

*Al pere, un cop més, per tot.
Als meus fills, l'ester, la mireia i el pere.*

*A la memòria del meu pare,
i a la meva mare,
sense ells res d'això hauria estat possible*

AGRAÏMENTS

Els treballs que formen part d'aquesta tesi no es podrien haver portat a terme sense la col·laboració de moltes persones que de manera personal i professional han participat en la seva realització. Entre elles vull mostrar el meu agraïment especial a:

Al Prof. Dr. Albert Martinez-Vea, director i tutor d'aquesta tesi, per la confiança dipositada en mi a l'hora de proposar-me-la, pel seu constant estímul, el seu rigor científic, esperit crític i permanent disposició, per la seva manera de fer les coses.

Al Dr. Amadeu Saurí, per la seva confiança, per la seva disponibilitat personal i professional, per la seva paciència i recolzament durant aquests anys, pels seus suggeriments i col·laboració en el desenvolupament d'aquesta tesi.

Al Dr. Alfred Bardají, cardiòleg de l'Hospital Joan XXIII, per la seva important col·laboració en l'elaboració d'aquest treball en la realització dels estudis ecocardiogràfics dels pacients.

A la Dra. Cristina Gutiérrez, de la Unitat de Recerca de l'Hospital Joan XXIII, per la seva inestimable ajuda en el treball estadístic i en la revisió del text.

A la Dra. Anna Ramos, companya radiòloga de l'Institut de Diagnòstic per la Imatge de l'Hospital Joan XXIII, autora de la segona lectura de tots els casos estudiats, per la seva ajuda, col·laboració i sobretot amistat, pel seu suport incondicional en tot moment, per ser-hi sempre quan l'he necessitat. També, a la resta de companys radiòlegs, tant els que ja no hi son: el Dr. José M^a Mellado i la Dra. Àngels Camins, com als nous: Dra. Anna Magarolas, Dra. Marta Andreu, Dr. Alfonso Guedea i el Dr. Joan Pere Vives. Gràcies per la seva ajuda, ànim i suport.

A l'equip mèdic del servei de nefrologia de l'Hospital Joan XXIII: Dra. Carme Garcia, Dra. Carmen Peralta i Dr. Lluís Marcas, i l'equip mèdic de la Unitat Nefrològica de l'Hospital de Jesús de Tortosa: Dra. Teresa Compte i Dr. Pere Angelet.

A la Dra. Luisa Díaz, neuropatòloga de l'Hospital Joan XXIII, per la correcció i comentaris dels apartats dedicats a l'Anatomia Patològica.

A la supervisora de l'Institut de Diagnòstic per la Imatge de l'Hospital Joan XXIII, Amèlia Salvat, per la seva inestimable ajuda i disponibilitat. Gràcies per fer-ho tot menys complicat.

Al personal tècnic i d'infermeria de l'Institut de Diagnòstic per la Imatge de l'Hospital Joan XXIII, en especial a Álvaro Labata, Francesc Ramon i Francisco Peralbo, a Manuela Nieto i Anna Pasto, sense la seva predisposició i professionalitat aquesta tesi no hauria estat possible.

A tota la resta de personal de l'Institut de Diagnòstic per la Imatge, secretaries, administratius, assistents, etc., per la seva ajuda, suport i col·laboració en tot moment.

Al personal d'infermeria de la Unitat d'Hemodiàlisi de l'Hospital de Joan XXIII, per la seva ajuda en les extraccions de sang del malalts i als professionals de la Facultat de Medicina de Reus que han col·laborat en la realització de les tècniques de laboratori més específiques.

A l'Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI) en el qual treballa, per la seva continua col·laboració en l'elaboració d'aquest treball. Gràcies al seu suport institucional he pogut dur a terme aquest estudi. Sense la seva disponibilitat tècnica i qualitat humana, aquesta tesi no s'hauria pogut realitzar.

A la meua família, al meu marit i als meus fills, al meu pare, que malauradament ja no hi és, a la meua mare i a la meua germana, als meus amics, a tots ells gràcies per les hores robades, per la seva paciència i comprensió.

A tots els malalts que constitueixen el material humà d'aquesta tesi i que han col·laborat de bon grat i de forma desinteressada en l'estudi, sense ells aquest treball no tindria cap sentit.

ÍNDEX GENERAL

A. JUSTIFICACIÓ	1
B. INTRODUCCIÓ	5
1. Substància blanca cerebral	7
1.1 Conceptes generals:descripció, contingut i funció.	7
1.2 Patologies de la substància blanca cerebral.	9
1.3 Lesions de substància blanca cerebral: leucoaraiosi.	12
1.3.1 Concepte.	12
1.3.2 Canvis histològics.	13
1.4 Etiopatogènia de les lesions de substància blanca cerebral.	15
1.4.1 Arteriosclerosi i lesions de substància blanca.	17
1.4.2 Flux sanguini cerebral, reactivitat cerebrovascular i lesions de substància blanca.	18
1.5 Factors de risc vascular i lesions de substància blanca cerebral.	21
1.5.1 Factors de risc vascular convencionals.	22
1.5.2 Factors de risc vascular no convencionals.	25
1.6 Genètica i lesions de substància blanca cerebral.	30
1.6.1 Polimorfismes genètics i lesions de substància blanca.	31
1.7 Prevalença de les lesions de substància blanca cerebral.	32
1.8 Significat clínic de les lesions de substància blanca cerebral.	34
1.8.1 Ictus i lesions de substància blanca.	34
1.8.2 Trastorns cognitius i lesions de substància blanca.	35
2. Insuficiència renal crònica	37
2.1 Insuficiència renal crònica i patologia vascular.	37
2.1.1 Dades epidemiològiques.	37
2.1.2 Factors de risc vascular en la insuficiència renal crònica.	40
2.1.3 Factors de risc vascular en la insuficiència renal crònica pre-diàlisi.	42
2.2 Insuficiència renal crònica i malaltia cerebrovascular.	47
2.3 Insuficiència renal crònica i lesions de substància blanca.	48
2.4 Insuficiència renal crònica pre-diàlisi i lesions de substància blanca.	49
3. Ressonància Magnètica	50
3.1 Conceptes físics bàsics de la Ressonància Magnètica.	50
3.2 Ressonància Magnètica i lesions de substància blanca.	55

C. HIPÒTESI I OBJECTIUS	57	F. DISCUSSIÓ	107
4. Hipòtesi	59	10. Lesions de substància blanca en pacients de mitjana edat amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi	109
5. Objectius	59	10.1 Prevalença en pacients amb insuficiència renal crònica.	110
D. MATERIAL I MÈTODES	61	10.2 Prevalença en pacients amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi.	111
6. Material	63	10.3 Lesions de substància blanca i estadi d'insuficiència renal.	112
6.1 Selecció de pacients	63	10.4 Lesions isquèmiques silents i llacunes en pacients amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi.	113
6.2 Disseny del treball.	64	10.5 Lesions de substància blanca en pacients amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi i factors de risc.	113
7. Metodologia	65	10.5.1 Convencionals.	113
7.1 Paràmetres clínics.	65	10.5.2 No convencionals.	116
7.2 Paràmetres analítics.	66	10.6 Lesions de substància blanca en pacients amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi i afectació cardíaca.	118
7.3 Protocol d'estudi amb ecocardiograma i doppler color.	67	10.7 Lesions de substància blanca i causes d'insuficiència renal crònica: la nefropatia de causa vascular.	119
7.4 Protocol de ressonància magnètica i classificació de les lesions de substància blanca.	69	10.8 Lesions de substància blanca en pacients amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi i repercussió clínica.	121
7.5 Definició de variables.	71	11. Lesions de substància blanca en pacients de mitjana edat amb hipertensió arterial essencial i funció renal conservada: estudi comparatiu entre pacients amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi i pacients amb hipertensió arterial essencial.	123
7.6 Anàlisi estadístic.	74	11.1 Prevalença de lesions de substància blanca en la població hipertensa, relació amb els factors de risc i l'afectació cardíaca.	123
E. RESULTATS	75	11.2 Prevalences en pacients amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi i en pacients amb hipertensió arterial.	126
8. Població estudiada	77	11.3 Factors de risc vascular.	126
9. Resultats del protocols d'estudi	78	11.3.1 Convencionals.	126
9.1 Protocol I: Lesions de substància blanca en pacients de mitjana edat amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi: prevalença, relació amb els factors de risc vascular i l'afectació cardíaca.	78	11.3.2 No convencionals.	128
9.2 Protocol II: Lesions de substància blanca en pacients amb hipertensió arterial essencial de mitjana edat i funció enal conservada: estudi comparatiu entre pacients amb insuficiència renal pre-diàlisi i pacients amb hipertensió arterial essencial.	94	11.4 Afectació cardíaca.	129
		G. CONCLUSIONS	131
		12. Conclusions	133
		H. BIBLIOGRAFIA	135

ACRÒNIMS:

ACM:	artèria cerebral mitja.
AIT:	accident isquèmic transitori.
ASPS:	Austrian Stroke Prevention Study.
AVC:	accident vascular cerebral.
CADASIL:	cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy.
CAMERA:	Cerebral Abnormalities in Migraine, and Epidemiological Risk Analysis.
CASCADE:	Cardiovascular Determinants of Dementia.
CHS:	Cardiovascular Health Study.
DP:	densitat protònica.
DTDVE:	diàmetre telediastòlic del ventricle esquerre
DTSVE:	diàmetre telesistòlic del ventricle esquerre
ECA:	enzim conversor de l'angiotensina.
EPO:	eritropoetina.
FG:	filtrat glomerular.
FLAIR:	fluid-attenuated inversion recovery.
FS:	fat saturation.
FSC:	flux sanguini cerebral.
GRPP:	gruix relatiu de paret posterior
HAS:	Helsinki Ageing Study.
HD:	hemodiàlisi.
HOPE:	Heart Outcomes and Protection
HVE:	hipertròfia ventricle esquerre.
HTA:	hipertensió arterial.
IAM:	infart agut miocardi.
IDI:	Institut de Diagnòstic per la Imatge
IMC:	índex de massa corporal
IRC:	insuficiència renal crònica.
LADIS:	Leukoaraiosis and Disability in the Elderly.
LCR:	líquid cefaloraquídi.
LDL:	lipoproteïnes de baixa densitat.
LES:	lupus eritematós sistèmic.
LSB:	lesions de substància blanca.
MELAS:	mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes.
MRC:	malaltia renal crònica.
MVE:	massa ventricle esquerre.
PCR:	proteïna C reactiva.
PTH:	parathormona.
PON1:	paraoxonasa.
PPC:	pressió de perfusió cerebral.
PPVE:	paret posterior del ventricle esquerre
RM:	ressonància magnètica.
RS:	Rotterdam Study.
RSS:	Rotterdam Scan Study.
RVC:	resistència vascular cerebral.
SIDA:	síndrom d'immunodeficiència adquirida
SIV:	septum interventricular
STIR:	short time inversion recovery.
TA:	tensió arterial.
TD:	tensió arterial diastòlica.
TS:	tensió arterial sistòlica.
TC:	tomografia computeritzada.
TDOE:	temps de desacceleració de la ona E.
TRIV:	temps de relaxació isovolumètrica del ventricle esquerre
VE:	ventricle esquerre.
VIH:	virus d'immunodeficiència humana
Vit.E:	vitamina E.

ÍNDEX DE FIGURES:

Fig.1.	(A): formació de la mielina en multicapa a partir de la membrana dels oligodendròcits. (B): oligodendrocit amb prolongacions de membrana que recobreixen els axons i donen lloc a les veïnes de mielina.	8
Fig.2.	(A): rarefacció i decoloració de la substància blanca, i (B): pal·lidesa en grau variable.	14
Fig.3.	(A,B): desmielinització, pèrdua axonal i d'oligodendrogli, gliosi reactiva. (C,D): degeneració de la paret en forma de fibrohialinosi i necrosi fibrinoide, visibles per l'engruiximent de la capa mitjana vascular junt amb dipòsits subintimals de material hiali.	14
Fig.4.	secció transversal d'una artèria muscular.	19
Fig.5.	malalties acompanyants segons la malaltia renal crònica.	37
Fig.6.	malalties acompanyants segons el grup d'edat.	37
Fig.7.	nucli d'hidrògen (spin) amb carga positiva actuant com a petit camp magnètic (N i S).	52
Fig.8.	representació gràfica dels protons de H-1 sota un camp magnètic determinat B ₀ . (A): moviment de precessió del nucli d'hidrògen (spin) sota l'influx d'un camp magnètic. (B): quan no existeix un camp magnètic extern els protons d'hidrògen s'orienten de forma aleatòria. Quan es situen sota un camp magnètic (B ₀), els protons s'alineen paral·lelament al camp magnètic. La suma de petits vectors dels diferents nuclis dona lloc a un vector de magnetització (net magnetization).	52
Fig.9.	esquema del procés físic que es produeix per arribar a l'obtenció de la imatge.	53
Fig.10.	diferències en el contrast tissular en les imatges obtingudes en T1 (A) i T2 (B) , en funció del temps de relaxació dels diferents teixits.	53
Fig.11.	representació en escala de grisos del contrast tissular en T1 i T2 dels diferents teixits.	54
Fig.12.	ressonància magnètica cranial. Plànol axial amb seqüències FLAIR: (A,B) Lesions extenses difuses i confluents. (C,D) Lesions puntiformes, aïllades i més focals.	56
Fig.13.	focus d'hipersenygal envoltant les banyes frontals (caps) (A) i bandes lineals hiperintenses vorejant els ventricles laterals (B) , considerats com a canvis normals en estudis de RM.	56
Fig.14.	prevalença de LSB en el grup de malalts urèmics i en el grup control.	82
Fig.15.	edat i sexe en funció de LSB.	83
Fig.16.	xifres de TA sistòlica en funció de LSB.	83
Fig.17.	relació entre l'origen de la nefropatia i la presència de LSB	85
Fig.18.	prevalença de pacients amb nefropatia vascular i temps d'evolució de la hipertensió.	91
Fig.19.	prevalença de LSB en el grup de malalts hipertensos i en el grup control.	98
Fig.20.	prevalença de pacients amb IRC i malalts amb HTA.	102

ÍNDEX DE TAULES:

Taula 1.	Causes de lesions de substància blanca.	11
Taula 2.	Prevalences de LSB en estudis poblacionals.	33
Taula 3.	Distribució de causes de mort en malalts amb malaltia renal crònica. Any 2004.	39
Taula 4.	Patologia vascular en la malaltia renal crònica i factors de risc.	41
Taula 5.	Escala de Fazekas i Schmidt (de 0 a 3).	71
Taula 6.	Característiques basals dels pacients amb IRC pre-diàlisi.	80
Taula 7.	Tipus i freqüència de fàrmacs.	81
Taula 8.	Dades ecocardiogràfiques i doppler color.	81
Taula 9.	Característiques clíniques bàsiques i factors de risc tradicionals dels pacients amb IRC pre-diàlisi en funció de la presència de LSB.	84
Taula 10.	Característiques de la malaltia renal dels pacients amb IRC pre-diàlisi en funció de la presència de LSB.	85
Taula 11.	Determinacions analítiques bàsiques dels pacients amb IRC pre-diàlisi en funció de la presència de LSB.	86
Taula 12.	Determinacions analítiques de l'estat inflamatori i d'oxidació dels pacients amb IRC pre-diàlisi en funció de la presència de LSB.	87
Taula 13.	Dades ecocardiogràfiques i doppler color dels pacients amb IRC pre-diàlisi en funció de la presència de LSB.	88
Taula 14.	Anàlisi de regressió logística per la presència de LSB.	89
Taula 15.	Característiques basals i factors de risc dels pacients amb IRC pre-diàlisi de causa vascular.	92
Taula 16.	Dades ecocardiogràfiques i doppler color dels pacients amb IRC pre-diàlisi de causa vascular.	93
Taula 17.	Característiques basals dels pacients amb HTA essencial.	96
Taula 18.	Tipus i freqüència de fàrmacs.	97
Taula 19.	Dades ecocardiogràfiques i doppler color.	97
Taula 20.	Característiques bàsiques i factors de risc dels pacients amb HTA essencial en funció de la presència de LSB.	100
Taula 21.	Dades ecocardiogràfiques i doppler color dels pacients amb HTA essencial en funció de la presència de LSB.	101
Taula 22.	Determinacions analítiques del grup amb IRC pre-diàlisi i del grup amb HTA essencial.	104
Taula 23.	Característiques basals i factors de risc dels pacients amb IRC pre-diàlisi i HTA essencial amb LSB.	106
Taula 24.	Dades ecocardiogràfiques i doppler color dels pacients amb IRC pre-dialisi i HTA en funció de la presència de LSB.	107



A. JUSTIFICACIÓ

La insuficiència renal crònica és una malaltia molt prevalent en el nostre medi associada a factors de risc vascular en una major proporció que en la població general. Alguns d'aquests factors de risc només es produeixen específicament en el context de la urèmia.

És coneguda l'estreta relació existent entre les lesions de substància blanca cerebral i els factors de risc vascular i encara que la seva etiopatogènia no està totalment aclarida, sembla que es troben estretament relacionades amb el procés arteriosclerós. En els malalts urèmics l'arteriosclerosi és molt freqüent, manifestant-se clínicament de forma predominant com a complicació cardiovascular que, per altra banda i per ella mateixa, es troba associada a una major prevalença de lesions de substància blanca cerebral en la població no-urèmica.

La possible associació entre les lesions de substància blanca cerebral i els diferents paràmetres clínics i biològics relacionats amb la insuficiència renal crònica no ha estat suficientment definida. Hi ha pocs treballs que avaluin les lesions de substància blanca en aquests tipus de malalts i la majoria dels realitzats fins ara s'han efectuat en poblacions d'edat avançada o amb un ampli rang d'edats, determinants que han pogut actuar com a factors de confusió i finalment emmascarar els resultats.

El nostre estudi analitza la prevalença i els factors de risc vascular implicats en la presència de lesions de substància blanca en la població urèmica pre-diàlisi de mitjana edat. Creiem que els resultats obtinguts poden considerar-se demostratius de l'avaluació general de lesions de substància blanca en els malalts amb insuficiència renal crònica pre-tractament substitutiu i particularment, de l'avaluació d'aquestes lesions en les edats mitjanes de la vida.



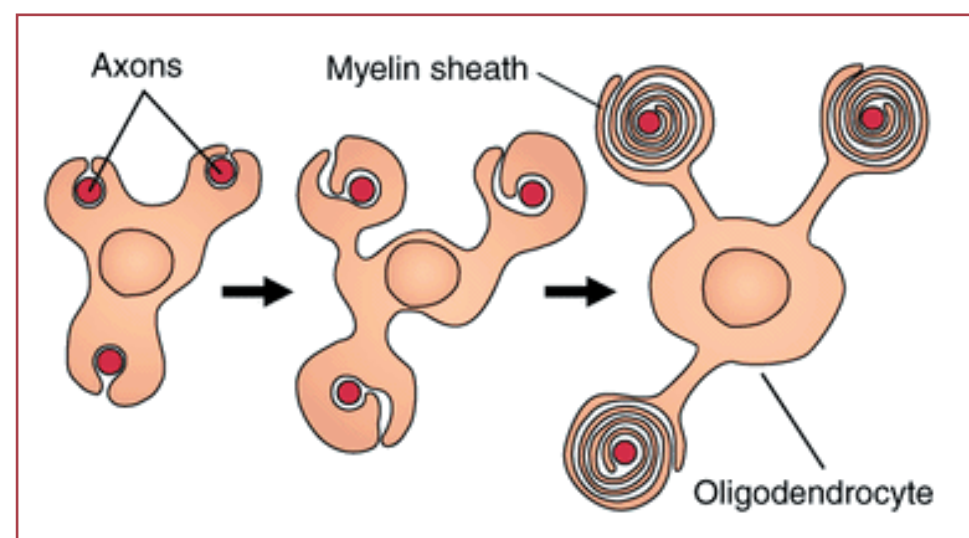
B. INTRODUCCIÓ

1. Substància blanca cerebral

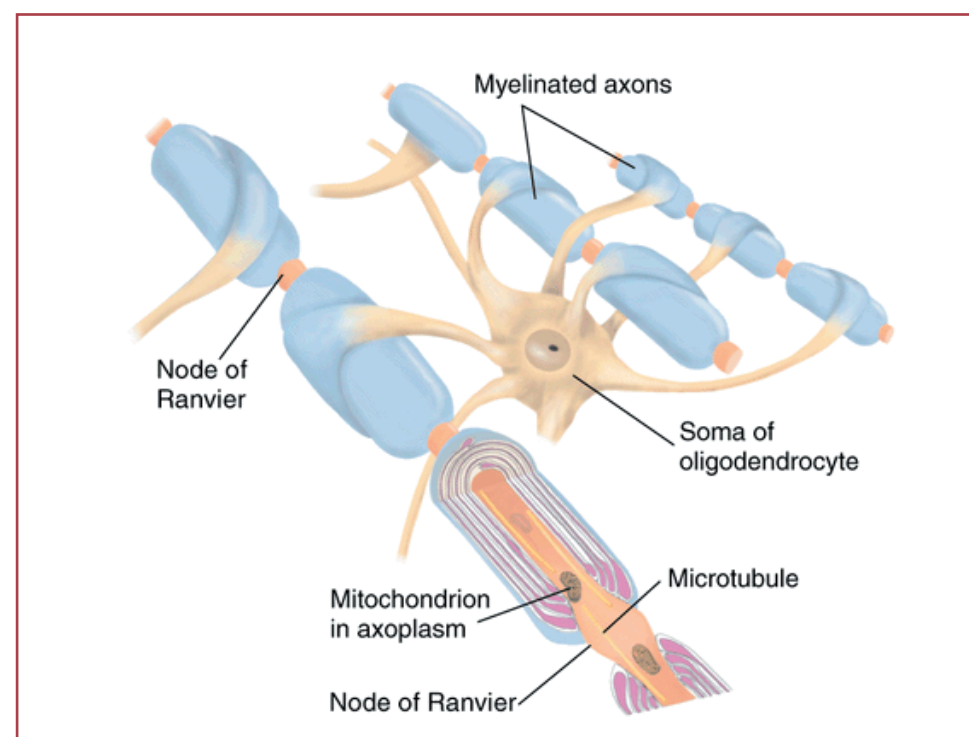
■ 1.1. Conceptes generals: descripció, contingut i funció

La substància blanca cerebral constitueix aproximadament el 50% del volum total del cervell i es compon de múltiples tractes inter i intrahemisfèrics que connecten el còrtex amb la substància gris subcortical. Està formada majoritàriament per fibres nervioses (axons) i en menys proporció per la neuroglia, composta per astròcits i oligodendròcits, acompanyant-se d'una xarxa vascular i de l'espai intersticial. Les estructures nervioses principals de la substància blanca cerebral són els axons mielinitzats que formen les vies aferents i eferents encefàliques, les quals connecten funcionalment les diferents àrees de l'escorça cerebral amb zones de l'hemisferi cerebral homolateral, contralateral, o bé amb els nuclis grisos més profunds. La mielina es forma a partir de la membrana dels oligodendròcits i està constituïda per un teixit ric en greixos (70%) i proteïnes (30%), format per grans macromolècules que es disposen en multicapa envoltant l'axó. Actua com aïllant, augmenta la velocitat de conducció i millora l'eficàcia de la connexió nerviosa (Fig.1A i B). La integritat d'aquest complex lipo-proteic, que forma la veïna de mielina, depèn del propi axó, de les cèl·lules que l'originen (oligodendròcits) i d'una correcta vascularització.

