 60 - $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$;
- lotul nr. 2, ce include 18 pacienți diabetici cu nefropatie diabetică și cu grad de insuficiență renală ușoară și moderată corespunzătoare unei RFG între 30 - $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$;
- lotul nr. 3, ce include 14 pacienți cu boală cronică de rinichi severă sau insuficiență renală cronică gravă sau în stadiu terminal cu o RFG $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Criteriile de includere: subiecți caucazieni, pacienți diagnosticați cu DZ tip 2 , cu grade diferite de afectare renală, acordul pacientului de a coopera la efectuarea studiului prin recoltarea de probe, dar și folosirea datelor prin semnarea consimțământului informat.

Criteriile de excludere au fost reprezentate de: refuzul pacientului de a semna consimțământul, dezechilibrul metabolic acut; prezența în lista de medicamente permanente a substanțelor potențial nefrotoxice; situația în care diagnosticul de hipertensiune arterială a precedat diagnosticul de boală cronică renală diabetică ; pacienții cu infecție urinară asociată; pacienți febrili sau pacienți suferinzi de alte infecții acute.

Pentru acuratețea rezultatelor obținute a fost folosit și un lot martor din populația generală, alcătuit din 21 indivizi sănătoși care și-au dat acordul de folosire a datelor personale și a rezultatelor probelor biologice, selecționați în concordanță cu caracteristicile de baza ale lotului martor, având în vedere următoarele criterii de excludere: valori anormale ale curbei glicemice măsurate în dinamică; patologie renală independentă de DZ; pacienți cu patologie hepatică; utilizarea unor tratamente medicamentoase; afecțiuni inflamatorii acute sau cronice.

Consimțământul informat a fost citit și semnat de către fiecare participant la studiu, îndeplină cunoștință de cauză, după ce a fost informat asupra tuturor aspectelor relevante în ceea ce privește realizarea lui. Studiul a fost realizat în conformitate cu principiile de etică, urmărind Declarația de la Helsinki și a fost în concordanță cu ghidurile de practică clinică și cu reglementările atât naționale cât și internaționale în vigoare cu respectarea dreptului la confidențialitate, la integritate și cu posibilitatea pacientului de a renunța în orice moment la participarea la studiu.

ANALIZA STATISTICĂ

Pentru analiza cantitativă și calitativă a datelor obținute la pacienții înrolați în studiu, am folosit programele Microsoft Excel și SPSS 20.0. Pentru prelucrarea primară a datelor și pentru obținerea unor indicatori descriptivi, pentru calculul valorilor medii, deviației standard și realizarea graficelor, au fost folosite funcțiile statistice ale programului Microsoft Excel. Testul t – *student* a fost utilizat în compararea variabilelor dependente. Se consideră o valoare semnificativă statistic la un $p < 0.05$. Pentru evaluarea corelațiilor a fost utilizată regresia simplă lineară și regresia multiplă lineară. De asemenea a fost utilizat testul ANOVA specific pentru determinarea relației de regresie lineară.

REZULTATE

Vârsta medie a pacienților a fost de 66.52 +/- 7.71 ani, cu un raport cvasiomogen femei /bărbați de 1,62 reprezentând un număr de 26 femei și 16 bărbați, observându-se o incidență ușor crescută în rândul femeilor (mai mult cu 23.82% față de bărbați).

Tabel nr.X Parametrii hematologici la loturi sudiate

Parametrii hematologici	VALORI Lot 1	VALORI Lot 2	VALORI Lot 3	VALORI Lot martor	p
Hb medie +/-SD (g/dL)	14.5+/- 1.68	13.13+/- 1.01	9.54+/- 2.01	14.79+/- 0.74	0.5588 0.0001 <0.0001
Ht medie +/-SD (%)	44.28+/- 3.86	39.29+/- 2.39	28.47+/- 6.51	45.06+/- 1,70	0.5218 <0.0001 <0.0001
CHEM medie +/-SD(%)	33.74+/- 1.63	33.4+/- 0.75	33+/- 1.77	33+/- 0,76	0.1641 0.2199 0.9908
VEM medie +/- SD (fL)	88.2+/- 2.43	90.03+/- 6.08	90.21+/- 3.6	89,81+/- 1,98	0.1396 0.8663 0.7237
Leucocite medie +/- SD (elem/mm ³)	7324+/- 2931.02	7812.22+/- 2038.87	9611.57+/- 3696.72	6603.3+/- 1382.1	0.8574 0.0797 0.0059
Trombocite medie +/- SD (elem/mm ³)	223600 +/- 36018.05	224444.44 +/- 33604.72	215571.43 +/- 72716.01	282500+/- 42973.65	0.0109 0.0016 0.0086
VSH medie +/- SD (mm/ora)	16.6+/- 8.47	24.55+/- 13.45	57.28+/- 27.25	8.5+/- 3.05	0.0022 <0.0001 <0.0001
Fibrinogen medie +/-SD (mg/dl)	446.6+/- 72.78	420.2+/- 120.80	651.9+/- 53.32	297,22+/- 53.70	<0.0001 0.001 <0.0001

Din tabelul nr.X, unde sunt descriși parametrii hematologici putem observa că valoarea hemoglobinei la cele trei loturi a fost de 14.5+/-1.687 pentru lotul 1, de 13.13+/- 1.01 pentru pacienții din lotul 2 și de 9.54+/- 2.01 pentru lotul 3, cu valoare semnificativă statistic, în special pentru loturile 2 și 3 (p=0,0001, respectiv p<0,0001 comparativ cu lotul martor). Valorile medii ale hematocritului au fost de 44.28+/-3.86, 39.29+/-2.39, 28.47+/- 6.51, 45.06+/- 1,70 (valori aproape

similare între lotul 1 și lotul martor - $p=0,5218$, dar cu importantă semnificație între celelalte două loturi cu afectare renală severă și lotul martor (<0.0001). Valorile testelor de inflamație, și anume cele ale VSH-ului și ale fibrinogenului, există diferențe cu o înaltă semnificație statistică între lotul martor și toate cele trei loturi de pacienți ($p = 0,0022$, $p < 0.0001$, respectiv $p < 0.0001$ pentru VSH, $p < 0.0001$, $p = 0,001$, $p < 0.0001$ în ceea ce privește valorile fibrinogenului).