L'enorme complexitat del sistema nerviós, tant des del punt de vista estructural com de connectivitat amb les estructures que pròpiament el formen i amb d'altres sistemes o òrgans a distància, fa que la repercussió del dany cerebral sigui d'enorme complexitat, amb manifestacions clíniques molt variades en funció de la zona que es vegi afectada. La detecció i estudi "in vivo" de les anomalies de la substància blanca cerebral, mitjançant les modernes proves de neuroimatge, ha resultat un gran avenç en la comprensió de la seva etiologia. El fet de poder avaluar els possibles mecanismes fisiopatològics implicats, així com la valoració objectiva de resposta davant d'un determinat tractament, han facilitat el maneig clínic d'aquests malalts, aconseguint en molt casos un pronòstic més favorable.



▲ **Fig. 1A*:** formació de la mielina en multicapa a partir de la membrana dels oligodendrocits.



▲ **Fig. 1B*:** oligodendrocit amb prolongacions de membrana que recobreixen els axons i donen lloc a les veïnes de mielina.

*adaptat de: University of Texas at Austin. College of liberal Arts Department of Psychology. USA.(última actualització Oct, 2006.<http://homepage.psy.utexas.edu/homepage/class/psy332/salinas/cells/cellshtml>)

■ 1.2. Patologies de la substància blanca cerebral

D'entre les múltiples malalties que afecten el sistema nerviós central, el llistat de les que poden involucrar la substància blanca cerebral és extremadament ampli (Taula 1). Una discussió detallada de les leucopaties o leucoencefalopaties a les quals es fa referència en el llistat, esta fora dels objectius d'aquesta tesi. El context clínic del pacient junt amb les proves de neuroimatge són imprescindibles a l'hora d'avaluar aquests malalts. Però, malauradament, en moltes ocasions serà necessari un estudi anatomo-patològic (biòpsia cerebral) per tal de confirmar el diagnòstic radiològic de presumpció. De tota manera la ràpida evolució tecnològica aplicada a la neuroimatge, especialment de la ressonància magnètica (RM), amb l'aparició de l'espectroscòpia, les tècniques de difusió, perfusió cerebral, la tractografia, etc., són esperançadores i prometen millorar l'especificitat. Gràcies a la progressió d'aquestes tècniques molt probablement sigui factible, a part de detectar la malaltia macroscòpica, identificar la malaltia microscòpica, invisible fins ara per la ressonància convencional, així com poder ampliar l'estudi de la fisiologia cerebral i poder valorar de forma acurada la seva funcionalitat.

En el nostre treball, el tipus de lesions de substància blanca que hem estudiat s'inclourien en l'últim grup del llistat. En concret, correspondrien a aquelles que molts autors anomenen "leucoaraïosi". Aquestes lesions són de fàcil detecció per RM i malgrat tractar-se d'una troballa inespecífica, en la majoria d'ocasions, el resultat de les proves de neuroimatge, junt amb l'edat, els antecedents, la història familiar, les característiques i el context clínic del pacient, podran suggerir-nos el seu diagnòstic. En el nostre estudi, utilitzarem el terme més general de "lesions de substància blanca (LSB)" per referir-nos a elles, ja que l'anàlisi s'ha efectuat sobre una població de malalts amb insuficiència renal crònica de base, amb el desconeixement de si aquest escenari patològic ha pogut influir en la seva presència prèviament.

En els pròxims apartats entrarem en detall en el grup de lesions de substància blanca conegudes com a "leucoaraïosi". Ampliarem el seu concepte ressaltant els possibles mecanismes fisiopatològics implicats en la seva aparició, analitzant els factors de risc vascular, tant clàssics com

no-clàssics, relacionats amb la seva presència. Analitzarem també, la repercussió clínica i pronòstica de les lesions de substància blanca. Posteriorment avaluarem el possible paper que la malaltia renal crònica pot jugar sobre la presència d'aquestes lesions, en particular en estadis previs al tractament substitutiu, analitzant la implicació dels factors de risc vascular convencionals i no-convencionals, alguns d'aquests últims només existents en els malalts urèmics. Per finalitzar, els últims apartats els dedicarem a la ressonància magnètica. Explicarem els conceptes físics bàsics en els quals es basa la tècnica i el paper de la RM en la detecció de LSB.

Taula 1. Causes de lesions de substància blanca*

PRIMÀRIES:

- 1) patologies metabòliques hereditàries, genètiques, anomenades **dismielinitzants**, basades en els defectes de formació o manteniment de la mielina (leuco-distròfies, aminoacidúries, etc).
- 2) patologies **desmielinitzants** primàries pròpiament dites, del tipus Esclerosis Múltiple i variants (encefalomielitis aguda disseminada, malaltia de Schilder, malaltia de Marburg, esclerosi concèntrica de Baló), en les que la característica principal és la pèrdua de la mielina formada normalment, amb conservació axonal relativa.

SECUNDÀRIES:

- 1) d'origen **infeccios** (panencefalitis esclerosant subaguda, leucoencefalopatia multifocal progressiva, encefalopatia VIH/demència associada al SIDA, panencefalitis rubeòlica, encefalitis per citomegalovirus, encefalitis per varicel·la-zoster, etc).
- 2) secundàries a **dèficits nutricionals/vitamínics** (malaltia Marchiafava-Bignami, encefalopatia de Wernicke, dèficit de vitamina B12, vitamina E, etc) o **trastorns electrolítics/metabòlics** (mielinolisi central pontina, dèficit de cobalamina, folats i d' α -galactosidasa).
- 3) associades a **agents físics/químics** (intoxicacions per tal·li, monòxid de carboni, metanol, arsènic), drogues (etanol, toluè, heroïna, cocaïna) o procediments terapèutics (leucoencefalopatia post-irradiació, fàrmacs anti-neoplàsics: metotrexat, carmustina, cisplastí, fluoracil etc., fàrmacs immunosupressors: ciclosporina A, tacròlimus, etc., antimicrobians: anfotericina B, etc.).
- 4) **anomalies genètiques** (ataxiatangièctasi, atàxia de Friedreich, etc).
- 5) **degeneratives** malaltia d'Alzheimer.
- 6) **traumàtiques** per degeneració axonal difusa secundària a traumatisme cranial.
- 7) d'origen **vascular o arteriopaties** (isquèmia de petit vas: leucoaraiosi, encefalopatia arterioscleròtica subcortical o malaltia de Binswanger, angiopatia amiloide, leucoencefalopatia posterior reversible, vasculitis, LES, arteriopatia cerebral autosòmica dominant amb infarts subcorticals i leucoencefalopatia: CADASIL, etc).

*modificat de: AO Nusbaum, K-M Fung, Scott W. Atlas. *Enfermedades de la sustancia blanca y enfermedades metabólicas hereditarias*. Scott W. Atlas. *RM de cabeza y columna*. 3era. ed. Barcelona Editorial Marbán libros. 2004.457-460

■ 1.3. Lesions de substància blanca cerebral: leucoaraiosi

1.3.1. Concepte

L'any 1894, Binswanger va descriure un quadre clínic caracteritzat per la presència d'una demència progressiva acompanyada, en l'estudi necròptic, d'una marcada atrofia de la substància blanca cerebral i d'un eixamplament dels ventricles laterals. Més tard, en l'any 1902, Alzheimer va atribuir els canvis observats en la substància blanca cerebral a una arteriosclerosi dels petits vasos perforants. No va ser fins seixanta anys més tard, l'any 1962, quan Olszewski va proposar el terme d'encefalopatia arterioscleròtica subcortical o malaltia de Binswanger, després de revisar els 34 casos publicats fins aleshores, tots ells similars al descrit per Binswanger a finals del segle XIX.

Des de la introducció en els anys 70 de les noves proves de neuroimatge, com la tomografia computaritzada (TC) i posteriorment la ressonància magnètica cranial, la troballa d'aquestes lesions en la substància blanca cerebral és un fet habitual, tant en pacients simptomàtics com asimptomàtics, cosa que ha motivat la revisió del terme d'encefalopatia arterioscleròtica subcortical o malaltia de Binswanger. En l'actualitat molts autors prefereixen l'ús de leucoaraiosi (del grec "leuko": blanc i "araiosis": rarefacció) introduït per Hachinski l'any 1986¹ per descriure les àrees hipodenses en la TC o més actualment, les lesions hiperintenses en la RM (en seqüències potenciades en T2, DP i últimament en FLAIR), situades en les regions periventriculars o en la substància blanca subcortical. Aquest terme resulta més general i inclouria lesions de substància blanca clínicament silencioses o acompanyades, en més o menys grau, d'un deteriorament cognitiu. Poden ser puntiformes o més grans, focals o difuses i amb l'aplicació del terme, Hachinski només dóna nom a unes imatges anòmales relativament freqüents, sense entrar en cap correlació clínic o patològica.

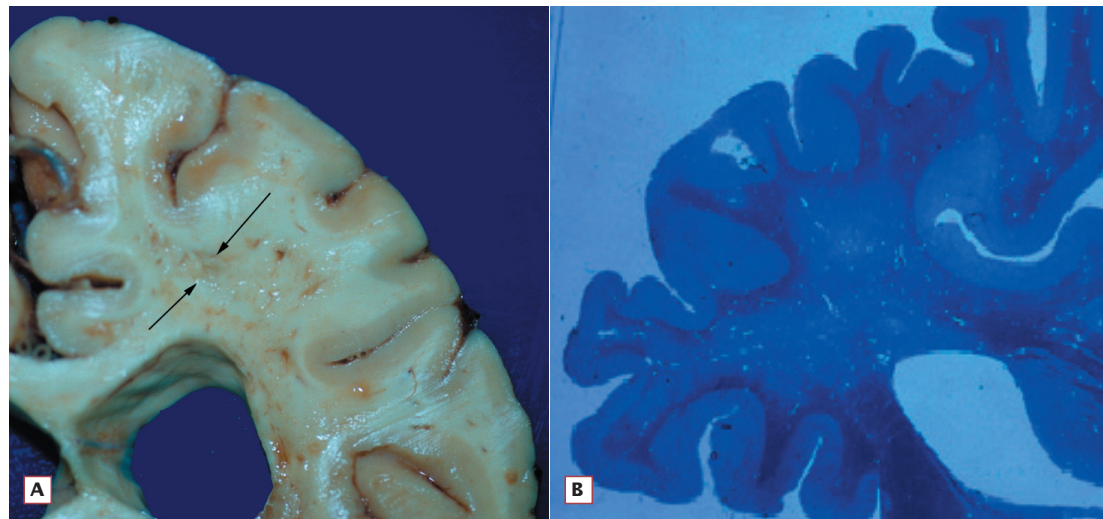
La leucoaraiosi doncs, es tracta d'un terme descriptiu usat a partir de les tècniques de neuroimatge que resulta inespecífic, ja que pot associar-se a diverses situacions clíniques i patològiques. A més, malgrat els nombrosos avenços que s'han produït en l'epidemiologia, la fisiopatologia, la correla-

ció anatomo-patològica i el pronòstic, encara avui resulten, en molts casos, de dubtós significat clínic.

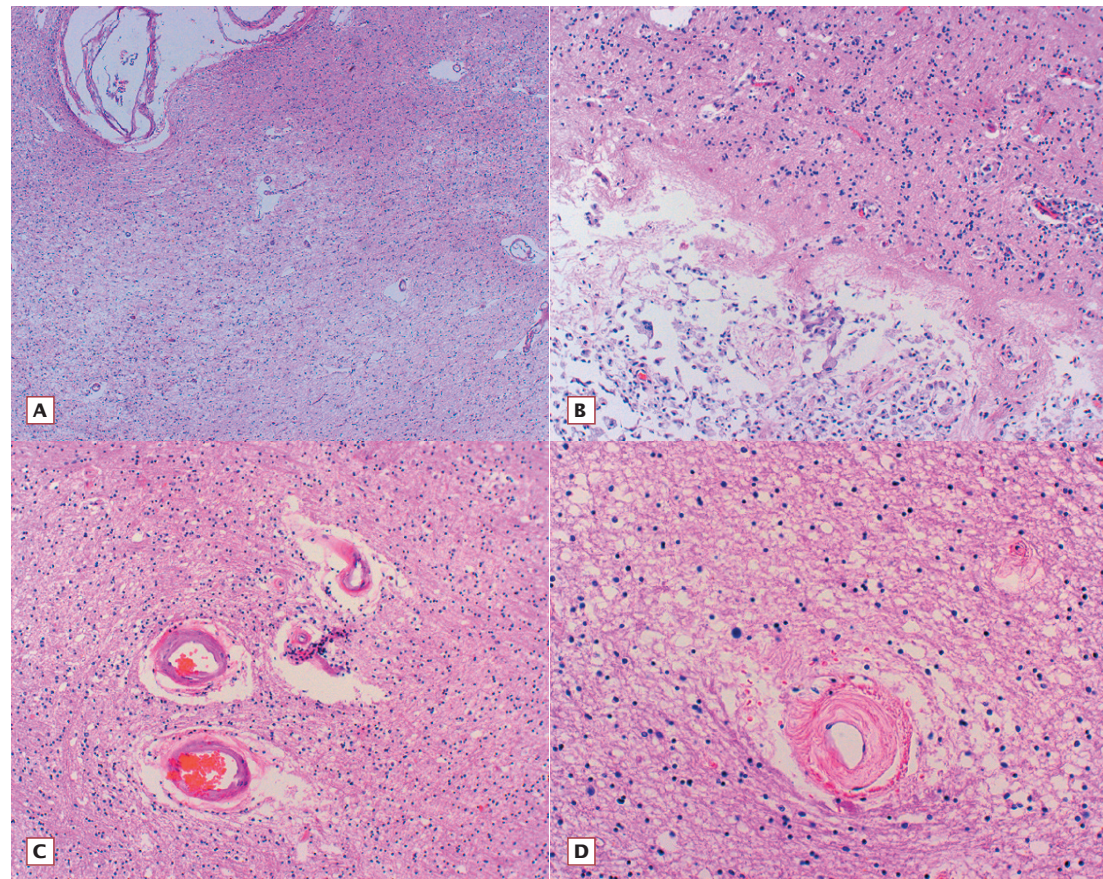
1.3.2. Canvis histològics

L'estudi anatomo-patològic d'aquestes lesions mostra canvis morfològics variables però, principalment, en l'estudi macroscòpic s'evidencien àrees de rarefacció i decoloració de la substància blanca, la qual adquireix un aspecte marró o gris (Fig. 2A). Quan s'utilitzen tincions específiques per mielina, s'observen en forma de zones de pal·lidesa (Fig. 2B). L'estudi microscòpic mostra graus variables de desmielinització, pèrdua axonal i d'oligodendròglia, sense cavitació o evidència de lesió per infart, així com gliosi reactiva i edema²⁻⁵ (Fig. 3A i 3B). Acompanyant aquestes troballes estructurals de la substància blanca, s'observen canvis degeneratius a la paret de les arterioles petites (de 15-20 µm. de calibre), en forma de fibroialinosi i zones de necrosi fibrinoide (Fig. 3C i 3D) amb escassetesa de components cel·lulars i lípids⁶, composició diferent a la que es troba en l'estudi histològic de l'ateromatosis extracranial, fet que podria indicar un mecanisme patogènic diferent. La necrosi fibrinoide és una microangiopatia focal o segmentària que resulta d'una hipertensió extrema sobre les arterioles cerebrals, donant lloc a estenosis, dilatacions segmentàries i necrosi del vas⁷.

També, en d'altres vasculopaties poden observar-se canvis histopatològics similars als descrits, com per exemple en l'Angiopatia Amiloide Cerebral i en el CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy). Així, canvis d'Angiopatia Amiloide, angiopatia caracteritzada pels dipòsits d'amiloide en la capa mitjana i adventícia de les artèries de petit i mitjà calibre de l'escorça cerebral i leptomeninges, han estat observats en pacients amb malaltia d'Alzheimer amb extensa leucoaraiosi⁸. En el CADASIL, una forma familiar de leucoencefalopatia arterioscleròtica subcortical d'individus joves, sense factors de risc vascular i atribuïda a una lesió en el cromosoma 19q12⁹⁻¹⁰, s'han observat dipòsits densos i eosinòfils en la capa mitjana dels vasos petits donant lloc a una estretor de la llum vascular. El mecanisme pel qual aquests canvis comporten la leucoaraiosi és, ara per ara, desconegut.



▲ Fig. 2*: (A): rarefacció i decoloració de la substància blanca, i (B) pal·lidesa en grau variable.



▲ Fig. 3*: (A,B): desmielinització, pèrdua axonal i d'oligodendroglià, gliosi reactiva. (C,D): degeneració de la paret en forma de fibrohialinosi i necrosi fibrinoide, visibles per l'engruiximent de la capa mitjana vascular junt amb dipòsits subintimals de material hialí.

*adaptat de: School of Medicine UCSF (University of California, San Francisco). USA. (última actualització juy, 2007). Neuropathology. <http://medschool.ucsf.edu/irocket/resources/lm/>

■ 1.4. Etiopatogènia de les lesions de substància blanca cerebral

L'etiopatogènia de les LSB no està encara avui completament coneguda i desperta molts interrogants, tant pel que respecta a la relació amb l'envelliment normal del cervell, com sobre la seva possible implicació en el desenvolupament de les malalties neurodegeneratives¹¹. Un gran problema és que no es disposa d'un model animal. La leucoaraiosi és una malaltia que només afecta a l'espècie humana, amb la conseqüent limitació ètica que aquest fet comporta a l'hora de realitzar estudis experimentals. De tota manera, i gràcies a les dades epidemiològiques, clíniques i neuropatològiques, la hipòtesi etiopatogènica més probable i majoritàriament acceptada, és la que les atribueix a l'existència d'un mecanisme vascular. Per poder comprendre els possibles mecanismes implicats en la producció de les LSB és important conèixer les peculiaritats de la vascularització de la substància blanca cerebral que la fan més susceptible a la lesió si existeix un context patològic d'origen vascular.

La substància blanca dels hemisferis cerebrals està nodrida per les artèries penetrants medul·lars que neixen en angle recte de les artèries corticals pials. Aquestes artèries medul·lars són de gran longitud (entre 20 i 50 mm.), travessen el còrtex en sentit perpendicular i s'introdueixen en la profunditat del cervell seguint el curs de les fibres mielíniques. En el seu recorregut no reben ni emeten col·laterals, arribant al seu destí, a prop dels ventricles, on perfundeixen un cilindre de substància blanca. Es tracta doncs de vasos terminals. En el seu origen aquests vasos tenen un diàmetre aproximat de 100 a 200 µm., calibre que no es veu modificat en el seu trajecte. A més, la regió de la substància blanca adjacent a la paret ventricular està vascularitzada per arterioles ventriculòfugues que provenen de les artèries subependimàries. Aquestes es dirigeixen cap a la perifèria en sentit contrari a les arterioles medul·lars, a trobar-se amb elles, encara que no es produeix l'anastomosi. Aquest patró de vascularització suggereix que la substància blanca, especialment la que se situa propera als ventricles laterals, és una regió vascular limítrofe, especialment susceptible a la lesió isquèmica com a resultat d'una disminució sistèmica o regional del flux cerebral¹². Existeix una banda de substància blanca cerebral de pocs mil·límetres (entre 3 i 4 mm. de gruix) localitzada

per sota de l'escorça cerebral que conté les anomenades fibres U, la qual rep la irrigació tant de les arterioles medul·lars com dels vasos més curts que arriben del còrtex cerebral. Aquesta vascularització doble explicaria el perquè les fibres U es troben respectades en els casos de leucopatia subcortical de probable origen isquèmic⁸.