Tabel nr.XI Parametrii ce indică afectarea renală la loturi studiate

Parametrii afectare renală	VALORI lot 1	VALORI lot 2	VALORI lot 3	VALORI lot martor	p
Uree medie +/-SD (mg/dL)	35.6+/-13.75	49.65+/-13.62	108.9+/-44.92	33.38+/-5.41	0.5776 0.0001 <0.0001
Creatinina medie +/-SD (mg/dL)	0.92+/-0.18	1.61+/-0.47	3.74+/-1.48	0.85+/-0.10	0.3262 <0.0001 <0.0001
RFG medie +/-SD (ml/min/1.73m ²)	71.28+/-13.71	46.81+/-9.04	19.28+/-5.64	104.55+/-15.87	0.0003 <0.0001 <0.0001

Cel mai fidel indicator al afectării renale, și anume rata filtrării glomerulare, arată valori semnificativ statistic scăzute la toate loturile de pacienți, cu valori ale lui $p = 0.0003$ pentru lotul 1, $p < 0.0001$ pentru lotul 2, respectiv $p < 0.0001$ pentru lotul 3.

Nivelurile de glicemie pentru pacienții din lotul martor au fost semnificativ mai mici față de cele ale loturile cu pacienți diabetici ($p < 0.0001$), dar diferențele între cele trei loturi ținută s-au dovedit slabe din punct de vedere al semnificației statistice ($p = 0.46$, 0.23 , și respectiv 0.28).

Tabel nr.XII Parametrii metabolismului glucidic și lipidic

Parametrii metabolismului glucidic	VALORI lot 1	VALORI lot 2	VALORI lot 3	VALORI lot martor	p
Glicemie medie +/-SD (mg/dL)	158 +/-39.53	159.55+/-28.89	172.28+/-41.17	90.25+/-5.67	<0.0001 <0.0001 <0.0001
HbA1c +/-SD (%)	6.8+/-0.6	7.92+/-1.18	9.31+/-2.14	5.36+/-0.33	<0.0001 <0.0001 <0.0001
Colesterol total medie +/- SD (mg/dL)	184.6+/-50.15	151.625+/-44.88	138+/-20.38	180.22+/-25.33	0.8291 0.1210 0.0029

În ceea ce privește valorile de hemoglobină glicată (după cum se poate observa în tabelul XII), se remarcă diferența statistic semnificativă între loturile de pacienți și lotul

martor($p < 0.001$), ușor mai slabă în cazul comparației între cele trei loturi ($p = 0.037468$, 0.060227 , 0.015235).

IV.2 Vâscozitatea sanguină – rezultate

Valorile vâscozității sanguine obținute la diferitele rate de forfecare descrise în tabelul nr au pornit de la $39,92 \pm 6,38$ cP, valoare obținută la o rată de forfecare mică, de 18.8 sec^{-1} , fapt care se regăsește în concordanță cu studiile ce au demonstrat valori crescute la pacienții diabetici.

Tabel nr.XIII Valorile de vâscozitate sanguină la pacienți

Rata de forfecare	Vâscozitate Lot 1 Medie $\pm$ SD (cP)	Vâscozitate Lot 2 Medie $\pm$ SD (cP)	Vâscozitate Lot 3 Medie $\pm$ SD (cP)	Vâscozitate Lot martor Medie $\pm$ SD (cP)	p
18.8 sec^{-1}	15,04 $\pm$ 5,44	22,95 $\pm$ 3,13	39,92 $\pm$ 6,38	-	
22.5 sec^{-1}	13,31 $\pm$ 3,66	22 $\pm$ 9,76	22,15 $\pm$ 3,99	8,82 $\pm$ 3,53	0,05 0,08 0,05
30 sec^{-1}	10,53 $\pm$ 2,70	17,29 $\pm$ 14,09	17,42 $\pm$ 10,67	8,77 $\pm$ 2,34	0,34 0,24 0,21
37.5 sec^{-1}	8,34 $\pm$ 3,14	10,87 $\pm$ 6,41	16,99 $\pm$ 3,83	8,57 $\pm$ 2,86	0,39 0,48 0,16
45 sec^{-1}	7,82 $\pm$ 3,20	9,27 $\pm$ 4,23	12,83 $\pm$ 1,09	7,65 $\pm$ 2,4	0,46 0,19 0,17
60 sec^{-1}	6,97 $\pm$ 3,75	8,52 $\pm$ 4,77	13,86 $\pm$ 3,32	5,94 $\pm$ 1,74	0,28 0,11 0,13
75 sec^{-1}	6,62 $\pm$ 3,70	6,97 $\pm$ 3,88	11,48 $\pm$ 1,43	5,04 $\pm$ 1,22	0,08 0,06 0,04
150 sec^{-1}	5,31 $\pm$ 2,18	6,16 $\pm$ 3,39	11,27 $\pm$ 6,5	3,4 $\pm$ 1,55	0,02 0,005 0,011
225 sec^{-1}	5,73 $\pm$ 1,53	4,63 $\pm$ 1,48	5,39 $\pm$ 4,47	3,00 $\pm$ 1,26	0,0003 0,0036 0,055
300 sec^{-1}	5,0 $\pm$ 1,14	3,69 $\pm$ 0,62	4,24 $\pm$ 2,9	2,79 $\pm$ 1,12	0,0004 0,023 0,08
450 sec^{-1}	4,21 $\pm$ 0,71	3,26 $\pm$ 0,68	2,05 $\pm$ 0,14	2,49 $\pm$ 0,92	0,0004 0,02

					0,46
600 sec ⁻¹	3,42+/- 0,13	3,12+/- 0,87	1,92+/- 0,21	2,36+/- 0,82	0,05 0,02 0,15

La rate de forfecare cuprinse între 100 sec⁻¹ până la 200 sec⁻¹, vâscozitatea sanguină măsurată la o temperatură de 37°C este de aproximativ 4-5 mPa.s sau cP, și este relativ insensibilă la o eventuală creștere a forfecării peste această limită.