En un darrer treball, Fernando i cols.¹³, en un estudi histopatològic cerebral en que utilitzen marcadors moleculars específics per la hipòxia, demostren que, aquesta, juga un paper molt important en la patogènia de les LSB. Multitud de mecanismes es poden implicar en un context d'hipòxia-isquèmia i/o insuficiència en l'aport de nutrients al cervell. Per una banda, sembla que la leucoaraiosi es relaciona amb una reducció de la perfusió en la substància blanca cerebral¹⁴, en especial a nivell periventricular¹⁵. Alguns autors defensen que el mecanisme etiopatogènic implicat no es trobaria en una hipoperfusió constant, si no més aviat, en els canvis intermitents del flux vascular cerebral, els quals provocarien episodis repetits d'isquèmia. A aquest procés se l'ha anomenat "infart incomplet"¹⁶. Per altra banda, extenses àrees de leucoaraiosi poden observar-se sense evidència loco-regional de patologia isquèmica. Per això, altres autors suggereixen que un dels mecanismes implicats sigui la disfunció de la barrera hemato-encefàlica, amb un augment de la permeabilitat durant episodis d'hipertensió o en relació amb un trastorn del retorn venós. D'aquí resultaria un edema vasogènic amb pas de proteïnes sèriques o molècules, algunes de les quals serien tòxiques pel parènquima cerebral^{17,18}. També, altres treballs han defensat que trastorns en la circulació del líquid cefaloraquídi (LCR), com els que succeeixen en la hidrocefàlia a pressió normal o de l'adult, podrien influir en la presència de les LSB⁸. A més a més, no s'ha d'oblidar el paper de l'envelliment "per se", el qual condiciona canvis estructurals tant en les artèries de gran calibre (aterosclerosi) com en les arterioles de petit diàmetre (arteriolarosclerosi), provocant una degeneració de la paret del vas en forma de fibrohialinosi i necrosi fibrinoide, processos que es troben en l'anàlisi histopatològic dels cervells amb leucoaraiosi¹⁹. Tanmateix, les alteracions en l'hemodinàmica cerebral que es produeixen en edats avançades^{20,21} podrien condicionar trastorns en el flux arterial cerebral repercutint en la perfusió de la substància blanca i, com a conseqüència, provocar dany estructural. A tot això cal afegir l'elevada freqüència de lesions de substància blanca en paci-

ents amb factors de risc vascular, fet que ve a recolzar l'origen isquèmic d'aquestes lesions²².

Sembla clar que la leucoaraiosi s'associa amb una hipòxia o isquèmia tissular persistent. Ara bé, poder esbrinar exactament quin o quins factors l'inicien, quan i com es produeix i de quina manera s'afecta la substància blanca, són qüestions encara pendents de resoldre, sent molt possible que els mecanismes implicats tinguin caràcter multifactorial. En qualsevol cas, les LSB tradueixen fenòmens que es relacionen amb una arteriosclerosi dels vasos perforants de la substància blanca cerebral i, aquest fet, junt amb algun possible component hemodinàmic afavoridor de la hipòxia, semblen jugar un dels papers més importants.

En els següents apartats ens detindrem en aquests dos factors patogènics: l'arteriosclerosi i les alteracions del flux sanguini cerebral, mecanismes que, per altra banda, es troben estretament relacionats entre ells.

1.4.1. Arteriosclerosi i lesions de substància blanca

Els estudis necròpsics han demostrat que la existència de LSB s'associa a la presència de canvis degeneratius en les arterioles cerebrals suggerint que l'arteriosclerosi en els vasos penetrants del cervell és el principal factor en la patogènia de les LSB. L'arteriolarosclerosi (micro-ateromatosis, hialinosi i necrosi fibrinoide de paret vascular) causaria obstrucció i disfunció endotelial dels petits vasos cerebrals resultant en dany isquèmic^{4,6,8,23,24}.

En aquest sentit s'han practicat nombrosos estudis transversals que relacionen mesures indirectes d'arteriosclerosi, com és el gruix de les capes intimal i mitjana carotídiades, amb la presència de LSB en la població general²⁵⁻²⁷. En un treball longitudinal recent, Pico F. i cols.²⁸ mostren l'associació existent entre la presència de LSB cerebral en grau sever amb l'existència prèvia de plaques carotídiades (quatre anys abans, valorades mitjançant ecografia), independentment de l'edat i de la coexistència d'un factor de risc com és la hipertensió. També, De Leeuw i cols.²⁹, han trobat una associació longitudinal entre la presència d'aterosclerosi aòrtica en edats mitjanes de la vida amb el desenvolupament de LSB vint anys més tard. En aquest estudi s'ha observat que el risc de presentar LSB augmen-

ta de forma lineal en funció de la gravetat de l'aterosclerosi aòrtica mesurada mitjançant radiologia convencional dos dècades abans. Aquests treballs són interessants ja que per una banda evidencien l'existència d'un context patològic comú: l'arteriosclerosi, responsable de la leucoaraiosi en edats avançades, i per altre, que aquest procés patològic pot iniciar-se aviat, en edats mitjanes de la vida. La presència d'aterosclerosi en vasos de major diàmetre precediria en el temps a les lesions en vasos de menor calibre. Així, s'ha objectivat una relació inversa entre els índexs d'elasticitat de les artèries de gran i mitjà calibre, determinats a partir de l'ona de pols de l'artèria radial, amb les LSB en individus d'edat avançada³⁰. La disminució de l'índex d'elasticitat de les artèries petites s'associa amb la rigidesa de les artèries de major calibre (per exemple, l'aorta), de manera que la mesura de pols radial pot considerar-se com un marcador del grau d'arteriosclerosi³¹.

Davant d'aquests resultats, sembla evidenciar-se que, l'existència de LSB es troba directament relacionada, no només amb el fenomen arterioscleròtic dels petits vasos en sí, si no que també, amb la gravetat de la malaltia arterioscleròtica a nivell sistèmic.

1.4.2. Flux sanguini cerebral, reactivitat cerebrovascular i lesions de substància blanca.

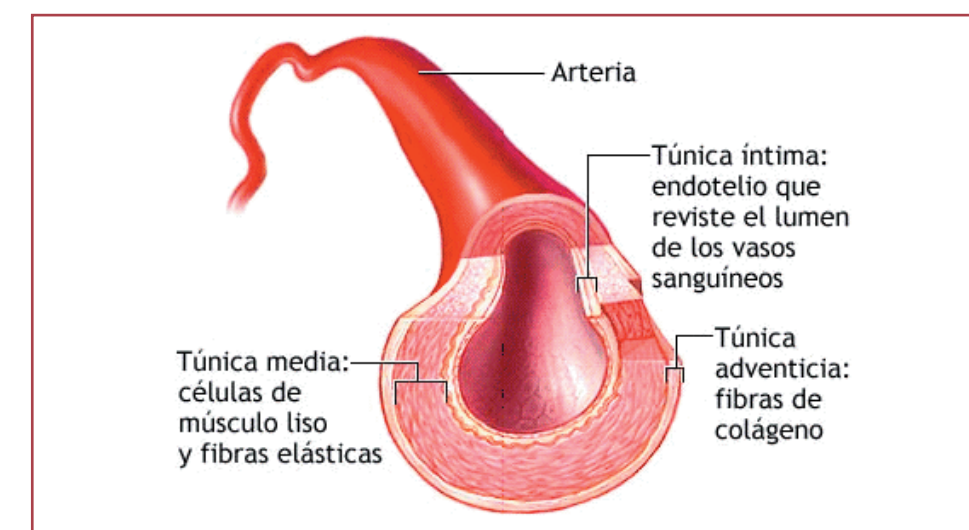
El cervell és un òrgan de gran activitat metabòlica i malgrat representar només el 2% del pes corporal total, consumeix el 20% de l'oxigen sanguini, rebent aproximadament el 15% de la despesa cardíaca.

En condicions normals, el flux sanguini cerebral (FSC) és de 50-60 ml/100 g/min.³² i es determina a partir del següent quocient:

$$\text{FSC} = \text{pressió de perfusió cerebral} / \text{resistències vasculars cerebrals.}$$

La pressió de perfusió cerebral (PPC) representa la diferència entre la pressió de l'artèria quan entra a la circulació cerebral i la pressió venosa de retorn. En condicions normals, la pressió venosa de retorn és mínima i, per tant, la PPC es similar a la pressió arterial sistèmica. D'aquesta manera, amb una PPC normal, els canvis en el FSC son deguts als canvis en les

resistències vasculars cerebrals (RVC) que dependran del tipus d'artèries cerebrals. Els vasos cerebrals principals, com ara les artèries cerebrals mitjanes (ACM), són artèries de mitjà calibre amb un predomini de cèl·lules musculars llises en la seva túnica mitjana, per la qual cosa es denominen artèries musculars (Fig.4). La capa mitjana d'aquestes artèries està formada per làmines de cèl·lules musculars llises en forma d'espiral, unides unes amb les altres. Fisiològicament sembla que la seva funció és controlar la llum del vas i així regular el flux sanguini. Altres exemples d'aquest tipus d'artèries serien les artèries coronaries, l'artèria poplítea i l'artèria femoral.



▲ Fig. 4*: secció transversal d'una artèria muscular.

*adaptat de: Medline Plus. Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU (última actualització juli, 2007). <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/bloodheartandcirculation.html>

Així, encara que existeixen altres mecanismes que regulen el FSC (sistema nerviós simpàtic i el sistema renina-angiotensina), el més important és el de l'autoregulació, el qual es basa en els canvis de les RVC i pel qual els vasos sanguinis cerebrals es dilaten en resposta a una caiguda de la pressió arterial i es contrauen quan es produeix un increment en la mateixa. D'aquesta manera, s'assegura que el FSC es mantingui constant, malgrat que es produeixin amplies fluctuacions de la tensió arterial (TA), (entre 50 i 160 mmHg: límits inferior i superior, respectivament). Les conseqüències fisiopatològiques de l'arteriosclerosi en les artèries cerebrals (artèries musculars de calibre mitjà), són una disminució de l'adaptabilitat vascular, amb la conseqüent pèrdua de capacitat vasodilatadora en front de les necessitats d'oxigen, la qual cosa pot determinar una reducció de la reserva

vascular cerebral, similar a la que s'observa en la circulació coronària dels hipertensos. En efecte, una de les repercussions precoces i asimptomàtiques de la hipertensió arterial (HTA) sobre el cor és la reducció de la reserva coronària, sense lesions estenosants en els vasos coronaris, fet que s'atribueix a la microangiopatia coronària lligada al remodelat vascular d'aquests vasos i a la hipertròfia ventricular esquerra³³. És molt probable que en la circulació cerebral es produeixi un fenomen de remodelat vascular de similars característiques, que comporti una reducció de la reserva hemodinàmica cerebral³⁴. Així doncs, la reserva vascular cerebral o reactivitat cerebrovascular ve definida com la capacitat de la circulació cerebral per poder augmentar el volum de flux sanguini cerebral davant de determinats estímuls, gràcies a la dilatació arteriolar, i depèn tant de l'estat de la circulació col·lateral com de la microcirculació.

La relació entre els canvis de la hemodinàmica cerebral i la presència de LSB ha estat avaluada en diferents estudis. Alguns treballs relacionen directament l'existència de LSB amb una disminució del flux sanguini i la reducció de la reactivitat cerebrovascular després d'administrar acetazolamida o CO₂³⁵⁻³⁸. Tzourio i cols.³⁹ han objectivat que els individus amb major severitat de LSB mostren una velocitat del flux sanguini cerebral menor, mesurada a partir de l'estudi doppler transcranial, així com un augment de l'índex de pulsatilitat (estimació del to vascular distal). Altres, com Patankar i cols.⁴⁰ relacionen les LSB amb la hipoperfusió cerebral secundària a l'existència de patologia ateromatosa extracranial, i Sugimori i cols.⁴¹ amb la disminució de la reactivitat cerebrovascular que es produeix en pacients hipertensos mal controlats de llarga evolució. Aquests malalts tindrien un major risc d'infart cerebral per un mecanisme hemodinàmic en aquelles circumstàncies en les que existeixi un estímul vasodilatador, com podrien ser les hipotensions nocturnes o un tractament antihipertensiu excessiu. No obstant, s'ha de destacar que la majoria d'aquests estudis són de disseny transversal, per tant, l'associació entre el flux sanguini cerebral, o la reactivitat cerebrovascular, i la gènesi de les LSB continua sent especulativa.

■ 1.5. Factors de risc vascular i lesions de substància blanca cerebral

Cap als anys cinquanta i davant de l'augment d'incidència de les malalties cardiovasculars, especialment en els països desenvolupats, es van iniciar una sèrie d'estudis epidemiològics de gran abast on es va quantificar el paper real que jugaven els factors de risc en la presència de la malaltia cardiovascular. D'entre aquests grans estudis, cal destacar *l'Estudi Framingham*⁴² i el *Seven Countries Study*⁴³. Gràcies a aquests treballs es coneixen avui en dia els anomenats factors de risc vascular que venen definits com: aquells hàbits de vida i aquelles característiques personals que es relacionen, de manera independent, amb la probabilitat de desenvolupar la malaltia cardiovascular. Existeixen dos tipus de factors de risc: uns no modificables, entre els quals es trobarien el sexe, l'edat i la història familiar; i d'altres potencialment modificables, que poden ser previnguts o controlats, bé sigui amb tractament mèdic o modificant els hàbits higiènics-dietètics, com ara la hipertensió arterial, la diabetis, la dislipèmia, l'hàbit tabàquic, etc.

En la majoria d'estudis on s'avaluen les lesions de substància blanca, s'ha trobat una estreta relació epidemiològica entre les LSB i els factors de risc vascular, dels quals els més importants i pràcticament sempre presents, són l'edat i la hipertensió. De fet, la HTA va ser el factor de risc més freqüent en els casos de malaltia de Binswanger comprovats anatomo-patològicament¹¹. Per contra, la relació amb d'altres factors de risc clàssics o convencionals ha donat resultats controvertits. Hi ha estudis que han associat les LSB amb la diabetis⁴⁴⁻⁴⁷, amb el tabaquisme^{26,49,50}, o amb la hipercolesterolèmia⁵⁰, però altres treballs no han trobat relació^{51,52}. Per últim, sembla que el paper de l'hàbit enòlic i l'obesitat és escàs. Si bé la ingesta de grans quantitats d'alcohol sembla constituir un factor de risc a l'hora de patir un accident vasculocerebral, els estudis poblacionals practicats no han trobat l'associació entre l'hàbit enòlic i la presència de LSB^{53,54}, així com tampoc amb índexs elevats de massa corporal⁵⁰. Per altra banda, no s'ha d'oblidar l'efecte potenciador que altres factors de risc, anomenats no convencionals, alguns de coneixement recent (factors hemostàsics, el sistema fibrinolític, la hiperhomocisteïnèmia, la lipoproteïna A, l'estat inflamatori, el nivell oxidatiu de l'organisme, etc.), poden tenir

en el desenvolupament de l'arteriosclerosi i en l'aparició de la malaltia cardiovascular i/o cerebrovascular⁵⁵. Aquest fet ha condicionat la publicació d'altres treballs que busquen les possibles relacions d'aquests factors amb la presència de lesions de substància blanca cerebral.

D'entre els diferents factors de risc vascular convencionals que s'han implicat amb la presència de les lesions de substància blanca, repassarem el paper de l'edat i la hipertensió arterial, per tractar-se dels més importants. Posteriorment, esmentarem altres factors de risc no convencionals, alguns dels quals també s'han associat a les LSB, com la inflamació, l'oxidació, etc.

1.5.1. Factors de risc vascular convencionals

1.5.1.1. Edat i sexe

Els estudis poblacionals efectuats fins ara suggereixen que les LSB apareixen aviat i que la prevalença augmenta amb l'edat. Davant dels resultats d'aquest treballs, es pot afirmar que en edats avançades, la majoria d'individus presentarà lesions de substància blanca, bé siguin puntiformes i aïllades o confluents i més grosses.

Per mencionar només alguns, en l'estudi CAMERA⁵⁶ (Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis), la prevalença de qualsevol LBS en el grup control de no-migranyosos, passa del 42% en persones de 30 a 40 anys, al 70%, en persones de 50 a 65 anys d'edat. En l'estudi ARIC⁴⁹ (Atherosclerotic Risk in Communities), la prevalença de qualsevol lesió de substància blanca augmenta des d'un 88% en individus de 55 anys, al 92% en individus de 65 anys. Per últim, en el Rotterdam Scan Study⁵⁷ (RSS) efectuat sobre una població d'individus de 60 a 90 anys, el 95% de participants tenen alguna LSB. Per contra i també en base als estudis practicats, no sembla tant clar el paper que pot jugar el sexe en la presència de LSB. En el RSS⁵⁷, la carrega de LSB és major pel sexe femení, mentre que, en l'estudi ARIC⁴⁹ és superior pels homes. En qualsevol cas, en ambdós treballs les diferències de sexe desapareixen quan els valors s'ajusten amb l'edat.

1.5.1.2. Hipertensió arterial

La hipertensió arterial es troba directament relacionada en el desenvolupament de l'arteriosclerosi, constituint un dels principals factors predisponents. La hiperplàsia de la musculatura llisa vascular, estimulada per l'increment de la tensió de la paret i les lesions induïdes en les cèl·lules endotelials són els dos principals mecanismes proposats per explicar com la hipertensió arterial és capaç de provocar l'aterogènesi. Tot i que no es coneixen amb exactitud els mecanismes implicats, s'ha comprovat que la incidència d'arteriosclerosi en els vasos arterials dels pacients hipertensos és més elevada que l'observada en el normotensos de la mateixa edat i sexe.

Estudis recents semblen indicar que la HTA i l'arteriosclerosi comparteixen un via patogènica comú: la disfunció endotelial^{58,59}. Aquesta condició condició un defecte de producció d'òxid nítric o un excés de degradació donant com a resultat un dèficit de la capacitat vasodilatadora. A més, la disfunció endotelial ha estat suggerida, en un estudi prospectiu recent en el qual s'avalua la progressió de LSB, com un dels probables mecanismes patogènics implicats⁶⁰. En l'arteriosclerosi, un dels primers passos per formar la placa d'ateroma és l'alteració funcional de l'endoteli⁶¹, caracteritzada per l'augment de producció de substàncies vasoconstrictores (endotelina, prostaglandines vasoconstrictores) respecte a les vasodilatadores (òxid nítric, prostaciclina, etc.), sense canvis morfològics en el vas en les primeres fases. Aquesta disfunció estaria causada pel fregament del torrent circulatori i es localitza en les zones vasculars de major turbulència del flux sanguini, principalment en les bifurcacions arterials. La HTA potenciarà aquest efecte de fregament o cisallament sobre la paret del vas. Posteriorment a la disfunció endotelial i probablement, com a conseqüència d'aquesta, es produeix una major adhesió i agregació plaquetària, una infiltració monocitària, i un cúmul intra i extracel·lular de lípids en la paret lesionada. Aquests processos ocasionen una proliferació de cèl·lules musculars llises i una necrosi cel·lular amb dipòsits de calç que finalment determina la formació de la placa d'ateroma.

Tal com ja hem comentat, una de les conseqüències fisiopatològiques de l'arteriosclerosi en les artèries cerebrals, a part de l'ateromatosis, és la possible reducció de la reserva vascular cerebral. Així, en el pacient hi-

per tens, el valor absolut del FSC és el mateix que en el normotens, doncs la corba d'autoregulació cerebral està desplaçada cap la dreta, tant pel que respecta al límit inferior com al superior. D'aquesta manera, encara que es soporten xifres de pressió més elevades, disminueix la tolerància a la hipotensió, ja que aquesta serà capaç de determinar hipòxia tisular, al perdre's la capacitat vasodilatadora i provocar, com a resultat final, una disminució de la pressió de perfusió cerebral. Les LSB representen fenòmens d'isquèmia relacionats, tant amb una arteriosclerosi dels vasos perforants de la substància blanca cerebral com amb un possible component hemodinàmic afavoridor de la hipòxia, ocasionat per la pèrdua de l'autoregulació del flux cerebral. En ambdues circumstàncies, la HTA seria un dels factors implicats més importants.

Nombrosos estudis relacionen els nivells de TA amb la presència de LSB, tant de disseny transversal^{11,50,62,63} com longitudinal⁶⁴⁻⁶⁷. Els valors de TA⁶², la variabilitat de xifres tensionals en les edats mitjanes de la vida⁶⁸, així com l'augment progressiu de les xifres de TAS amb l'edat⁶⁹, han mostrat que tenen influència sobre la presència de LSB incrementant, aproximadament el doble, el risc de patir-les, si es compara amb la població no hipertensa. Moltes circumstàncies poden moderar l'efecte de la hipertensió arterial sobre l'existència de LSB, incloent-hi la durada, un control acurat de les xifres de pressió arterial o la influència del tractament antihipertensiu^{62,66,70}. També, últimament s'ha demostrat que certs factors genètics poden estar implicats, com ara els pacients portadors de Apo E ε4 al·lel⁷¹, els quals tindrien més predisposició a mostrar lesió de substància blanca cerebral, especialment si són hipertensos.

Per últim, els estudis que valoren l'associació dels factors de risc amb la progressió de LSB també mostren la relació existent amb la HTA. Així en l'estudi d'un subgrup d'individus de l'Amsterdam Study⁷², les xifres de TAD es relacionen amb la progressió de LBS durant un període de tres anys. Els resultats més recents dels estudis longitudinals: Austrian Stroke Prevention Study (ASPS)⁶⁴, Cardiovascular Health Study (CHS)⁶⁵ i el Leukoaraiosis and Disability in the Elderly (LADIS)⁷³, també han demostrat l'estreta relació que existeix entre la HTA i la progressió de les LSB.

1.5.2. Factors de risc vascular no convencionals

1.5.2.1. Factors hemostàtics

Els nivells elevats de fibrinogen s'han associat amb el risc de desenvolupar malaltia cardiovascular i cerebrovascular⁷⁴, però els resultats dels estudis que avaluen la relació entre els factors hemostàtics i la presència de LSB ha estat controvertida.

Alguns autors han trobat que hi ha relació entre la hiperfibrinogenèmia i la hiperviscositat en pacients amb LSB diagnosticats de malaltia de Binswanger^{75,76}. Breteler NMB i cols.⁵⁰ han trobat una associació positiva entre el fibrinogen i l'activitat del factor VII amb la presència de lesions de substància blanca visualitzades en la RM cerebral però, per contra, en altres estudis poblacionals, amb un gran nombre d'individus, com l'estudi ARIC⁴⁹ no han evidenciat aquesta associació. En treballs posteriors, de disseny longitudinal, tampoc s'ha pogut evidenciar relació entre els valors basals de fibrinogen i el factor de von Willebrand amb les lesions de substància blanca⁷⁷, així com tampoc amb altres factors d'activació hemostàtica o pro-trombòtics⁶⁰.

1.5.2.2. Inflamació

Són molts els treballs, tant de caràcter experimental amb models animals, com en l'àmbit de recerca clínica, que demostren el paper cabdal que té la inflamació en la patogènesi de l'arteriosclerosi^{78,79}. L'estat inflamatori sembla estar directament implicat en el desenvolupament i en les conseqüències de l'arteriosclerosi, constituint un factor de risc en l'infart de miocardi, l'ictus i la malaltia arterial perifèrica⁷⁸. Els valors de proteïna C reactiva (PCR) en sèrum, com a marcador biològic de l'estat inflamatori, es troben aixecats en els pacients que acaben de patir un accident vascular cerebral (AVC), i han estat directament relacionats amb el risc de desenvolupar patologia cerebrovascular, cardiovascular o arterial perifèrica⁸⁰⁻⁸⁵. Així, en l'estudi de Framingham, Rost NS. i cols.⁸³ es demostren que, amb independència d'altres factors predisposants, les concentracions elevades de PCR en plasma augmenten significativament el risc d'ictus i d'accident isquèmic transitori cerebral.

Davant de l'evidència que el procés inflamatori es troba involucrat en la fisiopatologia i en les conseqüències clíniques que es deriven de l'arteriosclerosi, darrerament han aparegut treballs que han estudiat les possibles associacions i conseqüències que aquest procés pot exercir sobre els petits vasos cerebrals, obtenint-se resultats contradictoris.

Així van Dijk i cols.⁸⁶, en l'estudi longitudinal RSS, mostren una relació positiva entre la inflamació, mesurada de forma basal a partir dels valors de proteïna C reactiva, amb la severitat i progressió de les LSB, independentment d'altres factors de risc vascular i de la severitat d'aterosclerosi carotídia. En aquest mateix estudi també troben una associació positiva entre les xifres de proteïna C reactiva i una major prevalença d'infarts llacunars silencis. Els autors suggereixen que la PCR i el procés inflamatori que l'acompanya, són factors patogènics directament implicats en el desenvolupament de les lesions de substància blanca basant-se en quatre hipòtesis. *En primer lloc*, malgrat que no s'han trobat cèl·lules inflamatòries en les parets dels vasos cerebrals amb arteriolosclerosi, l'activitat inflamatòria endotelial sembla tenir un important rol en la malaltia vascular, tant dels grans com dels petits vasos cerebrals^{6,87}. Així s'han trobat marcadors d'inflamació endotelial en els individus amb LSB i infarts llacunars⁸⁸ i per altra banda, la PCR, per ella mateixa, es troba implicada en el procés d'activació endotelial⁸⁹, mecanisme patogènic determinant en el procés arterioscleròtic. *En segon lloc*, la inflamació pot aparèixer com a resposta davant d'un dany tissular isquèmic, com succeeix després d'un infart cerebral. D'aquesta manera un estat d'hipoperfusió crònica cerebral podria produir un estat inflamatori "crònic" que ocasionaria una major susceptibilitat a la isquèmia per part dels oligodendròcits i de les neurones^{90,91}. En tercer lloc, la PCR es relaciona amb l'aterosclerosi en grans vasos^{78,92}. Així, l'aterosclerosi carotídia s'ha relacionat amb les LSB, tant per l'efecte secundari d'una reducció del flux cerebral com per l'alliberament de mediadors inflamatoris i radicals lliures que afectarien l'endoteli microvascular^{93,94}. Per altra, l'aterosclerosi carotídia s'associa amb una exposició perllongada als factors de risc vascular, exposició que succeeix al mateix temps i de forma idèntica sobre els vasos de petit calibre. És fàcil comprendre que el possible efecte modificador que els factors de risc causen sobre els vasos de gran calibre hauria de ser el mateix que en els vasos de petit calibre. De tota manera, quan la PCR s'ajusta amb l'ate-

rosclerosi carotídia i amb els factors de risc vascular, l'associació existent entre l'estat inflamatori, severitat i progressió de les LSB no varia, fet que indicaria la coexistència d'un mecanisme patogènic diferent. Per últim, en quart lloc, la inflamació té una forta relació amb la malaltia d'Alzheimer, representant un paper important en la seva patogènesi^{95,96}. En la malaltia d'Alzheimer, les LSB i els infarts llacunars són lesions freqüents⁹⁷. No és impensable que el context inflamatori que acompanya la malaltia d'Alzheimer també influeixi en el desenvolupament de les LSB i dels infarts llacunars que aquest malalt presenten.

Per contra, Schmidt R. i cols.⁹⁸ en l'estudi longitudinal ASPS, darrerament han publicat resultats diferents. En aquest treball, els autors troben diferències en l'efecte que la PCR pot exercir sobre els diferents llits vasculars. Així, els valors de PCR elevats s'associen amb major severitat i progressió de malaltia aterosclerosa carotídia, independentment dels factors de risc vascular, mentre que no existeix cap relació amb el volum de LSB ni amb el nombre d'infarts llacunars. Molt probablement les diferències entre ambdós treballs venen donades per les diferents característiques de les mostres, així com per la diferent metodologia utilitzada a l'hora d'avaluar les lesions de substància blanca.

1.5.2.3. Oxidació

El procés oxidatiu de l'organisme sembla intervenir en la patogènia de l'arteriosclerosi mitjançant dos efectes: 1) l'oxidació de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) i la disminució de l'òxid nítric⁹⁹ i 2) l'oxidació de les LDL i conseqüent formació d'anticossos anti-LDL oxidada, amb un possible efecte modulador sobre l'aterogènesi¹⁰⁰.

Per una banda, la LDL oxidada indueix diversos processos aterotrombòtics, com ara la transcripció dels gens pro-aterogènics, la producció de metaloproteïnasas, la promoció de l'apoptosi de les cèl·lules musculars llises de la paret vascular i la inducció d'antagonistes sobre la producció d'òxid nítric per part de les cèl·lules endotelials¹⁰¹. La reducció d'òxid nítric en la paret del vas afavoreix la inflamació, l'activitat plaquetària i la vasoconstricció, mecanismes que apareixen en la malaltia arteriosclerosa. Per altra, els anticossos anti-LDL oxidada s'han trobat en l'estudi de

les pròpies lesions ateromatoses¹⁰² utilitzant-se la seva determinació com un marcador de l'estrès oxidatiu. Els nivells sèrics d'anticossos anti-LDL oxidada es troben augmentats en els pacients amb arteriosclerosi coronària¹⁰³, en l'arteriosclerosi carotídia¹⁰⁴ i en la malaltia vascular perifèrica¹⁰⁵, a part d'haver-se demostrat com predictors en la progressió de les plaques arteromatoses carotídiees¹⁰⁶. No obstant, la importància i l'impacte clínic d'aquests anticossos està debatut. Alguns dels estudis observacionals efectuats fins ara no han demostrat nivells significativament elevats d'anticossos anti-LDL oxidada en pacients amb infart agut de miocardi¹⁰⁷ o amb infart cerebral¹⁰⁸. A més, no està establert si el mecanisme immunològic que indueixen és aterogènic o no-aterogènic i per tant, es desconeix el verdader significat d'aquests anticossos, es a dir, si actuen com a inductors o per el contrari, com a protectors del procés ateromatós¹⁰⁹.

Alguns estudis han intentat avaluar la possible influència de l'estat oxidatiu de l'organisme sobre l'afectació de petits vasos cerebrals, valorada mitjançant la presència de LSB. Així, Den Heijer i cols.¹¹⁰ en l'estudi RSS evidencien una associació inversa entre els nivells de carotenoids plasmàtics i les LSB. Els carotenoids són antioxidants i exerceixen un paper protector sobre l'arteriosclerosi a través de la inhibició de l'oxidació de les LDL. D'aquesta manera la reducció del risc arteriosclerós pot associar-se a una reducció del risc de desenvolupar LSB. En aquest mateix sentit, Schmidt R i cols.¹¹¹ també mostren l'associació existent entre els valors baixos de vitamina E (vit E) sèrica, una coneguda antioxidant, amb un increment del risc de presentar LSB. Aquests mateixos autors en l'estudi longitudinal ASPS, han trobat que aquells individus amb un determinat polimorfisme genètic (genotip LL en posició 54) pel gen regulador de l'activitat de la paraxonasa (PON1), mostren més risc de presentar LSB¹¹². La PON1 és un enzim lligat a les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) les quals intervenen en les vies de transport del colesterol i tenen un paper important en l'aterogènesi. La PON1 actuaria com anti-oxidant al reduir l'oxidació de les LDL¹¹³ i disminuir la disfunció endotelial¹¹⁴. L'activitat de la PON1 s'ha relacionat amb la malaltia coronària¹¹⁵, amb l'ateromatosis carotídia¹¹⁶ i també amb la malaltia de petit vas, com la retinopatia diabètica¹¹⁷ i les vasculitis¹¹⁸. Així, darrerament i donat el paper protector que exerceix sobre l'oxidació de les LDL, l'activitat enzimàtica de la PON1 s'ha considerat com un biomarcador del risc de malaltia cardiovascular¹¹⁹.

Els resultats del grup de ASPS suggereixen que un dèficit en l'activitat reguladora de la paraxonasa sobre l'oxidació de les LDL produiria un major estat oxidatiu, i aquest podria influir en l'extensió i progressió de les lesions de substància blanca cerebral.

Malgrat tot, en la població general i en el moment actual, no està demostrat que els suplementes de Vit. E tinguin un paper preventiu en el risc de patir un accident vascular cerebral o de desenvolupar una malaltia cardiovascular¹²⁰.

1.5.2.4. Homocisteïna

Avui per avui, la homocisteïna, un aminoàcid que deriva del metabolisme de la metionina ingerida en la dieta, està considerada com un marcador biològic d'aterogènesi. Diversos estudis han donat suport a la relació existent entre la homocistinèmia i la malaltia arterioscleròtica^{121,122}, així com també a la possible associació amb les LSB.

Vermeer SE. i cols¹²³, en un estudi transversal realitzat sobre una gran mostra d'individus (1077 individus), han observat una relació positiva entre els nivells d'homocisteïna i la presència de lesions de substància blanca cerebral amb independència de la coexistència de factors de risc vascular. La homocisteïna és tòxica per l'endoteli vascular, proposant-se la disfunció endotelial com mecanisme principal pel qual aquesta intervindria en la patogènia de la malaltia arteriosclerosa. Darrerament, Hassan A. i cols.¹²⁴ troben que la homocistinèmia és un factor de risc independent per a la malaltia de petit vas cerebral (incloent-hi llacunes i leucoaraiosis), en particular per les LSB i que, aquest efecte, es produeix a partir de la disfunció endotelial.

1.6. Genètica i lesions de substància blanca cerebral

L'estudi de Framingham¹²⁵ evidencia l'associació positiva entre la història familiar de malaltia cerebrovascular, bé sigui paterna o materna, amb el risc de desenvolupar un AVC, suggerint l'existència de factors genètics en la patogènia de l'ictus. De tota manera, la relació entre la presència de determinats gens i el risc de desenvolupar una malaltia cerebrovascular és, encara avui, controvertida, ja que els estudis epidemiològics i experimentals practicats han mostrat resultats contradictoris¹²⁶.

Ja hem comentat que de tots els factors de risc vascular relacionats amb les LSB, l'edat i la HTA es confirmen, en la majoria d'estudis, com els factors més íntimament relacionats amb el desenvolupament de lesions de substància blanca. Malgrat aquesta estreta relació, alguns estudis han objectivat que els factors de risc vascular expliquen només una part de la incidència i variabilitat de les LSB, suggerint-se l'existència d'altres determinants, probablement genètics, relacionats amb el desenvolupament de les LSB. A més, en l'actualitat es coneix que algunes mutacions genètiques específiques poden causar ictus i associar lesions de substància blanca, algunes tractables, com per exemple, l'anèmia de cèl·lules faciformes i la malaltia de Fabry, i altres sense tractament efectiu, com el CADASIL o el MELAS (mitochondrial myopathy, encapholopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)¹²⁷. De fet, la mutació del gen *Notch3* dona lloc al CADASIL, malaltia en la qual les LSB adquireixen una distribució topogràfica característica de gran importància a l'hora de sospitar el seu diagnòstic.

Carmelli i cols.¹²⁸ mostren, en un estudi realitzat en bessons del sexe masculí (74 monocigots i 71 dicigots), que la susceptibilitat de presentar LSB està en gran part determinada genèticament, amb una heretibilitat global del 71%. En l'estudi de Framingham¹²⁹ s'estima que la heretibilitat de les LSB és similar entre homes i dones a edats avançades (>55 anys) mantenint-se alta malgrat trobar-se prevalences baixes de malaltia cerebrovascular. A partir d'aquests resultats els autors suggereixen que les LSB poden ser considerades com un marcador genètic per a l'envelliment cerebral, independent a la influència de la malaltia vascular.

1.6.1. Polimorfismes genètics i lesions de substància blanca

Diferents estudis han valorat la possible relació entre determinats polimorfismes genètics i la presència de LSB, amb resultats diferents en funció del gen avaluat. Donada la relació existent entre l'ictus, les LSB i la HTA, els gens candidats a estudiar han estat els relacionats amb el sistema renina-angiotensina. De tota manera cal puntualitzar que no es coneix quin és el paper real que els diferents genotips poden exercir en l'aparició i desenvolupament de les LSB. Podria ser conseqüència dels efectes relacionats amb els nivells de TA o, mitjançant altres factors, com l'estimulació de la síntesi del colàgen o la proliferació de fibroblasts en la paret vascular.

En relació amb el gen que codifica l'enzim conversor de l'angiotensina (ECA), alguns autors han objectivat un associació positiva entre el genotip DD amb la presència de LSB¹³⁰, en especial si són hipertensos¹³¹. Però, un treball posterior no ha trobat aquesta associació, mentre que sí l'ha observat en relació amb un polimorfisme del gen que codifica el receptor tipus 1 de l'angiotensina II (Adenina-Citosina; A1166C)¹³². Respecte al gen que codifica l'angiotensinògen (Metionina-Treonina; M235T), Schmidt i cols.^{133,134} en l'estudi ASPs demostren l'associació entre polimorfismes d'aquest gen amb la presència o progressió de les LSB. Verpillat i cols.¹³⁵ han trobat relació entre polimorfisme del gen que codifica l'aldosteronasintetasa (T344C) amb la presència de LSB, un altre de les mutacions relacionades amb el sistema renina-angiotensina, però no evidencien cap associació entre els polimorfismes del gen de la ECA. En resum i davant dels resultats publicats, no sembla existir una clara resposta a la possible associació entre els polimorfismes del sistema R-A amb la presència de LSB.

Altres polimorfismes s'han avaluat en relació amb la presència de les LSB, com els que s'associen al metabolisme lipídic, a l'estat oxidatiu de l'organisme i els nivells d'homocisteïna. Aquesta associació es suposa que es relaciona amb el fet d'una major aterogènesi dels vasos que nodreixen la substància blanca cerebral. A partir d'aquí es reduiria la perfusió cerebral i es promouria l'aparició de les lesions isquèmiques. En aquest aspecte,

Schmidt i cols.¹³⁶ han realitzat un estudi longitudinal valorant la possible associació entre el polimorfisme del gen que codifica l'enzima paraoxonasa (Metionina-Leucina; M54L) amb la presència i progressió de les LSB, obtenint-se resultats positius pel genotip LL, el qual ha resultat ser un predictor de la progressió de les LSB, a l'igual que l'edat i les xifres de TAD. També, Kohara i cols.¹³⁷ han trobat que el genotip TT del polimorfisme del MFHTR (metilinetetrahidrofolat reductasa C677T), gen regulador dels nivells d'homocisteïna, s'associa amb la progressió de les LSB. Per últim, a l'igual que succeeix amb l'ictus, últimament s'ha demostrat que el polimorfisme pel gen que codifica l'ApoE, el genotip Apo E₄ al·lel⁷¹, mostra més predisposició a mostrar lesió de substància blanca cerebral, especialment si es suma la coexistència d'una hipertensió arterial.

1.7. Prevalença de lesions de substància blanca cerebral

Des de la introducció de la Resonància Magnètica cerebral, la detecció de LSB en individus asimptomàtics d'edat avançada és un fet relativament freqüent. Utilitzant el "PubMed database" es troben 7 grans estudis poblacionals en els quals les dades sobre LSB s'han obtingut mitjançant la tècnica de RM (Taula 2). La prevalença de LSB és variable segons el disseny dels treballs. Les principals diferències entre ells són les característiques demogràfiques (influència de l'edat fonamentalment), clíniques (HTA tractada, antecedents de malaltia cardiovascular, ictus previ o clínica de demència) i el volum de les mostres. Per altra banda, els estudis difereixen respecte a l'ús de diferents escales de mesura per a LSB que, de ben segur, han pogut afegir confusió a l'hora d'una estimació real i homogènia de les LSB.

En el RSS⁵⁷ i el CHS⁶³, treballs amb un nombre important d'individus d'edats superiors al 75 anys, s'obtenen les prevalències més altes. Així en el RSS amb un total de 1.077 individus de 60 a 90 anys i el CHS realitzat sobre una mostra de 3.301 individus de 65 a 88 anys, s'obtenen prevalències del 95% i 96%, respectivament. També, en l'estudi ARIC⁶² realitzat sobre 1.920 individus de 55 a 72 anys, la prevalença és del 86%. A diferència de l'estudi Lund¹³⁸ sobre 77 subjectes de 36 a 95 anys en que és del 62%, i en l'estudi HAS (Helsinki Ageing Study)¹³⁹ i el ASPS¹¹¹ sobre mostres de 128 i

355 individus de 56 a 88 anys i 45 a 75 anys respectivament, en els quals les prevalències només arriben al 39% i 45% respectivament. Aquests dos últims treballs es basen en mostres més petites amb exclusió dels individus amb antecedents o clínica neurològica. Per últim, l'estudi Rotterdam (RS)⁵¹ realitzat sobre una mostra de 111 subjectes de 65 a 84 anys, la prevalença de lesions substància blanca és només del 27%, però només s'han avaluat les lesions de grau moderat i sever.

Respecte a la variabilitat geogràfica, Launer LJ. i cols¹⁴⁰. en un treball epidemiològic basat en les dades de l'estudi CASCADE (Cardiovascular Determinants of Dementia), obtingut de 10 països diferents, analitzen les prevalències de LSB a Europa. En aquest treball les majors prevalències es situen en els països europeus més meridionals (França, Itàlia i Espanya) després d'ajustar les característiques demogràfiques i els factors de risc. Els autors conclouen que altres factors determinants o predisposants deuen intervenir en l'aparició de LSB en aquestes latituds, probablement de caràcter genètic, dietètic, medi-ambiental etc.

Taula 2. Prevalències de LSB en estudis poblacionals.

Estudi (Autor)	població	edat (mitja, rang)	prevalença (%)
Rotterdam Study (Breteler i cols. 1994)	111	74 (65-84)	27
Lund Study (Lindgren i cols. 1994)	77	65 (36-95)	62
Helsinki Ageing Study (Ylikoski i cols.1995)	128	72 (56-88)	39
Cardiovascular Health Study (Longstreth i cols. 1996)	3301	75 (65-88)	96
Atherosclerosis Risk in Communities Study (Liao D i cols. 1996)	1920	62 (55-72)	86
Austrian Stroke Prevention (Schmidt R i cols.1996)	355	59 (45-75)	45
Rotterdam Scan Study (de Leeuw i cols. 2001)	1077	72 (60-90)	95

■ 1.8. Significat clínic de les lesions de substància blanca cerebral

Avui dia les lesions de substància blanca no poden ser considerades patologia “benigna”, doncs són molt prevalents en la demència vascular, en la malaltia d’Alzheimer i s’associen amb trastorns neuropsicològics, depressió, AVC i per elles mateixes, en absència d’ictus o d’altra patologia neurològica, quan són de grau sever, es relacionen amb un augment de la morbi-mortalitat^{141,142}.

En els següents apartats ens detindrem en dues de les repercussions clíniques més evidents de les lesions de substància blanca: la relació amb la malaltia cerebrovascular o ictus i la relació amb els trastorns cognitius.

1.8.1. Ictus i lesions de substància blanca

La prevalença de LSB, tant en pacients amb episodis clínics d’ictus com amb infarts llacunars, és alta. Utilitzant el TC com a prova neuroradiològica, les prevalences oscil·len entre el 11% i el 44%^{143,144}. Si s'utilitza la RM, la prevalença de LSB augmenta del 53% en pacients amb episodi d’infart llacunar al 78% en malalts amb infarts frontera, mentre que la prevalença de LSB en malalts amb infarts corticals és similar als pacients amb infarts llacunars¹⁴⁵. Aquesta diferència de percentatges entre l’infart hemodinàmic i l’infart atero-trombòtic i/o trombo-embòlic, recolza la hipotesi fisiopatològica de la hipoperfusió en la genesi de les LSB. Per altra banda, també s’ha demostrat que la prevalença de LSB és alta (45%) pels pacients que pateixen una hematoma intracerebral primari i a més, aquestes són de grau més sever si l’hemorràgia afecta els ganglis de la base¹⁴⁶. Un cop més, es demostra l’estreta relació que hi ha entre les LSB i la patologia isquèmica cerebral, especialment en el context d’una malaltia vascular de petit vas.