În studiul nostru, diferențe statistic semnificative între loturile studiate au fost obținute până la o rată de forfecare de 450 sec⁻¹.

Analizând relația între vâscozitatea sângelui și parametrii hematologici și cei afectării renale cei mai importanți - numărul de leucocite și de trombocite, fibrinogen, glicemie, uree, VSH, creatinină, rata filtratului glomerular- am urmărit evidențierea unei corelații care să indice aportul acesteia (a variabilei independente) la valoarea determinată a vâscozității sângelui.

Tabel nr.XIV Corelații statistice (R²) pentru lotul întreg de pacienți

Parametrul corelat	Rate mici de forfecare (sub 100 sec⁻¹)	Rate mari de forfecare (peste 100 sec⁻¹)
FIBRINOGEN	0.333	0.370
LEUCOCITE	0.029	0.010
TROMBOCITE	0.124	0.040
GLICEMIE	0.132	0.165
UREE	0.438	0.164
RFG	0.334	0.311

Din analiza prezentată în tabelul nr.XIV rezultă existența unei dependențe a vâscozității sângelui față de următorii parametri din cei 6 analizați, și anume: fibrinogen, VSH, RFG, glicemie.

La rate mici de forfecare există o corelație bună a fibrinogenului, ureei și a ratei filtratului glomerular cu valori ale coeficientului de corelație R²= 0.333 pentru fibrinogen (vezi anexa 2), respectiv cu o valoare de corelație de R²= 0.438 pentru uree, R²= 0.334 pentru RFG, dar și corelații mai puțin strânse, dar demne de menționat, cu valorile numărului de trombocite și ale glicemiei, respectiv R²=0.124 și 0.132.

La rate mari de forfecare corelația cu valoarea fibrinogenului este cea mai strânsă - $R^2=0.37$, dar și cu RFG, cu o valoare de corelație apropiată, și anume $R^2=0.3113$. Pentru ceilalți parametrii anume uree și glicemie, corelațiile au fost slabe - $R^2=0.1653, 0.1641$.

Din analiza realizată se poate observa că numărul de leucocite nu se corelează cu valorile de vâscozitate la niciuna din ratele de forfecare studiate.

IV.2.2 Corelații ale parametrilor eritrocitari cu vâscozitatea sanguină

Deoarece parametrii eritrocitari au o importanță deosebită în ceea ce privește comportamentul reologic al sângelui este prezentat în tabelul nr. corelația acestor parametrii cu valori ale vâscozității sanguine ale tuturor pacienților diabetici la diferite rate de forfecare.

Tabel nr.XV Corelații între vâscozitatea sanguină și parametrii eritrocitari la pacienții diabetici

Vâscozitate conform ratei de forfecare	Spearman's rho	Hb	Spearman's rho	Ht	Spearman's rho	VSH
30sec ⁻¹	.	p =0.969		p=0.037	-	-
225sec ⁻¹	0.489	p =0.025	0.605	p =0.004	-0.498	p =0.022
300sec ⁻¹	0.511	p =0.021	0.633	p =0.003	-	p = 0.12
450sec ⁻¹	0.697	p =0.001	0.794	p <0.0001	-0.681	p =0.002
600 sec ⁻¹	0.590	p =0.021	0.545	0.036	-0.547	p =0.035

Printr-o metodă de corelație simplă la nivelul lotului general de pacienți diabetici cu afectare renală se observă o legătură strânsă atât cu valorile de hemoglobină, valorile hematocritului și valori ale VSH-ului, în special la rate mari de forfecare. Corelațiile semnificative statistic au fost pentru toți cei trei parametri descriși la rate mari de forfecare de 225, 450, respectiv 600 sec⁻¹, în timp ce la rate scăzute există corelație numai cu nivelul hematocritului (**p =0.037**). Pentru VSH se observă o corelație semnificativă, dar inversă la ratele crescute de forfecare (-0.498, -0.681, -0.547).

În ceea ce privește indicii eritrocitari, au fost observate puține corelații. Iar aceste corelații au fost numai pentru CHEM – mai exact la lotul 3 cu boală renală severă, unde valorile de vâscozitate obținute la rate mari de forfecare (225⁻¹, respectiv 300 sec⁻¹) au avut o corelație

semnificativă - $p = 0.027$, respectiv $p = 0.021$, dar invers proporțională (coeficient Spearman's rho de -0.811, -0.829).

Corelațiile realizate pe loturile de pacienți

Am analizat pe fiecare lot de pacienți și lotul martor gradul de corelare între valorile de vâscozitate sanguină cu cei mai importanți parametri analizați anterior pe lotul întreg de pacienți unde am obținut cele mai strânse corelații și anume hematocritul, glicemia, RFG și fibrinogenul.