S’han practicat nombrosos estudis que intenten avaluar la possible influència de les lesions de substància blanca sobre el desenvolupament d’un AVC, obtenint-se resultats positius. Hi ha treballs, realitzats sobre pacients que han sofert un ictus o bé pateixen demència vascular, que

mostren que el risc de recurrència d’ictus es relaciona amb les LSB^{143,144}. Així, les LSB, per elles mateixes constitueixen un factor predictiu per l’aparició de nous episodis vasculars isquèmics^{147,148}. De forma similar, i en referència a la població general, els estudis longitudinals realitzats fins ara, demostren que la presència i grau de LSB augmenta el risc de desenvolupar un AVC. L’estudi ARIC¹⁴⁹ observa que les persones amb LSB en la RM cerebral tenen un major risc de presentar un ictus que les persones sense LSB (risc relatiu 3,4; interval de confiança del 95% 1,5-7,7), després d’ajustar els valors per l’edat, sexe, TA, diabetis i habit tabàquic. En el RSS¹⁵⁰ es demostra que el risc de desenvolupar ictus augmenta en pacients amb major grau de LSB, especialment si coexisteixen amb infarts llacunars subclínic, independentment d’altres factors predisposants per AVC. Per últim, en l’estudi CHS¹⁵¹ observen que la presència de LSB en grau sever augmenta el risc de patir ictus en un 2,8% per any, un cop més, amb independència dels factors de risc vascular.

1.8.2. Trastorns cognitius i lesions de substància blanca

Les lesions de substància blanca s’associen amb el deterior de les funcions cognitives, tant en individus amb demència clínica com en pacients sense diagnòstic de demència¹⁵²⁻¹⁵⁴. Un gran nombre d’estudis han reportat la freqüència, els factors de risc i el significat clínic d’aquestes lesions en relació amb els trastorns cognitius.

Barber R. i cols¹⁵⁵ estimen que la presència d’alguna LSB en la demència de tipus vascular és del 100% i del 92% en la demència del cossos de Lewy i en la malaltia d’Alzheimer. En l’estudi RSS¹⁵⁶ efectuat sobre la població general, la disfunció cognitiva es relaciona amb la presència de LSB i altres treballs han mostrat que la probabilitat de trobar trastorns cognitius augmenta com major sigui l’extensió de la LSB^{63,157-159}. També, resultats de l’estudi RSS (seguiment mig de 5,2 anys) mostren que les LSB, especialment les situades a nivell periventricular, incrementen el risc de desenvolupar una demència¹⁶⁰ (risc relatiu 1,67; interval de confiança del 95% 1,25-2,24) i en altres es demostra que les LSB constitueixen un factor predictiu independent per desenvolupar trastorns cognitius després de patir un accident vascular cerebral¹⁶¹.

Per últim, fa poc que els resultats de l'estudi LADIS⁷³ (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly), treball dissenyat per avaluar l'impacte que la progressió de les LSB tenen sobre l'aparició de les discapacitats físiques i neurològiques en els individus d'edat avançada, demostren que els individus "independents" funcionalment però amb grau sever de LSB, tenen més risc d'esdevenir "dependents" en poc temps, pel que fa a discapacitats motrius i cognitives, respecte als individus amb menor grau de lesions de substància blanca¹⁶².

2. Insuficiència renal crònica

■ 2.1. Insuficiència renal crònica i patologia vascular

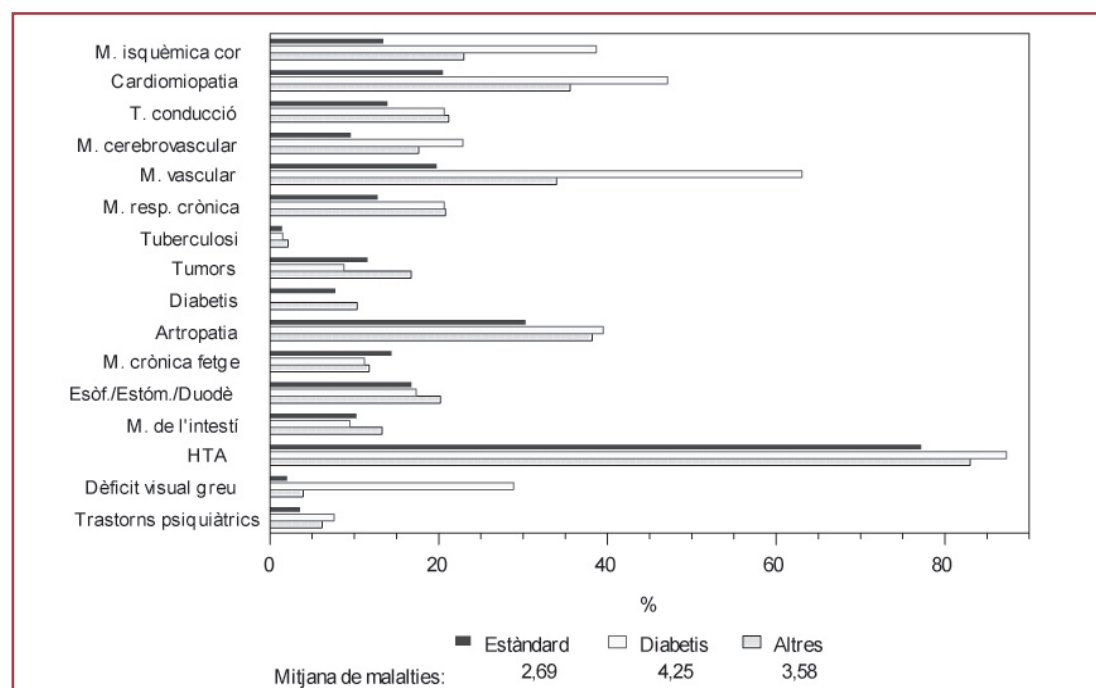
2.1.1. Dades epidemiològiques

En el nostre medi i en termes de morbiditat, segons l'informe estadístic del *Registre de Malalts Renals de Catalunya* de l'any 2004¹⁶³, la HTA seguida de les patologies vasculars (malaltia isquèmica del cor, cardiomiopatia, malaltia cerebrovascular i altres complicacions vasculars), són les malalties acompanyants més freqüents dels pacients renals crònics, especialment dels que són diabètics (Fig 5).

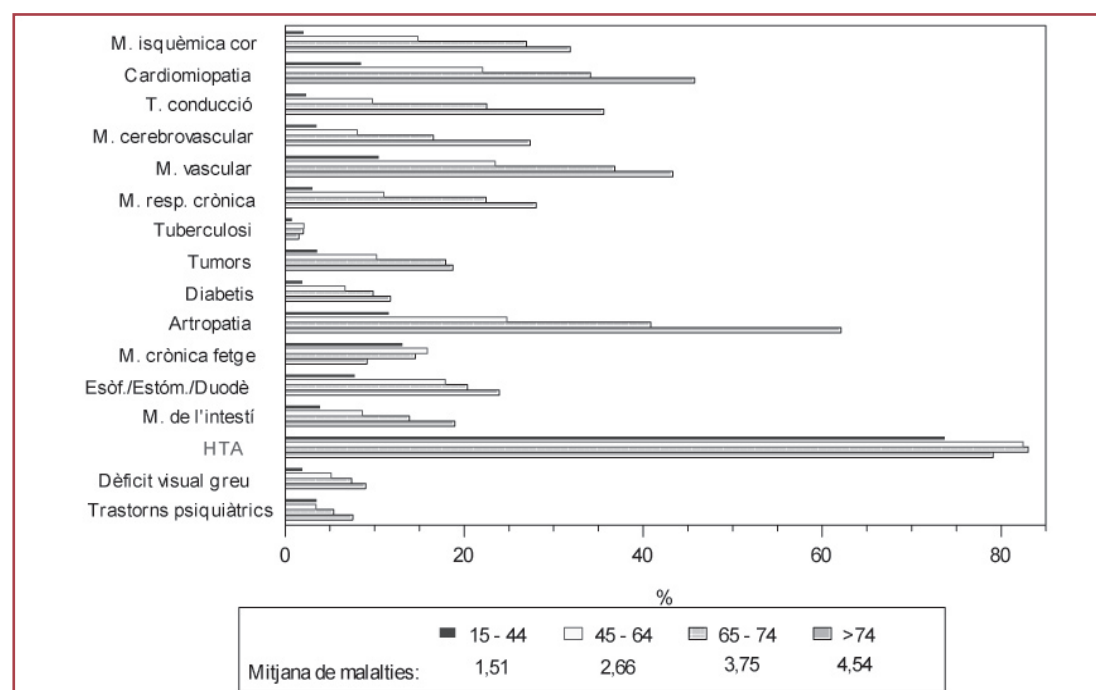
Pel que fa als diferents grups d'edat, el grup amb un percentatge més important de malalties acompanyants és el de la gent gran (Fig. 6) i un cop més, la HTA, seguida de les artropaties i de les malalties de causa vascular, són les més prevalents.

En quan a dades d'hospitalització, el registre esmenta un total de 6.851 malalts renals crònics ingressats a l'any en hospitals d'aguts. Els més afectats són els malalts grans, amb major co-morbiditat i pitjor grau d'autonomia funcional. Les principals causes d'ingrés, independentment del tipus de tractament, són les lesions i emmetzinaments que inclouen les complicacions amb els implants o empelts (18% dels malalts), seguides de les malalties de l'aparell circulatori (15%), de l'aparell urinari (12%) i de l'aparell digestiu (8%). Dels ingressos per malalties de l'aparell circulatori, les patologies més freqüents són de tipus isquèmic, les disrítmies i l'arterioesclerosi.

Per últim, en quan a mortalitat, la primera causa d'èxitus en els malalts amb insuficiència renal crònica (IRC), és la causa cardíaca (28,3%) seguida d'altres causes vasculars (18,3%) i de les infeccions (15,7%) (Taula 3).



▲ Fig. 5*: malalties acompanyants segons la malaltia renal crònica.



▲ Fig. 6*: malalties acompanyants segons el grup d'edat

*adaptat de: M. Clèries i E. Vela Registre de Malalts Renals a Catalunya 2004. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Ed. Servei Català de la Salut. 1erà ed. Barcelona, 2006

	n	%
Desconeguda	64	9,0
Cardíaques	201	28,3
Vasculars	130	18,3
Infeccioses	111	15,7
Hepàtiques	13	1,8
Socials	65	9,2
Neoplàsies	50	7,1
Miscel·lània	71	10,6
Total	709	100,0

*modificat de: M. Clèries i E. Vela Registre de Malalts Renals a Catalunya 2004. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Ed. Servei Català de la Salut. 1erà ed. Barcelona, 2006

Aquestes dades epidemiològiques, en especial pel que fa a les de morbi-mortalitat, són molt similars a les que es reporten en altres registres, tant a nivell nacional com internacional. Així, la HTA resulta ser la patologia concomitant més freqüent en la insuficiència renal crònica, bé sigui com a causa primària de la malaltia renal o com a conseqüència de la progressiva pèrdua de funció renal. Es conegut que la HTA és un dels factors de risc més importants relacionats amb la patologia vascular cerebral^{164,165} i quan coexisteix amb altres factors (diabetes, dislipèmia, tabac, consum acohol, etc.) el risc cerebrovascular augmenta de forma exponencial. A tot això cal afegir, tal com ja hem explicat en apartats previs, que les lesions de substància blanca s'associen a la presència dels factors de risc vascular i la hipertensió arterial és, sense subte, un dels més importants. Tanmateix, la coexistència d'una malaltia cardiovascular també és un factor de risc relacionat amb la presència de LSB¹¹. En la població amb IRC s'estima que la malaltia cardiovascular, com a causa de mort, és de 10 a 30 vegades superior que en la població general^{166,167}. Però no només es manifesta en els estadis més avançats de disfunció renal, si no que la prevalença de complicació cardiovascular ja és molt freqüent en els primers estadis de malaltia renal, en estadis de pre-diàlisi (del 1 al 4), fet que ha suggerit que

l'afectació cardíaca comença aviat, abans que el pacient arribi a l'últim estadi d'insuficiència renal¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ (estadi 5). A partir d'aquí, sembla probable que els factors que es relacionin amb el desenvolupament precoç de patologia cardiovascular en els pacients amb malaltia renal crònica (MRC) abans del tractament substitutiu, també es trobin implicats en l'aparició de les complicacions cerebrovasculars, bé sigui manifestant-se en forma d'ictus i/o en forma de lesions de substància blanca.

2.1.2. Factors de risc vascular en la insuficiència renal crònica

En la MRC els factors de risc vascular predisposen al desenvolupament dels canvis fisiopatològics associats a la malaltia cardiovascular, com ara l'alteració estructural del miocardi, l'arteriosclerosi coronària i l'arteriosclerosi de grans vasos, com l'aorta.

Treballs recents suggereixen que els marcadors d'IRC, com la microalbuminúria i la disminució del filtrat glomerular (FG) constitueixen factors de risc independents per a les complicacions cardíques. Així, la reducció de la funció renal, mesurada pel FG, s'ha associat amb majors índexs de morbi-mortalitat per malaltia cardiovascular, independentment dels factors de risc^{171,172}. Aquesta relació s'ha atribuït, entre d'altres mecanismes, a l'augment dels factors de risc no-conventionals i/o a l'augment de severitat de la malaltia vascular generalitzada a mesura que progressa la IRC. La microalbuminúria també es considera com un factor predictor independent pels esdeveniments cardiovasculars¹⁷³. Les possibles raons s'expliquen pel fet que la microalbuminúria és un marcador de la disfunció endotelial, s'associa a factors de risc clàssics i no clàssics i pot ser precursora de la pròpia malaltia renal. Es per tot això que avui dia la IRC està considerada, per ella mateixa, com un factor predisposant, i la població afectada constitueix un grup d'alt risc pel desenvolupament d'una malaltia cardiovascular, independentment de l'estadi evolutiu o grau d'insuficiència renal¹⁷¹. En aquest escenari i donant-se el fet que els mecanismes fisiopatològics implicats en la malaltia cardiovascular són els mateixos que en la malaltia cerebrovascular, no sorpren que els pacients amb IRC puguin desenvolupar patologia neurovascular.

En darrers estudis, sembla evidenciar-se que el trastorn de la funció renal "per se" confereix un risc addicional en el deterior de les funcions neurològiques i en la causa de mort, de forma independent als factors de risc que s'associen amb el desenvolupament de la malaltia renal^{172,174,175}. En el context d'IRC, tant els factors de risc convencionals com no convencionals, s'han implicat en la malaltia vascular¹⁷⁶ (Taula 4). En aquests malalts, els factors convencionals o clàssics venen definits per l'estudi Framingham, utilitzats per a predir la malaltia coronària en la població general¹⁷⁷. Els no convencionals o no-clàssics són els que es relacionen amb la urèmia, els quals s'incrementen a mesura que la funció renal es deteriora¹⁷¹.

Taula 4. Patologia vascular en la malaltia renal crònica i factors de risc *

Patologia	factors de risc clàssics	factors de risc no-clàssics
Cardiomiopatia	Edat avançada HTA Valvulopatia Dislipèmia Hàbit tabàquic Diabetis	Albuminúria ↓ Filtrat Glomerular Anèmia Inflamació Arteriosclerosi Sobrecarrega volum extracèl·lular Alteració metabolisme Ca/P
Aterosclerosi	Edat avançada Sexe masculí HTA Diabetis Dislipèmia Hàbit tabàquic Sedentarisme Hipertrofia ventricular E	Albuminúria ↓ Filtrat Glomerular Anèmia Inflamació Estrès oxidatiu Disfunció endotelial Homocisteïna Lipoproteïna (a) Malnutrició Factors trombogènics Activitat simpàtica Resistència a la Insulina/Sindrom Metabòlic
Arteriosclerosi	Edat avançada Sexe masculí Hàbit tabàquic HTA Diabetis Dislipèmia	Albuminúria ↓ Filtrat Glomerular Disfunció endotelial Alteració metabolisme Ca/P

* modificat de: Menon V. et al. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005 Oct;68(4):1413-1418.

2.1.3. Factors de risc vascular en la insuficiència renal crònica pre-diàlisi

S'ha demostrat que els malalts amb insuficiència renal en estadi pre-diàlisi ja tenen importants canvis arterioscleròtics en el llit vascular i a més, la malaltia arteriosclerosa avançada que presenten els pacients hemodialitzats no depèn del tractament substitutiu¹⁷⁸.

Hi ha pocs estudis que relacionin la insuficiència renal pre-diàlisi amb els factors de risc vascular tradicionals i encara menys amb els factors de risc no convencionals, ambdós precursors de la malaltia arterioscleròtica. Molta de la informació obtinguda és resultat de l'extrapolació de treballs efectuats sobre la població general. A priori, aquesta extrapolació sembla raonable doncs no existeix cap raó per pensar que la influència d'aquests factors sobre la població urèmica sigui diferent a com ho fan sobre la població no-urèmica. Així, en la literatura es troben alguns treballs que confirmen la relació entre la diabetes, la hipercolesterolèmia, l'hàbit tabaquic i les xifres de TA amb el desenvolupament de l'arteriosclerosi i la malaltia cardiovascular en els estadis 1-4 de insuficiència renal^{179,180}. Però, estudis recents, han evidenciat que la fórmula de Framingham resulta inadequada quan es calcula el risc coronari en els pacients amb IRC¹⁸¹ i aquest fet pot explicar-se perquè, en aquesta equació, no és tenen en compte els factors de risc no convencionals.

En els següents apartats, repassarem el possible paper que aquests juguen sobre l'aparició de l'arteriosclerosi en els pacients amb IRC pre-tractament substitutiu, fenomen patològic que, tal com ja hem vist en la població general, es veu implicat i s'ha relacionat amb la presència de lesions de substància blanca cerebral.

2.1.3.1. Inflamació

Tal com ja hem comentat, la inflamació juga un paper molt important en la etiopatogènia de l'arteriosclerosi, utilitzant-se la PCR com marcador del procés inflamatori relacionat amb el inici, formació i ruptura de la placa arterioscleròtica en la població no-urèmica. Estudis comparatius amb la

població general, amb funció renal conservada, demostren que els nivells de PCR es troben elevats en els individus amb urèmia¹⁸², ja en estadis inicials i moderats de IRC, abans de la diàlisi, augmentant la morbiditat vascular en aquests pacients¹⁸³. Alguns autors han demostrat l'associació existent entre la PCR, les citoquines pro i anti-inflamatòries, com ara les interleuquines (IL-6, IL-10) i factors de necrosi tumoral, amb el desenvolupament de la malaltia vascular en individus amb malaltia renal crònica¹⁸⁴ i segons els resultats de l'estudi longitudinal: Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), efectuat sobre pacients en estadi 3 i 4 de IRC, les xifres de PCR mesurades basalment juntament amb la hipoalbuminèmia sèrica, constitueixen factors predictius independents per a totes les causes de mort en la població urèmica, inclosa la vascular¹⁸⁵.

2.1.3.2. Oxidació

L'estrès oxidatiu es postula com a via per la qual altres processos cel·lulars, com ara la inflamació i la resistència a la insulina, provoquen arteriosclerosi en els malalts renals crònics, contribuint a l'elevada morbi i mortalitat de causa cardiovascular que pateixen aquests pacients¹⁸⁶. En els malalts urèmics, especialment els hemodialitzats, s'ha demostrat que l'augment de radicals lliures influeix sobre el metabolisme d'algunes biomol·lècules, com ara els greixos. Aquesta actuació modificaria l'oxidació dels lípids (peroxidació lipídica), la qual sembla trobar-se directament implicada en la fisiopatologia de l'aterosclerosi¹⁸⁷.

Pel que respecta a la possible relació entre els valors d'anticossos anti-LDL oxidada i a la patologia cardiovascular, el resultat no són conclouents. Shoji i cols¹⁸⁸, demostren que nivells elevats d'aquests anticossos no constitueixen un factor predictiu independent per a la mortalitat cardiovascular en pacients amb MRC tractats amb hemodiàlisi. Per contra, Bayes B. i cols¹⁸⁹ en un estudi de seguiment (4 anys) efectuat sobre una població de 94 malalts urèmics hemodialitzats, troben que els nivells d'anticossos anti-LDL oxidada mesurats basalment constitueixen un factor de risc independent per la mortalitat cardiovascular. A més, aquests mateixos autors demostren que el tractament ferroteràpic intravenós afavoreix aquest estrès oxidatiu, molt probablement degut a les seves pro-

pietats pro-oxidants. També en els pacients urèmics en estadi pre-diàlisi amb plaques carotídees, Stenvinkel i cols¹⁹⁰ troben que aquests malalts tenen nivells més elevats d'anticossos anti-LDL oxidada que aquells que no tenen ateromes a caròtides. En aquest mateix treball es mostra la correlació inversa que existeix entre les xifres d'anticossos i els nivells de Vit E., suggerint-se que aquesta vitamina és un important inhibidor de l'oxidació de les LDL.

En quan a la PON1 (enzim modificador de la LDL oxidada), diversos estudis han demostrat que els pacients amb IRC avançada, amb o sense tractament substitutiu, tenen concentracions de PON1 en serum més baixes que la població general, correlacionant-se inversament amb les xifres de creatinina i urea¹⁹¹. Molt recentment, en pacients hemodialitzats, s'ha demostrat que les xifres disminuïdes de concentració de la PON1 sèrica constitueixen un factor predictiu independent en la mortalitat de causa cardiovascular¹⁹². En pacients no-diabètics en estadis pre-diàlisi, també s'ha demostrat l'associació dels productes oxidatius amb les manifestacions cardiovasculars¹⁹³ però, fins el moment, no hi ha dades publicades en referència a la possible influència o relació de l'activitat de la PON1 i la malaltia cardiovascular en els malalts urèmics amb estadis lleus o moderats d'insuficiència renal.