Tabel nr.XVI Coeficienții de corelație pe loturi de pacienți cu diferiți parametri ai afectării renale și diabetice

Rata de forfecare	Parametru	R^2	R^2	R^2	R^2
		Lot martor	Lot1	Lot2	Lot3
22,5 sec ⁻¹	Ht	0.3786	0.4848	0.1062	0.3300
	RFG	0.9399	0.0316	0.2318	0.2578
	Glicemie	0.8954	0.2526	0.1180	0.3828
	Fibrinogen	0.0075	0.0524	0.1038	0.5330
150 sec ⁻¹	Ht	0.1217	0.2013	0.0026	0.4985
	RFG	0.0209	0.8384	0.2598	0.0921
	Glicemie	0.0452	0.0002	0.1493	0.0693
	Fibrinogen	0.0323	0.0057	0.0175	0.0463
450 sec ⁻¹	Ht	0.0150	0.0845	0.0464	0.0953
	RFG	0.0002	0.6438	0.0008	0.0171
	Glicemie	0.0427	0.0534	0.0894	0.0327
	Fibrinogen	0.0282	0.1503	0.1073	0.5800

La nivelul circulației sanguine, vâscozitatea sângelui variază odată cu modificarea ratelor de forfecare, mai exact sângele devine mai puțin vâscos la rate mari de forfecare. A fost realizată corelația între hematocrit, RFG, glicemie și fibrinogen între loturile de pacienți și lotul martor. Se observă la rate mici și medii de forfecare o corelație importantă între hematocrit și vâscozitatea sângelui pentru toate loturile studiate ($R^2 = 0.3786, 0.4848, 0.1062, 0.3300$), dar la rate mari de forfecare această corelație este foarte slabă.

La rate mari de forfecare influența fibrinogenului este importantă, în special la pacienții cu afectare renală existentă, observându-se un grad mare de corelație pentru loturile de pacienți diabetici ($R^2=0.1503, 0.1073, 0.5800$) comparativ cu lotul martor, unde influența fibrinogenului este foarte slabă ($R^2 = 0.0282$).

Între parametrul glicemic și ratele de forfecare există o strânsă corelație în special la rate mici de forfecare ($R^2=0.8954, 0.2526, 0.118, 0.3828$), în timp ce la rate mari, această corelație este absentă. Modificările de valoare ale hematocritului și fibrinogenului în diabetul zaharat se pare că influențează comportamentul reologic al pacienților diabetici, fapt demonstrat și de studiile anterioare. În studiul nostru am observat însă și corelarea importantă a parametrului renal cel mai relevant, și anume RFG cu vâscozitatea în special la rate mici de forfecare, observându-se un grad de corelație $R^2= 0.2318$ pentru cei din lotul 2, respectiv $R^2=0.2578$ pentru lotul 3.

Agregabilitatea eritrocitară-rezultate

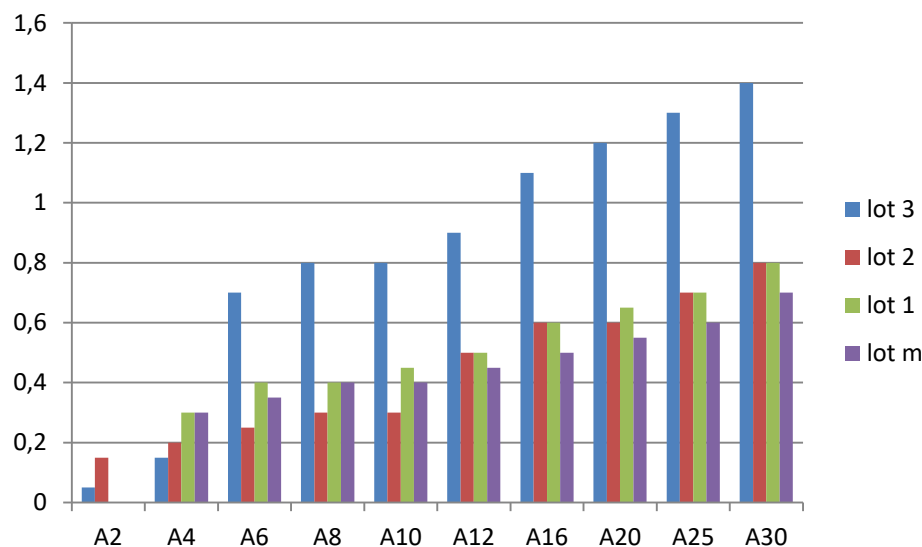


Figura nr.31 Valorile de agregabilitate eritrocitară pe loturile de pacienți diabetici cu diferite grade de afectare renală și lotul martor

Se observă o creștere a agregabilității eritrocitare în special la grupurile de pacienți cu afectare renală avansată și severă, fapt ce contribuie la creșterea vâscozității la aceste loturi de pacienți în special la rate mici de forfecare. Această creștere a agregabilității eritrocitare este cea mai evidentă la lotul 3 de pacienți, cel cu afectarea renală cea mai severă, fapt ce contribuie la creșterea vâscozității la aceste loturi de pacienți în special la rate mici de forfecare.

Deformabilitatea eritrocitară –rezultate

Eritrocitul demonstrează o capacitate unică de deformare repetată, acest lucru permițând mișcarea acestuia la nivelul vaselor cu diametru redus, la nivelul microcirculației. Deformabilitatea eritrocitară reprezintă o schimbare ce se petrece în mod pasiv la nivelul formei eritrocitului ca rezultat al acțiunii forțelor de forfecare. Deformabilitatea este considerată un determinant major al funcției reologice a fluxului sanguin.

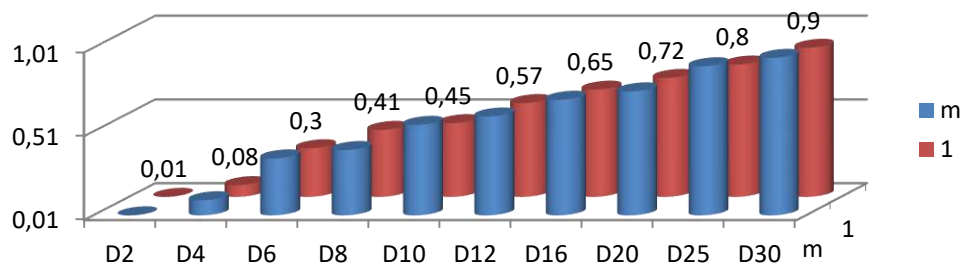


Figura nr. 33 Valori ale deformabilității eritrocitare lot cu afectare renală ușoară (lot 1) comparativ cu lot martor

Valorile de deformabilitate la lotul nr.1 de pacienți sunt comparabile cu cele ale lotului martor dar odată cu progresia afectării renale se observă o scădere marcată la celelalte două loturi de pacienți. Reducerea deformabilității eritrocitare este evidentă la loturile cu afectare renală avansată și severă (loturile 2 și 3) comparativ cu lotul martor, pe când la lotul 1 de pacienți se observă un comportament al deformabilității similar cu cel al lotului martor.

Utilizarea metodelor indirecte de determinare a parametrilor hemoreologici și conceperea unor relații matematice.

Determinarea indirectă a limitei de elasticitate

Aplicând formula lui Zydney (14) pe valorile obținute de noi în studiu se observă clar o reducere a limitei de elasticitate odată cu progresia bolii renale.

$$\tau_y = 0.71[H - 0.05]^3 \quad (14)$$

În loturile de pacienți ai studiului nostru aplicând formula lui Zydney am obținut următoarele valori pentru limita de elasticitate prin determinare indirectă.

Valoarea etalon considerată de acesta a fost de 0.04 dyne/cm² se observă că este regăsită și în studiul nostru la lotul martor, dar de asemenea se observă o scădere marcată a acesteia odată cu progresia afectării renale deoarece în lotul 3 de pacienți această limită de elasticitate are valori foarte scăzute 0,011 dyne/cm².

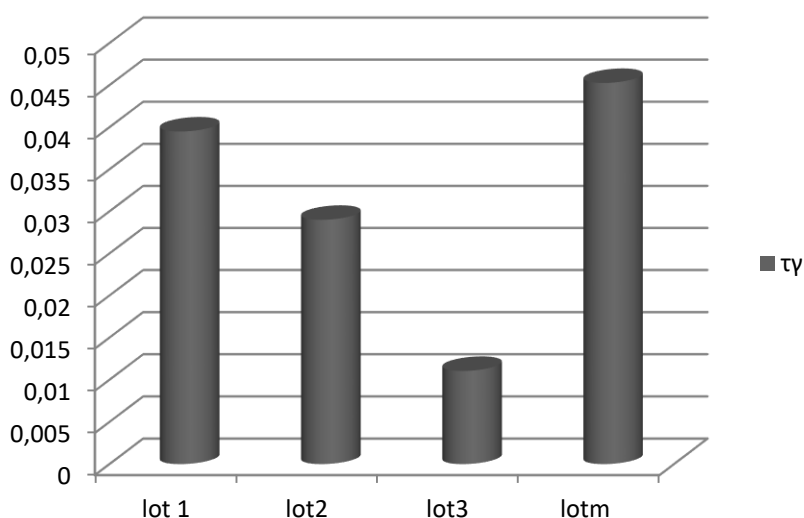


Figura nr.37 Valori ale limitei de elasticitate conform formulei lui Zydney

Pentru același parametru și anume determinarea limitei de elasticitate am aplicat și formula descrisă de Chien (15)

$$\tau_{\gamma} = 0.27 Ht^3 \quad (15)$$

Valoarea de referință determinată de Chien a fost de 0.025, valoare aproape similară fiind obținută și în studiul nostru pentru pacienții din lotul martor (0,024506809), dar cu o reducere marcată până la valori de 0.0078 pentru pacienții cu grad de insuficiență renală severă și terminală.

Aplicând atât formula lui Chien cât și a lui Zydney pe valorile obținute de noi în studiu se observă clar o reducere a limitei de elasticitate odată cu progresia bolii renale.

Valorile obținute de noi în studiu conform ecuației lui Zydnei și ecuației lui Chien au demonstrat valori în concordanță cu valorile obținute de autori pentru loturile martor, pentru cei din lotul 1 a existat o scădere cu 24 % conform ecuației Zydney și o scădere cu 12% conform ecuației lui Chien, pentru pacienții din lotul 2 a existat o scădere cu 36% conform ecuației Zydney

și cu 28% conform lui Chien, iar pentru lotul 3 de pacienți o scădere cu 87% conform ecuației Zydney, respectiv cu 68% conform ecuației descrise de Chien.

Determinarea indicelui de rigiditate eritrocitară sau indicele lui Taylor

Pentru o acuratețe mai mare în ceea ce privește obținerea rezultatelor și reproductibilitatea lor am folosit ca ecuație a deformabilității indexul de rigiditate a eritrocitelor dat de formula lui Taylor sau ecuația Dintenfass.

$$T_k = \frac{\eta_r^{0,4} - 1}{\eta_r^{0,4} * Ht} \quad (16)$$

$$\eta_r = \frac{\eta_{sg}}{\eta_{pl}}$$

η_r reprezintă vâscozitatea relativă

η_{sg} reprezintă vâscozitatea sanguină

η_{pl} reprezintă vâscozitatea plasmatică

Indicele de rigiditate T_k caracterizează indirect deformarea eritrocitară, iar obținerea unor valori crescute indică o deformabilitate scăzută datorată creșterii rigidității eritrocitare.

Utilizând datele pacienților am calculat indicele de rigiditate eritrocitar conform ecuației descrise anterior și am obținut valori ale indicelui de rigiditate T_k .

Aplicând această formulă am obținut valori crescute ale indicelui Taylor în special în loturile 2 și 3 de pacienți de 0,37, respectiv de 0,39 confirmând ecuația.