Per últim, comentar que els estudis de prevenció de complicació cardiovascular de malalts urèmics amb administració de suplementes de Vit. E. han mostrat resultats contradictoris. Així, si bé es demostra reducció del risc cardiovascular en pacients amb estadis avançats de insuficiència renal¹⁹⁴, i un reducció del gruix íntima-mitjana vascular en pacients tractats amb una combinació de fàrmacs antioxidants¹⁹⁵, en l'estudi Heart Outcomes and Protection (HOPE)¹⁹⁶ efectuat sobre pacients amb elevacions moderades de creatinina, no s'obtenen els mateixos resultats.

2.1.3.3. Homocisteïna

La homocisteïnèmia s'ha relacionat amb la malaltia cardiovascular, tant en la població general com en pacients amb insuficiència renal crònica tractats amb hemodiàlisi¹⁹⁷, però altres treballs no han trobat reducció del risc cardiovascular en malalts hemodialitzats si s'administren suplementes

d'àcid fòlic¹⁹⁸. Fins el moment, no es coneixen dades, ni hi ha treballs publicats, que avulin la possible relació de la homocisteïnèmia amb els risc vascular dels pacients amb insuficiència renal pre-diàlisi, ni tampoc com poden influir els suplementes dietètics de folats sobre el risc de desenvolupar patologia vascular en aquesta població concreta. De tota manera i tal com ja hem comentat en l'apartat anterior, un estudi randomitzat molt recent efectuat sobre 93 pacients amb IRC lleu o moderada, demostra que el tractament combinat amb pravastatina, Vit E i un fàrmac que actual sobre els nivells d'homocisteïna, juntament amb un bon control de xifres tensionals, redueix el gruix íntima-mitjana carotídi i l'excrecció d'albúmina en orina¹⁹⁵.

2.1.3.4. Alteració del metabolisme fosfo-càlcic

Sembla evident que la hiperfosfatèmia i l'elevació sèrica dels productes fosfocàlcics contribueixen a augmentar el risc cardiovascular en els pacients amb insuficiència renal avançada tractats amb hemodiàlisi¹⁹⁹. Es postula que el principal mecanisme implicat és la potenciació en l'increment de calcificació de la placa ateroscleròtica amb els conseqüents efectes sobre l'elasticitat arterial que farien augmentar la pressió de pols i, a partir d'aquí, disminuir la perfusió. Algun treball ha demostrat que la progressió de calcificació coronària en malalts renals crònics pre-diàlisi mesurada mitjançant TC, s'associa amb els nivells sèrics elevats de fòsfor²⁰⁰. De tota manera, avui per avui, no hi ha dades concloents de la possible influència d'aquesta alteració metabòlica sobre el risc cardiovascular en pacients en estadis pre-diàlisi. Només en un treball efectuat sobre una mostra d'individus amb insuficiència renal en estadi 3, els autors demostren que valors sèrics de fòsfor superiors a 3,5 mg/dL, constitueixen un factor predictiu independent per a totes les causes de mort²⁰¹.

2.1.3.5. Disfunció endotelial

En estadis més avançats d'IRC, l'alteració de la reactivitat de l'arteria braquial, com marcador de la vasodilatació produïda per l'alteració en l'endoteli, resulta un factor predictiu independent per la malaltia cardiovascular, independentment de la rigidesa arterial i de la hipertròfia cardíaca²⁰². L'apoptosi de les cèl·lules endotelials facilita la formació de la placa ate-

roscleròtica per diferents vies que inclouen: l'augment de la permeabilitat vascular, la proliferació de macròfags i cèl·lules musculars llises de la paret arterial, així com l'activació de l'agregació plaquetària. La disfunció en la capacitat vasodilatadora s'ha relacionat amb la distensibilitat de la paret carotídia en malalts amb IRC, suggerint-se que, la disfunció endotelial pot contribuir a les alteracions estructurals arterials que es produeixen en els pacients amb malaltia renal crònica²⁰³.

2.1.3.6. Microalbuminúria

Avui en dia, la microalbuminúria està considerada com a factor de risc per la patologia cardiovascular²⁰⁴. Aquest fet s'explica a partir de la possible relació existent entre la microalbuminúria i la disfunció endotelial²⁰⁵⁻²⁰⁷, a més d'associar-se a factors predisposants d'arteriosclerosi, com la dislipèmia²⁰⁸ o la inflamació²⁰⁹. No és sorprenent que estadis inicials de disfunció renal, amb excreccions d'albumina del rang de microalbuminúria, constitueixin un factor de risc a l'hora d'augmentar la morbi-mortalitat de causa vascular que es produeix i manifesta en etapes més avançades de IRC.

2.1.3.7. Anèmia

L'anèmia en la malaltia renal crònica sol apareixer en estadis moderats de disfunció renal (a partir d'estadi 3) comportant mecanismes d'adaptació, tant a curt com a llarg plaç, que assegurin una correcta oxigenació tissular. Una d'aquestes adaptacions és la capacitat vasodilatadora, beneficiosa en el seu inici però que, amb el pas del temps, comporta una sobrecarrega de volum saguini que contribueix a la hipertròfia ventricular esquerra que apareix en aquests pacients. Hi ha nombrosos estudis que relacionen l'anèmia amb la hipertròfia de ventricle esquerra en tots els estadis de IRC²¹⁰⁻²¹², així com l'evidència que aquesta constitueix un factor de risc per a les complicacions vasculars en malalts amb IRC. En l'estudi ARIC, la combinació de l'anèmia amb IRC condiciona un efecte sinèrgic sobre el risc de desenvolupar un ictus o malaltia coronària^{213,214}, a part de constituir un factor de risc independent per a totes les causes de mort en el pacients que es troben sota tractament dialític²¹².

2.2. Insuficiència renal crònica i malaltia cerebrovascular

La malaltia renal crònica pot associar-se a patologia del Sistema Nerviós Central, bé sigui com a conseqüència de l'estat urèmic "per se", o com a resultat de les potencials complicacions que es deriven del tractament substitutiu, en particular la hemodiàlisi²¹⁵⁻²²⁰ (HD). La introducció de la diàlisi en la pràctica clínica ha significat una reducció en la incidència i severitat de les complicacions neurològiques relacionades amb la urèmia propiament dita, però algunes de les patologies associades a la MRC, com ara les complicacions vasculars, no milloren malgrat la HD, fins i tot empitjoren i es manifesten de forma més greu durant el tractament substitutiu. En els malalts urèmics, els factors de risc vascular són molt prevalents. Tal com ja hem explicat prèviament, en la població general l'ictus i els accidents vasculars transitoris estàn estretament relacionats amb els factors de risc vascular i d'entre ells, la HTA i la diabetes són dels més importants, patologies que en els individus amb IRC hemodialitzats constitueixen el 75% de les causes primàries de malaltia renal. Recentment, al igual que succeeix per la malaltia cardiovascular, es postula que la pròpia disfunció renal pot conferir un risc addicional en les complicacions cerebrals, independentment dels factors de risc convencionals i no-convencionals associats al context d'insuficiència renal^{172,174,175,221}.

En les malalts urèmics tractats amb hemodiàlisi, el risc d'ictus, tant isquèmic com hemorràgic, és superior a la població general²²² i d'entre els diferents factors implicats, els principals són la malnutrició i les xifres de TA²²³, però la qüestió no és tan clara en els pacients en estadi pre-diàlisi. Weiner DE. i cols¹⁷⁴, en un estudi que inclou més de 20.000 individus, basat en la combinació de dades de quatre treballs de població general inclouent el Framingham Heart Study, l'ARIC i el CHS, no troba un major risc d'ictus per aquells individus que tenen paràmetres de disfunció renal, un cop ajustats els factors de risc vascular. De tota manera, els resultats en un subgrup de mitjana edat extrets de l'estudi ARIC, mostren que la coexistència d'anèmia i IRC, augmenta el risc d'ictus²¹³ i quan es valora la pre-existència de malaltia cardiovascular, la IRC confereix un risc addicional²¹⁵. Recentment Koren-Morag i cols.²²⁴ en un treball longitudinal efectuat sobre malalts amb malaltia coronària prèvia (seguiment entre 4,8

i 8 anys) també demostren que el risc d'ictus i d'accident cerebral transitori és superior si coexisteix la insuficiència renal, fins i tot quan el FG és >60 mL/min., suggerint-se que els individus amb malaltia cardiovascular i disfunció renal en estadis inicials, ja constitueixen una població d'alt risc per l'AVC.

Sembla clara l'existència d'una estreta relació entre la disfunció renal, la malaltia cardiovascular i cerebrovascular. La MRC és un factor de risc pel desenvolupament de patologia vascular. Els factors de risc que s'associen a la IRC es relacionen amb la patologia cardiovascular i cerebrovascular i al mateix temps, poden intervenir en la progressió de la MRC. A més, quan la malaltia cardiovascular ja es troba present, aquesta també influeix en el deterior de la funció renal. D'aquesta manera es crean complexes interrelacions que fan que la combinació patogènica d'ambdues malalties influeixi en l'agreujament i progressió de cada una d'elles i repercuteixi sobre l'afectació de resta d'òrgans, com ara el cervell. De tota manera, en l'anàlisi dels estudis poblacionals no s'ha trobat efecte sinèrgic de la IRC i la malaltia cardiovascular sobre les causes de mort²²⁵, inclosa l'ictus, encara que separatament ambdues sí que són factors predisposants independents per a les complicacions i per a la mortalitat de causa vascular.

■ 2.3. Insuficiència renal crònica i lesions de substància blanca

Donada l'estreta relació existent entre la IRC i la patologia vascular i tenint en compte que 1) les LSB s'han relacionat amb l'coexistència d'una malaltia cardiovascular i 2) les LSB són considerades patologia isquèmica cerebral, no és difícil suposar que la malaltia renal crònica, per ella mateixa, pugui també influir i condicionar l'aparició de lesions de substància blanca cerebral.

Hi ha poques dades sobre la prevalença de lesions de substància blanca en la població urèmica i, encara menys, sobre el coneixement dels possibles mecanismes fisiopatològics implicats. La majoria d'estudis es centren en pacients amb tractament d'hemodiàlisi²²⁶⁻²²⁹, o recentment en relació amb la diàlisi peritoneal²³⁰, i molt pocs fan referència a malalts amb insuficiència renal abans del tractament substitutiu. En aquests treballs

es reporten prevalences de LSB que van del 33% al 70%, relacionant-se amb els trastorns cognitius²²⁶ i amb la presència d'atròfia cortical^{228,229}.

■ 2.4. Insuficiència renal crònica pre-diàlisi i lesions de substància blanca

En la revisió de la literatura només hem trobat un treball que analitzi la prevalença de lesions de substància blanca en la població urèmica pre-tractament dialític²³¹. En aquest estudi es suggereix que LSB dels malalts amb IRC poden reflectir l'existència d'alteracions estructurals en els petits vasos subcorticals cerebrals induïdes per la coexistència de la HTA.

Darrerament, en un estudi poblacional efectuat sobre 650 individus d'edat avançada, els autors troben una associació positiva entre la microalbuminúria i la malaltia vascular de petit vas cerebral, inclouent els infarts llacunars i les lesions de substància blanca, independentment d'altres factors de risc²³². La microalbuminúria està considerada com un marcador precoç de dany renal, amb estretes relacions fisiopatològiques amb la disfunció endotelial i amb estretes relacions amb els factors de risc vascular, com són la diabetis, la HTA i la dislipèmia. Semblaria doncs, que ja en els estats molt inicials de disfunció renal podria veure's implicada la vascularització cerebral, de manera similar al que succeeiria amb l'afectació cardíaca. D'aquesta manera és raonable pensar i d'aquí resulta la hipòtesi que argumenta que els individus afectats de disfunció renal en grau lleu, evidentment pre-tractament substitutiu, han de ser ja considerats no només com a un grup d'alt risc per la patologia cardiovascular, si no que també, constitueixen un col·lectiu de risc per patir complicacions neurovasculars.

3. Ressonància Magnètica

Des que a l'inici dels anys vuitanta, dates en que es van practicar els primers estudis de Ressonància Magnètica aplicats al cervell, i fins el present, és ben reconegut que la RM cranial és una de les tècniques fonamentals en l'estudi de les patologies que afecten el Sistema Nerviós Central. Aquest fet és explicable per la provada i sòlida correlació patològica que ofereix la RM, gràcies a la capacitat de produir imatges d'alta resolució en tots els eixos de l'espai i a la possibilitat de caracterització tissular. A aquest aspecte cal afegir que es tracta d'una tècnica no invasiva i a més, a diferència d'altres proves d'imatge, no utilitza radiacions ionitzants.

Per altra banda cal afegir que l'adveniment d'imants cada cops més potents i segurs, així com la ràpida progressió de la tecnologia aplicada a la RM ha donat com a resultat el naixement de noves seqüències, cada cop més sensibles i específiques, paral·lelament d'adquisició més ràpida, que fan el seu ús més còmode fins a convertir-se en un pas més, cada cop més indispensable, en l'estudi encefàlic. En l'actualitat, la RM cranial constitueix una prova fiable, no només aplicable de forma sistemàtica a la pràctica clínica rutinària en el diagnòstic, seguiment, monitorització i resposta a tractaments de les malalties neurològiques, si no que també, representa una eina fonamental en els estudis de recerca i en el camp de la docència, tant pel que fa a la neurologia com en la resta d'especialitats mèdiques.

■ 3.1. Conceptes físics bàsics de la Ressonància Magnètica

La Ressonància Magnètica és un fenomen físic pel qual algunes partícules com els electrons, protons i nuclis atòmics amb un nombre senar de protons (Z) i/o nombre senar de neutrons (N), poden absorbir selectivament energia de radiofreqüència quan es troben sota l'influx d'un potent camp magnètic, modificant els moviments de rotació i precessió²³³.

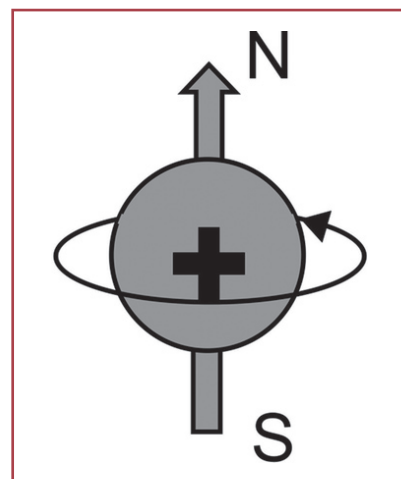
Encara que s'han utilitzat les propietats de RM dels electrons per obtenir imatges tomogràfiques, aquesta és una tècnica en fase experimental. Per tant, quan parlem de RM, només ens referirem al fenomen de ressonància aplicat als nuclis atòmics, fenomen en el qual es basen els aparells actuals.

De la multitud de nuclis que presenten el fenomen de ressonància magnètica, només uns quants són d'utilitat clínica en l'actualitat. En la RM, el més important per la seva abundància en teixits biològics, i en el qual es basen les imatges, és el H-1. Altres nuclis com ara el Na-23, el He-3, el Xe-129 o el Li-7, es troben en fase experimental. Comentar que, en la pràctica clínica, el terme nuclear ha estat suprimit per les connotacions d'aquest terme amb la radioactivitat, fenomen amb el que la RM no té res a veure.

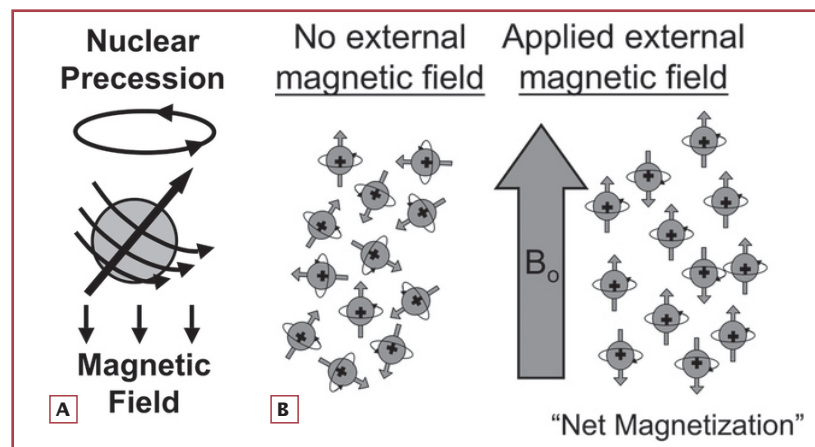
Per donar lloc a una senyal de ressonància és necessari una font abundant de nuclis d'hidrògen, tal com succeeix en les molècules de greix i aigua que formen els teixits biològics. En condicions normals, aquests nuclis anomenats "spins" formats per un únic protó, mostren un moviment de rotació sobre el seu eix (spinning) i tenen carrega positiva, comportant-se com un petit camp magnètic en sí mateixos (Fig. 7). Quan són sotmesos a un camp magnètic extern potent, modifiquen el seu moviment (precessió) i la seva orientació, alineant-se de forma paral·lela respecte a aquest camp magnètic (vector de magnetització)²³⁴ (Fig. 8). En aquesta situació els nuclis de hidrògen podran absorbir energia a partir de polsos de radiofreqüència, transmesa a partir d'una antena emissora (condicionant una rotació del vector de magnetització: fenomen de RESSONÀNCIA), per alliberar-la poc després mitjançant l'emissió d'ones de radiofreqüència (RELAXACIÓ). Aquesta alliberació energètica induïx un senyal elèctric que es recull en una antena receptora, a partir de la qual es pot obtenir una imatge de ressonància o fer un anàlisi espectromètric, o una combinació de les dues (Fig. 9). Tant la imatge de ressonància com l'espectrometria són dues formes diferents de presentar la informació que sorgeix del fenomen de ressonància magnètica dels nuclis d'hidrògen i la seva importància radica en el fet de poder traduir informació histoquímica dels teixits. De les dues tècniques només ens referirem a la RM que ha donat lloc a la imatge clínica, de pràctica habitual, d'abast més generalitzat i de gran utilitat diagnòstica.

El T1 és el temps de relaxació longitudinal i reflecteix el ritme de re-alineació dels nuclis excitats amb el camp magnètic i el nombre de nuclis d'hidrògen presents en aquest teixit. Un T1 curt correspon a una alliberació energètica ràpida. El T2, és el temps de relaxació transversal i mesura el

desfase dels nuclis excitats en el l'eix transversal. En funció de la composició de nuclis d'hidrògen de cada teixit, s'obtinran diferents temps de relaxació en T1 i T2 que donaran lloc a les diferències de contrast tisular (Fig. 10).

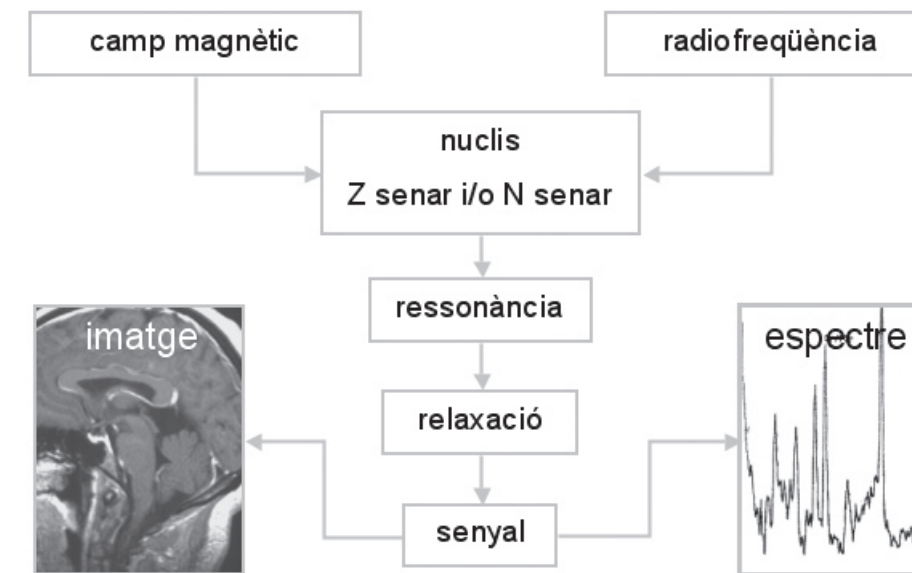


◀ **Fig. 7*:** nucli d'hidrògen (spin) amb càrrega positiva actuant com a petit camp magnètic (N i S).

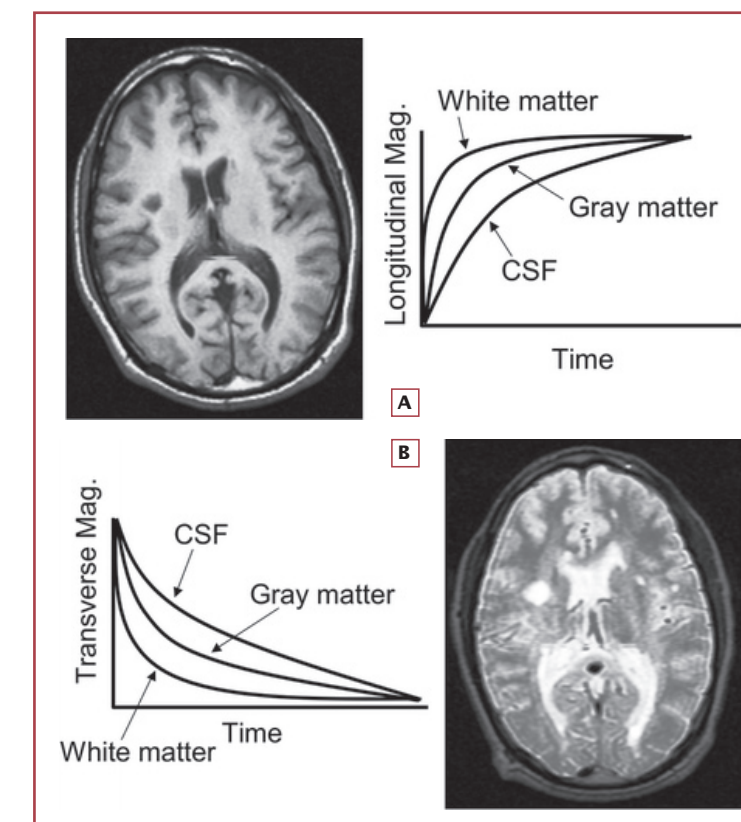


▲ **Fig. 8*:** representació gràfica dels protons de H-1 sota un camp magnètic determinat B_0 . **(A):** moviment de precessió del nucli d'hidrògen (spin) sota l'influx d'un camp magnètic. **(B):** quan no existeix un camp magnètic extern els protons d'hidrògen s'orienten de forma aleatòria. Quan es situen sota un camp magnètic (B_0), els protons s'alineen paral·lelament al camp magnètic. La suma de petits vectors dels diferents nuclis dona lloc a un vector de magnetització (net magnetization).