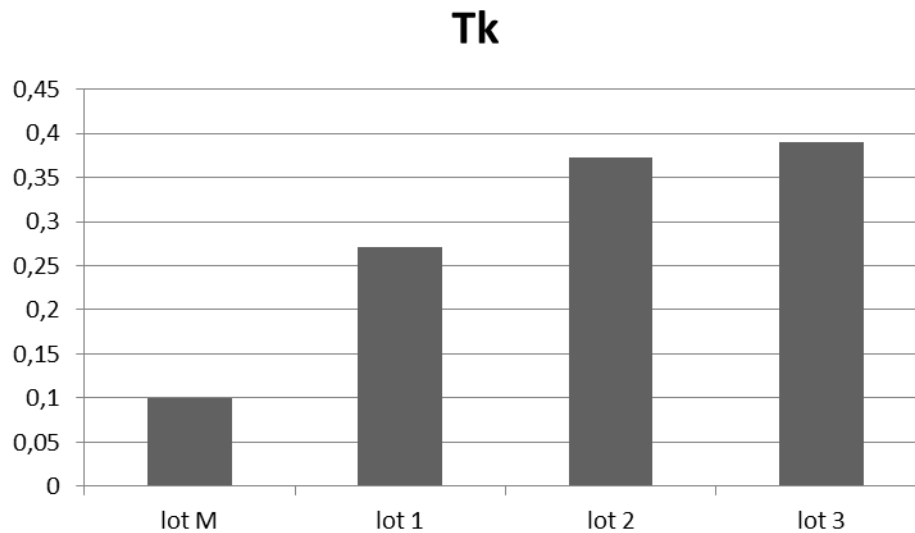


Figura nr.39 Valori obținute pe loturi de populație a indicelui de rigiditate Taylor

Determinarea unei relații între parametrii sanguini și vâscozitatea sângelui

Modelul de regresie simplă lineară este utilizat pentru a găsi o relație între parametrii care oferă cele mai bune date.

Pe de altă parte modelul de regresie multiplă lineară este utilizat atunci când sunt utilizate cel puțin două variabile independente, în încercarea de a găsi cea mai bună relație între ele. În modelul de regresie liniară multiplă este folosită metoda celor mai mici pătrate pentru a estima coeficienții de regresie. Coeficienții de regresie ilustrează contribuțiile variabilelor independente care nu sunt dependente de variabilele dependente. Spre deosebire de regresia liniară simplă trebuie calculate inițial nivelurile de corelație între fiecare dintre variabilele independente.

Din analiza de corelații descrisă anterior a rezultat că există o dependentă a vâscozității sângelui față de următorii parametri din cei analizați și anume pentru :

- Hematocrit
- Fibrinogen
- RFG
- Glicemie

Față de acești parametri se poate realiza un studiu multiliniar de regresie în raport cu vâscozitatea sângelui la o rată mică de forfecare. Am ales valorile de vâscozitate sanguină de la rata de forfecare de $22,5 \text{ sec}^{-1}$, deoarece la ratele mici de forfecare vâscozitatea sanguină este

determinată de cei mai mulți parametrii. Inițial am selectat parametrii importanți stabiliți în urma relațiilor de corelație, rezultate descrise în tabelul nr.XVI.

În etapa a doua a analizei, s-a realizat exprimarea vâscozității sângelui ($\vartheta_{s\grave{a}nge}$) (exprimată în cP) în funcție de două sau mai multe variabile, după cum urmează:

Determinarea studiului multiliniar de regresie pentru lotul 3 de pacienți

Pentru lotul 3 cu gradul cel mai înalt de afectare renală din analiza coeficienților de corelație prezentați în studiul nostru a rezultat strânsa corelație a celor patru parametri și anume hematocrit, RFG, glicemie și fibrinogen la pacienții cu grad de insuficiență renală severă și terminală.

Facem determinarea funcției de regresie liniară pentru cei 4 parametri și anume :

X_1 = Hematocrit

X_2 = RFG

X_3 = Glicemie

X_4 = Fibrinogen

în raport cu vâscozitatea sângelui la o rată de forfecare de 22.5 sec^{-1} vs $3/\text{sr}22.5$.

Astfel funcția de regresie obținută este:

$$\vartheta_{\frac{s\grave{a}nge_{vs3}}{sr22.5}} = -72,822 + 1,021Ht_{vs22.5} - 0,613rf g_{vs22.5} + 0,142Glicemie_{vs22.5} + 0,077Fibrinogen_{vs22.5}$$

iar coeficientele de corelație se regasesc în tabelul nr. XX

Tabelul nr.XX – Coeficiente corelație lot 3

<i>Statistica Regresiei</i>	
R – Coeficientul de corelație multiplă	0.911030677
R^2 – Coeficientul de determinație multiplă	0.829976895
R_c^2 – Coeficientul de determinație multiplă corectat	0.489930685

Concluzie: Analiza statistică ne arată că există o puternică dependență între cei 4 parametri analizați.

Determinarea studiului multiliniar de regresie pentru lotul 2 de pacienți

Pentru pacienții din lotul 2 analizat am putut observa din analiza coeficienților de corelație prezența mai jos rezultă tăria influenței celor 4 parametri și anume hematocrit, RFG, glicemie și fibrinogen

Facem determinarea funcției de regresie liniară pentru cei 4 parametri și anume :

X_1 = Hematocrit

X_2 = RFG

X_3 = Glicemie

X_4 = Fibrinogen

în raport cu vâscozitatea sângelui la o rată de forfecare de $22.5 \text{ sec}^{-1}(\text{vs3/sr22.5})$.

Astfel funcția de regresie obținută este:

$$\vartheta_{\frac{\text{sânge}_{vs3}}{sr22.5}} = 319,211 + 6,47Ht_{vs3} - 4,525rf_{vs3} - 0,976Glicemie_{vs3} - 0,435Fibrinogen_{vs3}$$

iar coeficiențele de corelație se regasesc în tabelul nr. XXI

Tabelul nr.XXI – Coeficiente corelație lot 2

<i>Statistica Regresiei</i>	
R – Coeficientul de corelație multiplă	0.933001514
R^2 – Coeficientul de determinație multiplă	0.870491826
R_c^2 – Coeficientul de determinație multiplă corectat	0.611475477

Concluzie: Analiza statistică ne arată că există o puternică dependență între cei 4 parametri analizați.

Determinarea studiului multiliniar de regresie pentru lotul 1 de pacienți

Pentru pacienții diabetici cu afectare renală ușoară ce au fost încadrați în lotul 1 din analiza coeficienților de corelație prezența anterior rezultă tăria influenței celor doi parametri și anume hematocrit și glicemie .

Facem determinarea funcției de regresie liniară pentru cei 2 parametri care contează și anume :

X_1 = Hematocrit

X_2 = Glicemie

în raport cu vâscozitatea sângelui la o rată de forfecare de 22.5 sec^{-1} vs $3/\text{sr}22.5$.

Astfel funcția de regresie obținută este:

$$\vartheta_{\text{sânge}_{vs3}/sr22.5} = 24,111 - 0,445Ht_{vs3} + 0,053Glicemie_{vs3}$$

iar coeficiențele de corelație se regasesc în tabelul nr. XXII.

Tabelul nr.XXII – Coeficiente corelație lot 1

<i>Statistica Regresiei</i>	
R – Coeficientul de corelație multiplă	0.724205732
R^2 – Coeficientul de determinație multiplă	0.524473942
R_c^2 – Coeficientul de determinație multiplă corectat	-0.426578173

Concluzie: Analiza statistică ne arată că există o bună dependență între cei 2 parametri analizați.

Utilizând calculul de regresie multiliniară am încercat să dezvoltăm o relație matematică ce cuprinde parametrii biologici cel mai strâns corelați cu vâscozitatea sanguină la rate mici de forfecare. Această relație matematică sperăm să fie un real sprijin în diagnosticarea pacienților diabetici cu afectare renală, deoarece, încercând să modificăm acești parametri biologici ai ecuației și anume rata filtratului glomerular, hematocritul, fibrinogenul sau glicemia – prin terapie corespunzătoare și regim igienico-dietetic adecvat - putem să menținem valori de vâscozitate în limite normale, fapt ce ar îmbunătăți calitatea vieții pacientului printr-o reducere a complicațiilor microvasculare sau o încetinire a apariției lor.

CONCLUZII

Pornind de la obiectivele pe care ni le-am propus în partea personală a tezei și raportându-ne la studiile existente în momentul actual în literatura de specialitate, putem formula următoarele concluzii ale acestei cercetări științifice:

1. Afectarea renală a reprezentat criteriul de selecție al pacienților din studiul nostru urmărind cel mai fidel indicator și anume rata filtrării glomerulare, care a fost semnificativ statistic scăzută la toate loturile de pacienți.
2. Vâscozitatea sanguină la multiplele rate de forfecare a loturilor studiate a prezentat o caracteristică diferită în funcție de gradul afectării renale.
3. La rate mici de forfecare am constatat o creștere a vâscozității sanguine la toți pacienții incluși în studiu comparativ cu lotul martor.
4. Odată cu creșterea ratelor, comportamentul devine diferit, demonstrând o reducere semnificativă a vâscozității sanguine a lotului 3, cu afectare renală severă care prezintă valori chiar mai mici decât lotul martor.
3. Dacă pentru pacienții cu afectare renală ușoară influența parametrilor biologici este dată doar de valorile de hematocrit, odată cu progresia afectării renale există și o corelare cu parametrii renali și glicemici, dar și cu valoarea fibrinogenului.
4. Vâscozitatea la ratele mici de forfecare este determinată în principal de agregabilitatea eritrocitară. Creșterea agregabilității eritrocitare a fost demonstrată prin realizarea testului de filtrabilitate unde am observat valori crescute, în special la grupurile de pacienți cu afectare renală avansată și severă, în concordanță cu studiile realizate anterior.
6. Vâscozitatea sanguină la rate mari de forfecare este influențată de deformabilitatea eritrocitară. Reducerea deformabilității eritrocitare a fost evidentă la loturile cu afectare renală avansată și severă (loturile 2 și 3) comparativ cu lotul martor, pe când la lotul 1 de pacienți se observă un comportament al deformabilității similar cu cel al lotului martor.
7. Pentru o și mai mare acuratețe a rezultatelor obținute în ceea ce privește deformabilitatea am realizat și determinarea prin metodă indirectă care a demonstrat același comportament.
8. În ceea ce privește vâscozitatea plasmatică s-a observat o creștere a acesteia la lotul cu afectare renală severă, fapt influențat probabil de valorile crescute ale fibrinogenului al pacienților din acest lot.

9. Determinarea limitei de elasticitate a fost realizată folosind ecuații recunoscute în literatura de specialitate și am observat clar o reducere a acesteia odată cu progresia bolii renale aplicând formula lui Chien și a lui Zydney.

10. Formulând o ecuație de regresie multiliniară am încercat să dezvoltăm o relație matematică ce cuprinde parametrii biologici cel mai strâns corelați cu vâscozitatea sanguină la ratele mici de forfecare. Această relație matematică sperăm să fie un real sprijin în monitorizarea pacienților diabetici cu afectare renală.

11. Comportamentul hemoreologic este diferit odată cu progresia afectării renale, iar o mai bună înțelegere a acestuia poate ajuta și contribui la încercarea de a reduce apariția complicațiilor diabetului zaharat și a determinării minimalizării efectelor devastatoare ale acestora.

12. În determinarea tuturor parametrilor care au fost urmăriți în studiul descris am utilizat metode reproductibile în totalitate.

Originalitatea tezei și obiective propuse

Studiul desfășurat de noi, consider că este o premieră în România, deoarece abordează aspectele hemoreologice la pacienții cu nefropatie diabetică, în funcție de rata progresiei afectării renale.

Relația diabet zaharat-nefropatie diabetică- hemoreologie este în continuare o provocare. Acest studiu și-a dorit să dea o nouă perspectivă în ceea ce privește diabetul zaharat, implicat complicațiile sale renale din punct de vedere hemoreologic.

În majoritatea studiilor observate aspectele reologice ale pacienților diabetici au fost privite per ansamblu, fără a încerca o delimitare a complicațiilor acestei afecțiuni. Prin această lucrare de doctorat am încercat să demonstrez cum parametrii reologici evoluează diferit, în funcție de rata progresiei afectării renale.