* Adaptat de: Pooley RA. *Fundamental physics of MR imaging*. Radiographics 2005;25:1087-1099.



▲ **Fig. 9:** esquema del procés físic que es produeix per arribar a l'obtenció de la imatge.



▲ **Fig. 10*:** diferències en el contrast tisular en les imatges obtingudes en T1 **(A)** i T2 **(B)**, en funció del temps de relaxació dels diferents teixits.

* Adaptat de: Pooley RA. *Fundamental physics of MR imaging*. Radiographics 2005;25:1087-1099.

A part de l'estudi clàssic del teixit amb T1 i T2, existeixen altres formes de valorar l'excitació i relaxació del nuclis de H-1, modificant els paràmetres dels polsos de radiofreqüència, que donaran lloc a les diferents seqüències. Cadascuna d'elles té les seves particularitats, però totes aporten potència en T1, intermitja o T2, a part de poder generar supressió del greix (FS, STIR), supressió de l'aigua lliure (FLAIR), estudis de flux o volumètrics. De fet, l'efecte fonamental que es produeix al variar els paràmetres és el contrast tissular, expressat en escala de grisos (Fig.11).

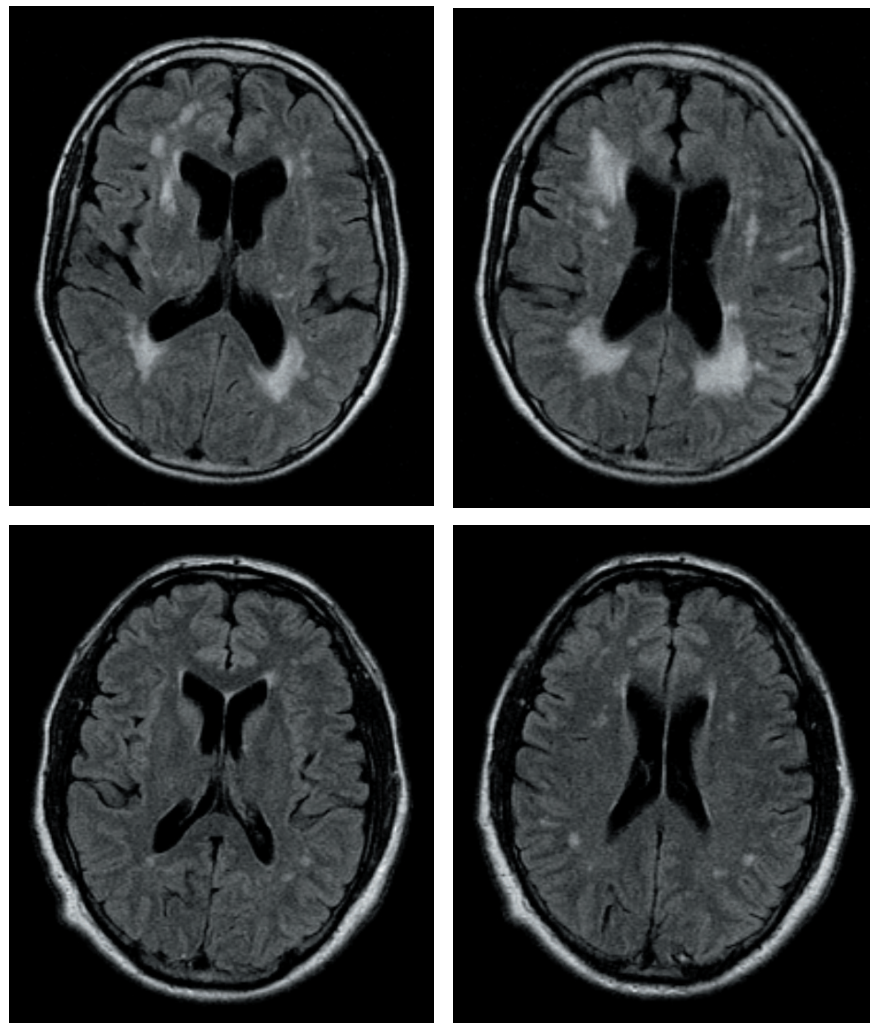
T1	GREIX	AIGUA LLIURE	T2
	OS MEDUL·LAR		
	SUBST.BLANCA	GREIX	
	SUBST. GRIS	OS MEDUL·LAR	
	MÚSCUL	SUBST.BLANCA	
	AIGUA LLIURE	MÚSCUL	
	LLIGAMENTS	LLIGAMENTS	
OS CORTICAL	OS CORTICAL		
AIRE	AIRE		

▲ **Fig. 11:** representació en escala de grisos del contrast tissular en T1 i T2 dels diferents teixits.

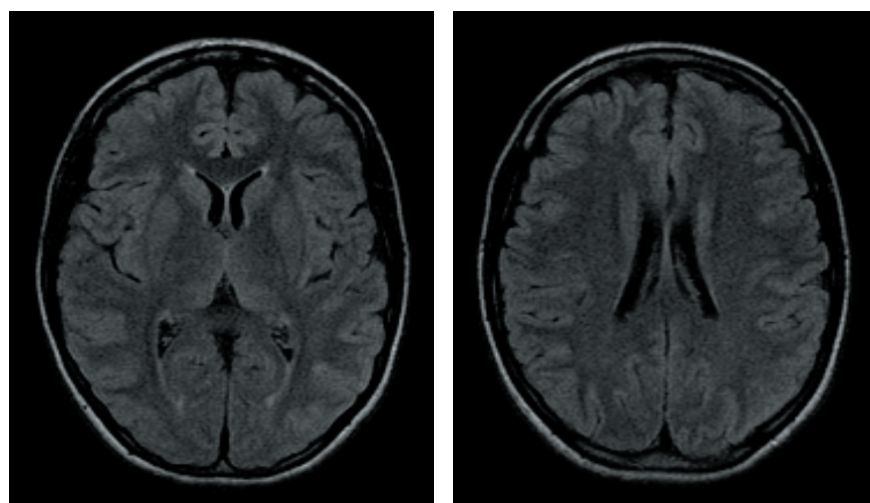
■ 3.2. Ressonància Magnètica i lesions de substància blanca

La RM és molt sensible en la detecció macroscòpica dels canvis patològics que succeeixen en les malalties de la substància blanca, encara que, com a contrapartida i com ja s'ha comentat, habitualment resulti inespecífica i doni un diagnòstic etiològic de certesa només en contades ocasions.

Malgrat la poca especificitat, no hi ha dubte que les lesions de substància blanca poden ser observades amb més sensibilitat i valorades d'una forma més acurada mitjançant la tècnica de ressonància magnètica que amb la resta de tècniques de neuroimatge. La RM, no només permet valorar les lesions més aparents, més grosses, si no que també es capaç d'identificar les lesions més petites (Fig.12). A més, gràcies a la validació de la ressonància magnètica mitjançant estudis neuropatològics, es possible diferenciar "in vivo" quines lesions tenen un veritable significat patològic de les que no en tindran. En efecte, en la RM cranial és freqüent identificar focus d'hipersenyal envoltant les banyes frontals (caps) i bandes lineals hiperintenses vorejant els ventricles laterals que, en l'actualitat i gràcies als estudis patològics^{4,235,236} són considerades com a canvis normals, fisiològics, relacionats amb l'envelliment en individus d'edat avançada, o bé, com a variants de la normalitat en individus més joves (Fig.13). Es fàcil comprendre perquè la RM ha estat àmpliament utilitzada en els estudis de patologia cerebral en general i de la substància blanca en particular, doncs es tracta d'una tècnica deteccional a part de molt sensible, objectiva i reproduïble, de fàcil avaluació per part dels diferents professionals que es dediquen a l'estudi de les neurociències.



▲ **Fig.12:** ressonància magnètica cranial. Plànol axial amb seqüències FLAIR: **(A,B):** lesions extenses difuses i confluents. **(C,D):** lesions puntiformes, aïllades i més focals.



▲ **Fig.13:** focus d'hipersenygal envoltant les banyes frontals (caps) **(A)** i bandes lineals hiperintenses vorejant els ventricles laterals **(B)**, considerats com a canvis normals en estudis de RM.

C. HIPÒTESI I OBJECTIUS

4. Hipòtesi

Els pacients amb IRC en estadi pre-diàlisi poden tenir una prevalença més elevada de LSB que la població general i la població hipertensa. Aquesta major prevalença pot estar relacionada amb la hipertensió arterial, molt freqüent en la insuficiència renal, amb altres factors de risc presents en aquesta població, com l'estrès oxidatiu, l'hiperparatiroidisme secundari, etc., i amb l'afectació cardiovascular concomitant (hipertrofia cardíaca) que pateixen aquests pacients.

5. Objectius

Els objectius a aconseguir d'aquest treball es poden resumir en sis apartats:

1. Establir la prevalença de LSB en una població de pacients de mitjana edat amb IRC en estadi pre-diàlisi i comparar-la amb la població general.
2. Avaluar les possibles relacions existents entre diversos factors de risc vascular clàssics o tradicionals (HTA, hiperlipèmia, tabac, etc.) i no clàssics (estat inflamatori i estrès oxidatiu) amb la presència de LSB en aquest grup de pacients amb IRC pre-diàlisi.
3. Analitzar la possible influència del tipus de patologia renal primària i el grau d'insuficiència renal sobre la presència de LSB en aquests malalts.
4. Establir les possibles relacions entre la presència de LSB i l'afectació cardíaca (hipertrofia cardíaca i disfunció diastòlica) d'aquests pacients.
5. Comparar la prevalença de LSB d'aquests malalts urèmics de mitjana edat en estadi pre-diàlisi amb la prevalença de LSB en un grup de pacients amb hipertensió arterial essencial i funció renal conservada.
6. Per últim, avaluar les possibles diferències entre el grup de pacients urèmics pre-diàlisi de mitjana edat amb LSB i el grup de pacients hipertensos amb LSB, en funció dels diferents factors de risc vascular i de l'afectació cardíaca.



D. MATERIAL I MÈTODES

6. Material

■ 6.1. Selecció de pacients

L'estudi es va practicar en els Serveis de Nefrologia, Cardiologia i en les Unitats de Resonància Magnètica de l'Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI) i de Recerca de l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona. El seu disseny va ser aprovat pel comitè d'Ètica de l'Hospital i tots els pacients van signar un consentiment informat després de rebre una detallada i completa descripció dels procediments i propòsits de l'estudi.

Es van incloure 104 pacients de forma prospectiva des de l'octubre de l'any 2003 fins al novembre de l'any 2004, procedents de les consultes externes del Servei de Nefrologia de l'Hospital Universitari Joan XXIII i de la Unitat d'Assistència Nefrològica de l'Hospital de Jesús de Tortosa. L'estudi es va completar amb un grup control format per 32 subjectes sans, reclutats des de la Unitat de RM de l'IDI en el mateix període de temps, als quals se'ls hi havia de practicar un estudi de resonància magnètica cranial per molèsties neurològiques inespecífiques (cefalea, vertígens, etc.).

Els pacients van ser dividits en dos grups independents, en funció del compliment dels següents criteris d'inclusió:

Grup 1: Format per 55 pacients amb IRC pre-diàlisi amb les següents característiques:

- Edat: 30-60 anys.
- Malaltia renal crònica de qualsevol origen, tret de la nefropatia diabètica.
- Nivells de creatinina sèrica $>180 \mu\text{mol/L}$ i $< 700 \mu\text{mol/L}$.
- Absència de malaltia prèvia o actual cerebrovascular (AVC, AIT, hemorràgia cerebral).
- Absència de previsió d'inclusió en programa de diàlisi durant els primers 3 mesos posteriors a l'inici de l'estudi.

Grup 2: Format per 49 pacients amb HTA essencial amb les següents característiques:

- Edat: 30-60 anys.
- HTA essencial: TA > 140/90 mmHg i/o presa de fàrmacs hipotensors. El diagnòstic d'HTA essencial va estar basat en l'existència d'hipertensió arterial sense causa coneguda després d'un complet examen clínic, bioquímic i radiològic.
- Absència de malaltia diabètica.
- Absència de malaltia prèvia o actual cerebrovascular (AVC, AIT, hemorràgia cerebral).
- Nivells de creatinina sèrica < 115 µmol/L.

Grup control: Format per 32 individus que van complir les següents característiques:

- Edat: 30-60 anys.
- No antecedents de malaltia prèvia o actual cardiovascular (infart miocardi, angor) i cerebrovascular (AVC, AIT, hemorràgia cerebral).
- Absència de diabetis mellitus.
- Absència d'hipertensió arterial.
- Absència de lesions en l'examen de RM cranial.

6.2. Disseny del treball

Es tracta d'un treball prospectiu de disseny transversal en el que per tal de poder assolir els objectius prèviament fixats es van efectuar dos protocols d'estudi separats:

PROTOCOL I: avaluació de la prevalença de LSB en els pacients de mitjana edat amb IRC pre-diàlisi en comparació amb la població normal i estudi de les possibles relacions entre la presència de LSB i els diferents factors de risc vascular tradicionals, no tradicionals, la malaltia renal de base i l'afectació cardíaca en aquests malalts.

PROTOCOL II: estudi comparatiu dels malalts de mitjana edat amb IRC pre-diàlisi i LSB amb malalts amb hipertensió arterial essencial, funció renal normal i LSB, en relació amb els diferents factors de risc vascular clàssics, no clàssics i l'afectació cardíaca.

7. Metodologia

A tots els pacients participants se'ls hi va efectuar un registre de diferents variables clíniques i diferents determinacions analítiques generals i específiques, un estudi ecocardiogràfic doppler color i una ressonància magnètica cranial, segons els protocols que es comentaran tot seguit.

7.1. Paràmetres clínics

A) Dades demogràfiques:

En els dos grups de pacients inclosos es va registrar l'edat, el sexe, el pes, la talla i altres dades com l'hàbit tabàquic i la ingesta enèrica.

Es va recollir l'existència o no d'antecedents cardiovasculars i el temps d'evolució de la HTA, registrant-se les xifres tensionals de tensió arterial sistòlica (TAS) i diastòlica (TAD) mitjançant aparell automàtic OMRON 705 CP. El càlcul de TA es va efectuar a partir de l'execució de 2 mesures independents després de 10 minuts de repòs, recollint-se el promig entre les dues determinacions. La mesura de la pressió del pols va ser calculada a partir de la diferència entre la TAS-TAD.

També es van registrar el nombre i tipus de fàrmacs hipotensors que prenién els malalts, la presa o no de fàrmacs antilipemians (estàtines i/o fibrats) i si rebien o no eritropoetina (EPO).

Al grup 1 format pels pacients amb IRC pre-diàlisi es va registrar l'origen i temps d'evolució de la malaltia renal i l'estadi de la insuficiència renal.

Del grup control es van recollir les dades clíniques bàsiques (pes, talla, TAS, TAD) en el moment de practicar-se l'estudi de RM cranial.

7.2. Paràmetres analítics

A) Determinacions bioquímiques:

Durant l'estudi els dos grups de pacients inclosos van mantenir la seva dieta habitual. Les extraccions de sang es van efectuar entre les 7 i les 8 h. del matí, amb el pacient en dejú.

La determinació de paràmetres bioquímics, com la glucosa, el calci, el fòsfor, la hemoglobina total, la creatinina i l'albumina sèrica, el fibrinogen i l'estudi de greixos en sang (colesterol total, HDL, LDL i triglicèrids) es va efectuar amb tècniques automàtiques estandaritzades, així com estudi hormonal de parathormona (PTH) mitjançant quimioluminiscència (Immulate 2000 DPC).

El clearance de creatinina o filtrat glomerular es va determinar aplicant la fórmula de Cockcroft-Gault que té en compte l'edat, el pes i la creatinina sèrica, aplicant un factor de correcció pel sexe:

$$\frac{140 - \text{edat (anys)} \times \text{pes (Kg)}}{72 \times \text{creatinina sèrica mg/dL}}$$

en les dones el resultat és multiplica per 0,85.

En el grup 1 es va determinar l'excreció urinària de proteïnes en orina de 24 hores mitjançant mètode turbidimètric (Modular DP Hitachi, Roche) i en el grup 2 la microalbuminúria en orina de 24 hores per nefelometria (Bohering), indicant que no prenguessin cafè ni realitzessin exercici intens durant el dia de la recollida urinària.

B) Marcadors d'inflamació:

En ambdós grups de malalts es van fer determinacions de dos marcadors inflamatoris: la interleukina 6 (IL6) i els nivells de proteïna C reactiva en sang (PCR).

- **Interleukina 6:** La IL6 es va mesurar mitjançant el kit comercial Human IL6 Quantikine HS sensitivity (R&Dsystems, Lille, France) amb un valor mínim de detecció de 0,039 pg/ml. i amb coeficient de variació d'intra-interassaig de <7,8% i <9,6% respectivament.
- **Proteïna C reactiva:** Per determinar els valors de la PCR es va utilitzar N High Sensitivity CRP kit (Dade Bering, Newark, USA), amb una sensibilitat de 0,175 mg/l i amb un coeficient de variació intra-interassaig <4.4% i <5,7% respectivament.

C) Marcadors de l'estat oxidatiu:

En el grup de IRC pre-diàlisi es van fer determinacions d'estrès oxidatiu valorant l'activitat i concentració de la paraoxonasa (PON1) i la detecció d'anticossos anti LDL-oxidada.

- **Paraoxonasa:** El càlcul de l'activitat de la PON1 sèrica va ser determinat mitjançant el valor d'hidròlisi de la paraoxonasa a 410 nm. i a 37° C²³⁷. El reactiu contenia 1mM de paraoxonasa i 1 mM de CaCl₂ en 0,05 M de solució tampó de glicina (pH: 10,5) realitzant-se el càlcul en un ILab 1800® analitzador automàtic (Instrumentation Laboratories, Milan, Italy) amb mesures de seguretat per la manipulació dels stocks de solució de paraoxonasa (gabinet d'extracció amb protecció de guants i mascareta per l'operador). L'activitat de la paraoxonasa es va expressar amb UI/l.
- **La concentració sèrica de PON1:** es va determinar mitjançant tècnica d'ELISA²³⁸.
- **Anticossos anti LDL-oxidada:** La detecció dels anticossos contra LDL oxidada es va realitzar per tècniques d'ELISA mitjançant el kit comercial IMTEC-ox-LDL-Antibodies (Immunodiagnostika GmbH) amb un coeficient de variació intrassaig de 4,6% i d'interassaig del 5,8%.

■ 7.3. Protocol d'estudi amb ecocardiograma i doppler color

A) Ecocardiograma:

Als dos grups de malalts se'ls va practicar estudi ecocardiogràfic estàndard en mode 2D i M guiat per 2D, mitjançant aparell Disonic 700 u 800 Vingmed Sound (Horten, Noruega) utilitzant transductor de 3,5 MHz. Els estudis es van practicar i analitzar per un mateix operador que desconeixia el grup al qual pertanyien els individus i el resultat de la resta de proves aplicades. Es van realitzar per via paraesternal, plànol longitudinal i transversal i per via subcostal, plànols apical de dues i quatre càmeres.

D'acord amb les recomanacions de l'American Society of Echocardiography²³⁹ es van determinar el diàmetre telesistòlic i telediastòlic del ventricle esquerre (DTSVE i DTDVE), el gruix del septum interventricular (SIV) i de la paret posterior del ventricle esquerre (PPVE). La massa ventricular esquerre (MVE) va ser calculada per la següent fórmula:

$$MVE (g) = 0,8 \times 1,04 [(DTDVE + SIV + PPVE)^3 - DTDVE^3] + 0,6$$

El gruix relatiu de paret (GRPP) es va obtenir mitjançant la fórmula següent:

$$GRPP = 2 \times PPVE / DTDVE$$

L'índex de massa ventricular esquerre (IMVE) es va calcular dividint la MVE per l'alçada corporal i expressat en g/m², per ajustar la relació entre massa ventricular i alçada corporal de l'individu²⁴⁰.

B) Doppler color:

Es van practicar estudis doppler pulsat guiats per 2D, apical dos i quatre càmeres, per avaluació del flux mitral a nivell de l'anell mitral en les pun-

tes de les valves, registrant-se el perfil del flux ventricular en el punt de màxima velocitat de flux de l'ona inicial. Els índexs de flux mitral mesurats van ser els següents: pic inicial d'omplida passiu precoç ventricular (ona E); pic d'omplida tardà ventricular depenent de la contracció auricular (ona A); quocient dels pics de les ones E i A (quocient E/A); temps de desacceleració de la ona E (TDOE), definit com el temps transcorregut des del pic de l'ona E fins l'encreuament de la línia de descens de l'ona E amb la línia basal; i el temps de relaxació isovolumètrica del VE (TRIV), definit com el temps transcorregut entre el tancament de la vàlvula aòrtica i l'inici de l'ona E.