Următoarele considerente pot contribui la originalitatea acestei teze:

- Am realizat determinarea vâscozității sanguine, agregabilității și deformabilității eritrocitare și a vâscozității plasmatică la pacienții cu grade diferite de afectare renală
- Am utilizat modele matematice recunoscute în determinarea prin metode indirecte a parametrilor reologici pentru a demonstra concordanța cu valorile obținute prin metodă directă, fapt ce poate fi util în practica medicală.
- Realizarea unei relații de predicție printr-o ecuație de regresie multiplă în evaluarea implicării parametrilor biologici în modificările reologice.

BIBLIOGRAFIE

1. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas, 6th ed., 2014 Update, International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 2014.
2. McEwan P., V. Foos, J.L. Palmer, M. Lamotte, A. Lloyd, D. Grant, Validation of the IMS CORE diabetes model, *Value Health* 17 (6) (2014) 714–724.
3. Guariguata L, Whiting D, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw J. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:137–49.
4. Shaw J.E., Sicree R.A., P.Z. Zimmet. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research Clin Pract* 2010;87:4–14.
5. Al-Kuraishy HM, Algareeb AI, Al-windy SA. Therapeutic potential effects of pyridoxine and/or ascorbic acid on Microalbuminuria in diabetes mellitus patient's: a randomised controlled clinical study. *Int. J. Drug Dev. & Res* 2013;5(2):222–31.
6. Aaron M. Secrest, Catherine T. Prince, Tina Costacou, Rachel G. Miller, Trevor J. Orchard Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. Diabetes* 1990; 39:1116.
7. Zydney AL, Oliver JD, III, Colton CK. A constitutive equation for the viscosity of stored red cell suspensions: effects of hematocrit, shear rate, and suspending phase. *J Rheol.* 1991;35:1639–1680.
8. Chien S, Sung LA. Physicochemical basis and clinical implications of red cell aggregation. *Clin Hemorheol* 1987;7:71–91.
9. Fornal M., M. Lekka, G. Pyka-Fościk, K. Lebed, T. Grodzicki, B. Wizner, Styczeń J. Erythrocyte stiffness in diabetes mellitus studied with atomic force microscope. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006, 35:273–276.
10. Dintenfass L., Red cell rigidity, “Tk”, and filtration, *Clin Hemorheol* 5 .1985, 241–244.
11. Le Devehat C., Vimeux M., Khodabandehlou T., Blood rheology in patients with diabetes mellitus, *Clin Hemorheol Micro* 30, 2004, 297-300.
12. Li Q., Li L., Li Y. Enhanced RBC Aggregation in Type 2 Diabetes Patients. *J Clin Lab Anal.* 2015 Sep;29(5):387-9.

13. Lo Presti R, Sinagra D, Montana M, Scarpitta AM, Catania A, Caimi G. Haemorheological profile in metabolic syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2002;26(4):241–247.
14. Lo Presti R., Hopps E., Caimi G.. Hemorheological abnormalities in human arterial hypertension, *Korea-Aust Rheol J* 26, 2014,199-204.
15. Nwose EU. Whole blood viscosity assessment issues V: Prevalence in hypercreatinaemia, hyperglycaemia and hyperlipidaemia. *North Am J Med Sci* 2010;2:403-8.
16. Oguz K. Baskurt, M.D., Ph.D Herbert J. Meiselman, Sc.D. Blood reology and hemodynamics *The Hyperviscosity Syndromes*; Editor in Chief, Eberhard F. Mammen, M.D.; Guest Editor, Hau C. Kwaan, M.D., Ph.D. *Seminars inThrombosis and Hemostasis*, volume 29, number 5, 2003.
17. Picart C, Carpentier PH, Galliard H, Piau JM. Blood yield stress in systemic sclerosis. *Am J Physiol.* 1999;276:H771–H777.
18. Pietzsch, J. Mind the membrane. *Horizon Symposia: Living Frontier*, 1-4(2004 Nature Publishing Group).
19. Rampling MW, Meiselman HJ, Neu B, Baskurt OK. Influence of cell-specific factors on red blood cell aggregation. *Biorheology* 2004;41:91–112.
20. Rampling MW. Red cell aggregation and yield stress. In:Lowe GDO, ed. *Clinical Blood Rheology*. Boca Raton, F.
21. Raz O, Rogowski O,Shapira I,Maharshak N,Karni Y ,Berliner S, Dissociated effects of physical activity and weight loss on fibrinogen concentrations and markers of red blood cell aggregation. Relevance for life style modification in atherothrombosis, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 37,2007, 253-262
22. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341:1127.
23. Schut NH, van Arkel EC, Hardeman MR, Bilo HJ, Michels RP, Vreeken J. Blood and plasma viscosity in diabetes: possible contribution to late organ complications? *Diabetes Res.* 1992 Jan;19(1):31-5.
24. Sharaf El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Stop chronic kidney disease progression: time is approaching. *World J Nephrol* 2016;5(3):258–73

25. Tessari P., Kiwanuka E., Barazzoni R., Vettore M., Zanetti M. Diabetic nephropathy is associated. with increased albumin and fibrinogen production in patients with type II diabetes *Diabetologia*, 2006, 49: 1955-1961
26. Turczyński B, Michalska-Małecka K, Słowińska L, Szczesny S, Romaniuk W. Correlations between the severity of retinopathy in diabetic patients and whole blood and plasma viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2003;29(2):129–137.
27. Uyuklu M., Cengiz M, Ulker P., Hever T., Tripette J., P. Connes, N. Nemeth, H.J. Meiselman and O.K. Baskurt, Effects of storage duration and temperature of human blood on red cell deformability and aggregation, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 41 ,2009, 269-278
28. Vent-Schmidt J, Waltz X, Pichon A, Hardy-Dessources MD, Romana M, Connes P Indirect viscosimetric method is less accurate than ektacytometry for the measurement of red blood cell deformability. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;59(2):115-21.