■ 7.4. Protocol de ressonància magnètica cranial i classificació de les lesions de substància blanca

En els 2 grups de malalts i en el grup control es van realitzar estudis de Ressonància Magnètica cranial en un equip de RM de 1T (Magnetom Harmony, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany).

Els criteris d'exclusió per a la realització de la prova van ser els habituals per aquesta tècnica: (1) presència de fragments metàl·lics en ulls o parts toves de la regió cranial, (2) cirurgia prèvia de malformació vascular o d'aneurisma cerebral amb material no compatible o desconegut, (3) pròtesi valvular cardíaca no compatible, (5) marcapàs, (6) implant coclear o qualsevol aparell elèctric intern, (7) claustrofòbia i per últim, (8) l'existència d'embaràs.

Per a cada pacient inclòs així com per al grup d'individus control es van practicar estudis de RM cranial mitjançant l'adquisició de talls del cervell en els tres plànols de l'espai:

- en el plànol sagital (paral·lel a la cissura interhemisfèrica),
- en el plànol axial (en relació amb la línia bicomissural que aproximadament passa pel marge inferior del genoll i l'esplenium del cos callós)
- en el plànol coronal (perpendiculars a la base de crani anterior)

practicant-se les següents seqüències:

seqüència	plànol	TR/TE	gruix	dist. factor
SE-T1	axial/sagital	500/8,5	5 mm.	0,3
FSE-T2	axial/coronal	4000/96	5 mm.	0,3
FLAIR	axial	9000/107 TI:2500	5 mm.	0,3
EPI difusió i ADC	axial	4400/118 b: 0,500,1000 s/mm ²	5 mm.	0,3

Basant-se en estudis i descripcions prèvies^{4,243} es van considerar LSB aquelles àrees d'hiperintensitat visualitzades en seqüències T2/FLAIR i no visibles en T1, de localització profunda: subcortical o periventricular. Van classificar-se com a LSB subcortical/profunda aquelles lesions que es trobaven separades de la superfície ventricular per un anell de parènquima normal i LSB periventricular si les lesions es disposaven i s'iniciaven directament en la vora dels ventricles.

Per tal d'una valoració de les LSB silents, subclíniques, es van excloure qualsevol indicatiu de patologia isquèmica aguda i/o subaguda, descartada mitjançant les seqüències de difusió.

Per a la valoració de les lesions de substància blanca es va utilitzar l'escala de gradació visual semi-quantitativa de Fazekas i Schmidt²⁴¹ (Taula 5). Les imatges obtingudes van ser avaluades separatament per dos radiòlegs amb desconeixement de les dades clíniques i del grup al qual pertanyien els estudis. Es van efectuar dues lectures independents amb un coeficient de correlació intraclasse del 0,93 entre ambdós lectors. En els pocs casos en els quals va existir discrepància la gradació final de LSB es va obtenir amb el consens d'ambdós observadors.

Taula 5. Escala de Fazekas i Schmidt (de 0 a 3).

■ **LSB subcortical/profunda:**

Per número grau 0 no lesió.
 grau 1 de 1 a 4 lesions.
 grau 2 de 5 a 9 lesions.
 grau 3 > de 9 lesions.

Per extensió grau 0 no lesió.
 grau 1 puntiformes.
 grau 2 inici confluència (aïllada).
 grau 3 confluència franca.

■ **LSB periventricular:**

grau 0 no lesió.
 grau 1 caps o "pencil thin lining"
 periventricular.
 grau 2 halo (no pencil) regular
 "smooth".
 grau 3 halo gruixut irregular
 estenent-se cap a la
 substància blanca.

■ **7.5. Definició de variables**

Per tal de poder establir les relacions i correlacions entre la presència de LSB i les diferents variables recollides en els grups de pacients, es varen utilitzar les dades clíniques, les determinacions analítiques realitzades i l'anàlisi dels estudis ecocardiogràfics i de RM cranial practicats, definint-se les diferents variables a utilitzar de la següent forma:

1) Factors de risc vascular:

- **Hipertensió arterial:** definida a partir de xifres tensionals de TAS/TAD $\geq 140/90$ mmHg. i/o presa de fàrmacs hipotensors.

- **Control d'hipertensió arterial:** dividits en dos grups: 1) no controlada si les xifres tensionals eren $\geq 140/90$ mmHg. 2) controlada, si les xifres tensionals eren $< 140/90$ mmHg.
- **Temps d'evolució de la HTA :** classificant-se en tres grups :1) HTA de ≤ 1 any, 2) de 1-10 anys 3) de ≥ 10 anys d'evolució.
- **Malaltia cardiovascular prèvia:** si existien antecedents d'insuficiència cardíaca i/o arteriopatia perifèrica, arrítmia cardíaca, cardiopatia isquèmica i/o IAM.
- **Hàbit tabàquic:** dividint-se en dos grups: 1) fumadors, 2) ex-fumadors i/o no fumadors.
- **Hàbit enòlic:** dividits en dos grups a partir del nombre d'unitats al dia: 1) no enol: 0 unitats, 2) si enol: a partir d'1 unitat/dia.
- **Obesitat:** a partir d'un índex de massa corporal > 30 Kg/m², segons la fórmula: IMC = pes en Kg/ talla en m².
- **Dislipèmia:** per valors de colesterol total $> 6,2$ mmol/l i/o presa d'estatines i/o fibrats.
- **Microalbuminúria (variable aplicable al grup 2):** excreció urinària d'albúmina entre 30-300 mg/dia.

2) Insuficiència renal: (variables aplicables al grup 1):

- **Origen de la malaltia renal:** 1) glomerular, 2) túbulo-intersticial o malaltia poliquística, 3) vascular i 4) d'origen desconegut.
- **Temps d'evolució de la IR:** dividint-se en tres subgrups en funció de l'evolució de IR: 1) ≤ 1 any, 2) de 1-10 anys, 3) de ≥ 10 anys.
- **Estadi de la IRC²⁴²:** Segons els valors del filtrat glomerular expressat en ml/min per 1.73 m²: estadis del 1 al 5 (1: ≥ 90 , 2:60-89, 3:30-59, 4:15-29, 5: < 15).

3) Estat inflamatori:

Definint-se la seva presència si els valors de PCR i/o IL6 són superiors als valors de la mitjana del grup estudiat (PCR $> 1,55$ i/o IL-6 $> 1,84$ pel grup d'insuficiència renal i PCR $> 1,46$ i/o IL6 $> 1,33$ per grup d'hipertensos).

4) Paràmetres ecocardiogràfics:

- **Hipertròfia ventricular:** a partir dels índexs de massa ventricular esquerra es va considerar hipertròfia ventricular els valors de iMVE $\geq 49,2$ g / m^{2,7} en homes i de iMVE $\geq 46,7$ g / m^{2,7} en dones²⁴³.
- **Patrons d'estructura o geometria cardíaca:** dividits en tres grups: (1) HVE concèntrica en presència d'índex de MVE elevat ($> 49,2$ / $> 46,7$ homes/ dones) i GRPP elevat ($> 0,45$). (2) HVE excèntrica amb índex de MVE elevat i GRPP normal ($\leq 0,45$) i (3) remodelat concèntric, en presència d'índex de MVE normal ($\leq 49,2$ / $\leq 46,7$ homes/dones) i GRPP elevat ($\geq 0,45$).
- **Disfunció diastòlica:** segons els criteris de TRIV > 100 i/o de TDOE > 250 i/o E/A < 1 ²⁴⁴.

5) Lesions de substància blanca:

A fi d'efectuar una valoració acurada en l'estimació de les LSB i tenint en compte els estudis histopatològics practicats^{4,235}, els petits focus ("caps") d'hipersenyal en les banyes frontals, les línies primes ("pencil thin lining") o bandes regulars ("smooth") a nivell periventricular es van considerar dintre dels límits de la normalitat (graus 0-2 de LSB periventricular). Basant-nos en estudis longitudinals poblacionals, en els quals les LSB inicialment confluents o de franca confluència (grau 2 i 3 d'extensió), i les lesions irregulars periventriculars (grau 3 periventricular) estan directament relacionades amb la microangiopatia i progressen en el temps⁶⁴, vam dividir els pacients en dos grups en funció de la presència o no d'aquests tipus de lesions.

1) pacients amb LSB (de naturalesa vascular-isquèmica): aquells pacients amb grau 2 ó 3 d'extensió LSB subcortical, o grau 3 periventricular, o amb un nombre elevat de lesions subcorticals (grau 2 ó 3 de nombre de LSB subcortical).

2) pacients sense LSB: aquells pacients amb grau 0 ó 1 d'extensió i nombre de LSB subcortical i grau 0-2 de LSB periventricular.

■ 7.6. Anàlisi estadístic

L'anàlisi entre grups es va realitzar mitjançant el programa estadístic SPSS/PC+ v:11,5 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Es va aplicar el test de Kolmogorov-Sminov per tal de valorar la distribució de les variables dividint-se en variables de distribució normal o homogènia i variables de distribució no paramètrica. Els valors de les variables de distribució normal es van expressar en mitjanes i en desviacions estàndard, mentre que les variables de distribució no paramètrica es van calcular en medianes i rangs.

A fi de poder efectuar l'estudi comparatiu entre pacients amb els diferents factors de risc i la presència o no de LSB es van practicar anàlisis univariants mitjançant el test X^2 o el test exacte de Fisher per a variables categòriques o qualitatives, el t-test de Student per a variables de distribució normal i el test de U-Mann-Whitney per a les variables de distribució no paramètrica.

Per establir les relacions i correlacions entre els diferents paràmetres es va practicar l'anàlisi univariant aplicant el model de regressió línia de Pearson per les variables de distribució normal i el de Spearman, per a les variables no paramètriques.

A fi de poder identificar els factors determinants independents de les diverses variables estudiades s'han efectuat diferents models de regressió logística múltiple.

El model finalment acceptat s'ha efectuat amb el conjunt format pel mínim de variables independents que tenien el màxim poder predictiu per a la variable dependent (LSB), a partir del mètode maximum likelihood backward stepping (pas a pas enrera). Per fer l'estimació del risc relatiu dels factors determinants independents s'han utilitzat odds ratios (coeficients de regressió exponencial) amb un interval de confiança (CI) del 95%. En totes les anàlisis efectuades s'han considerat valors estadísticament significatius a partir de $p < 0,05$.

E. RESULTATS

8. Població estudiada

L'estudi inclou un total de 136 individus, ajustats per edat i sexe, dividits en dos grups de pacients i un grup control. Els grups de pacients estan formats per malalts no diabètics, 55 amb IRC pre-diàlisi i 49 amb HTA essencial. El grup control està format per 32 individus sans.

Dels 55 pacients amb IRC, 3 van ser exclosos al no poder practicar-se l'estudi de ressonància magnètica cranial per claustrofòbia. La mostra va quedar reduïda a 52 pacients, dels quals 38 eren homes (73,1%) i 14 dones (26,9%), d'edats compreses entre 30 a 60 anys amb una mitjana de 49 ± 9 anys i amb una mitjana d'índex de massa corporal de $26,81 \pm 3,8$ kg/m². Tots eren hipertensos i el 94% rebien tractament antihipertensiu.

Dels 49 pacients hipertensos, 37 eren homes (75,5%) i 12 dones (24,5%), d'edats compreses entre 30 a 60 anys amb una mitjana de 50 ± 8 anys i amb una mitjana d'índex de massa corporal de $28,87 \pm 4,2$ kg/m². Tots rebien tractament amb fàrmacs hipotensors.

El grup control estava format per 32 individus, 21 homes (65,6%) i 11 dones (34,4%) de 30 a 60 anys amb una mitjana d'edat de 49 ± 7 anys i amb estudi de RM cranial normal. Tots eren normotensos amb xifres tensionals per sota de 140/90 mmHg.

9. Resultats dels protocols d'estudi

■ 9.1. PROTOCOL I: Lesions de substància blanca en pacients de mitjana edat amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi: prevalença, relació amb els factors de risc vascular i l'afectació cardíaca.

9.1.1. Freqüència de variables en pacients amb IRC pre-diàlisi:

A) Dades clíniques i determinacions analítiques:

Les característiques demogràfiques, clíniques, bioquímiques bàsiques i les determinacions de l'estat inflamatori i oxidatiu dels 52 malalts estudiats es recullen en la Taula 6.

La causa més prevalent de la malaltia renal va ser la nefropatia de tipus glomerular en 18 pacients (34,6%), seguida per la de causa túbulo-intersticial o malaltia poliquística en 15 malalts (28,8%) i per la malaltia renal d'origen desconegut en 10 casos (19,2%). La nefropatia d'origen vascular es va reportar en 9 casos (17,3%), dels quals en 6 era secundària a nefrosclerosi hipertensiva i en 3 de causa isquèmica.

La majoria de pacients (47 pacients: 90,3%) referien història d'insuficiència renal de llarg temps d'evolució (30 pacients: 62% d'1 a 10 anys i 17 pacients: 32% >10 anys). Tots mostraven graus d'insuficiència renal de moderada a severa, en 22 i 25 pacients grau 3 i 4 (42,3%, 48,1%) i cinc pacients amb grau 5 o avançat (9,6%).

El 10% (5 pacients) referien antecedents cardiovasculars. Tots els pacients eren hipertensos, la majoria (46 pacients: 88,4%) de llarg temps d'evolució (23 casos HTA de 1 a 10 anys i 23 pacients HTA >10 anys). El 94,2% (49 pacients) estaven tractats farmacològicament, amb un bon control de xifres tensionals en un 48% de casos (25 casos). Els tipus de fàrmacs i la freqüència es mostra en la Taula 7.

Altres factors de risc vascular com ara l'hàbit tabàquic i enòlic es van reportar en 14 (27,5%) i en 18 pacients (35,2%) respectivament. En 22 casos existien criteris de dislipèmia (42,3%) i 8 pacients eren obesos (15,4%).

En un 64,4% (29 pacients) la determinació dels marcadors d'inflamació (PCR i IL6) van mostrar valors per sobre de la mitjana del grup.

B) Dades ecocardiogràfiques i doppler color:

Els resultats dels estudis ecocardiogràfics i de doppler-color es mostren en la Taula 8. Dels 52 pacients inclosos, en 46 es van poder recollir les dades necessàries per tal de valorar la presència de la hipertròfia cardíaca i fer els càlculs de la geometria cardíaca. En la resta no va ser possible efectuar les mesures per manca d'una bona finestra d'exploració. Així, en 17 pacients la geometria cardíaca va ser classificada com a concèntrica (37%), 11 casos remodelada (23,9%), 10 excèntrica (21,7%) i en 8 va ser normal (17,4%).

La valoració de la funció diastòlica va ser possible en 42 pacients del total de la mostra, dels quals en 24 casos es va trobar un patró de disfunció diastòlica (57,1%).

C) Anàlisi de la freqüència de LSB:

Del total de 52 pacients estudiats, en 17 casos (32,7%) es van trobar lesions de substància blanca. En la resta, l'anàlisi dels estudis de ressonància van ser considerats normals o amb LSB no significativa (35 pacients: 67,30%).

Taula 6. Característiques basals dels pacients amb IRC pre-diàlisi (n = 52)

Dades demogràfiques:	
Edat (anys)	48,98 (9,035)
Sexe (H/D)	38/14†
Pes (Kg)	74,18 (12,59)
Talla (m)	1,66 (0,08)
IMC (Kg/m ²)	26,81 (3,82)
TA (mmHg)	
TAS	141,82 (21,73)
TAD	86 (10,35)
pressió pols	55,75(16,79)
Nº fàrmacs hipotensors	2,35(1,4)
Dades analítiques:	
Colesterol total (mmol/l)	5,05 (1,2)
Colesterol-HDL	1,2 (0,35)
Colesterol-LDL	3,04 (1,18)
Triglicèrids(mmol/l)	1,7 (0,78)
Glucèmia (mmol/l)	5,04 (0,55)
Hemoglobina (g/dl)	12,6 (1,62)
Fibrinogen (mg/dl)	488 (126)
Albúmina (g/l)	40,05 (3,98)
Calci (mmol/l)	2,32 (0,18)
Fòsfor (mmol/l)	1,48 (0,35)
Ca/P	3,42 (0,77)
PTH (pg/ml)	165 (124)
Creatinina (µmol/l)	335,51 (142,33)
Clearance creatinina (ml/min)	28 (12,58)
Proteinúria (g/24 h)	1,72 [0,02-9,62]*
Estat inflamatori i oxidació:	
IL6 (pg/ml)	1,8 [0,34-7,57]*
Proteïna C reactiva (mg/l)	1,5 [0,20-22,7]*
Ac Anti LDL-oxidada (UI/ml)	22 [9-66,6]*
Activitat PON1 (UI/l)	184,80 [72,50-465,10]*
Concentració PON1 (mg/l)	58,12 [24,50-129,50]*

Valors expressats en mitjanes (desviacions estàndards entre parèntesi). † valor expressat en nº de casos. * Valors expressats en medianes (rangs entre claudàtors).

Taula 7. Tipus i freqüència de fàrmacs

hipotensors:	
alfa-antagonistes	14 (26,9)
beta-bloquejadors	“
antagonistes del calç	24 (46,2)
diürètics	31 (59,6)
ieca i/o ara II	40 (70,1)
ieca	26 (50)
ara II	14 (26,9)
antilipemians:	
estatines i/o fibrats	16 (30,8)
eritropoetina (EPO)	
	15 (28,8)

Els valors s'expressen en nº de pacients (percentatges entre parèntesi)

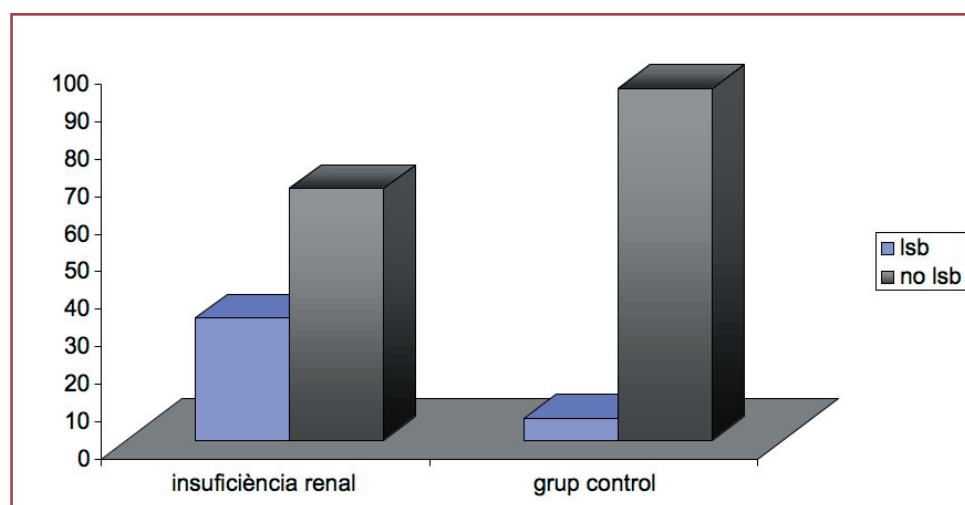
Taula 8. Dades ecocardiogràfiques i doppler color

Ecocardiograma:	
DTSVE (mm)	48,8 (0,60)
DTDVE (mm)	29,8 (0,67)
SIV (mm)	11,4 (0,16)
PPVE (mm)	11,5 (0,16)
IMVE (g/m ²)	55,37 (16,72)
GRPP (mm)	0,47 (0,09)
Índex doppler:	
freqüència cardíaca (bpm)	71,08 (14,02)
Ona A (m/s)	0,64 (0,23)
Ona E (m/s)	0,72 (0,14)
Quocient E/A	1,27 (0,48)
TDOE (msec)	177,91 (31,21)
TRIV (msec)	107,40 (19,51)

Els valors s'expressen en mitjanes (desviacions estàndards entre parèntesi)

9.1.2. Prevalença de lesions de substància blanca en pacients amb IRC pre-diàlisi:

El nombre de casos amb lesions de substància blanca en el grup de pacients urèmics va ser superior a la població normal (Fig. 14). Es van trobar LSB en un terç del total de la població urèmica estudiada: 33% (17 de 52 pacients amb IRC pre-diàlisi) i només en un 6% (2 de 32 individus) del grup control. Aquesta diferència va resultar estadísticament significativa ($p=0,008$)



▲ Fig. 14: prevalença de LSB en el grup de malalts urèmics i en el grup control.

9.1.3. IRC pre-diàlisi, lesions de substància blanca i factors de risc clàssics:

L'edat, les xifres de TAS, la pressió de pols (Fig 15 i 16) i l'existència d'antercedents de patologia cardiovascular, així com el nombre de fàrmacs hipotensors que prenien els malalts amb IRC pre-diàlisi i LSB, van ser significativament superiors respecte als pacients que no tenien lesions de substància blanca (Taula 9).

La comparació entre malalts amb o sense LSB, en relació amb la resta de factors de risc vascular i dades clíniques, no va mostrar resultats valorables. De tota manera, malgrat no obtenir-se valors estadísticament

significatius, són remarcables les diferències existents entre l'existència d'un bon control de les xifres tensionals i el temps d'evolució de la hipertensió arterial. Per a la primera variable cal ressaltar que el 64,7% de pacients amb LSB tenien un pitjor control de xifres tensionals, respecte al 45,7% del grup de pacients sense lesions de substància blanca ($p=0,16$). També, els casos amb LSB i història d'HTA de llarga evolució (>10 anys), van ser més nombrosos si es compara amb el nombre de pacients sense LSB (58,8% vs 37,1% $p= 0,1$). Per últim, els malalts amb LSB mostraven major tendència a la dislipèmia (53% vs 37% $p=0,21$), encara que sense diferències entre grups.

▲ Fig. 15: edat i sexe en funció de LSB.

▲ Fig. 16: xifres de TS en funció de LSB.

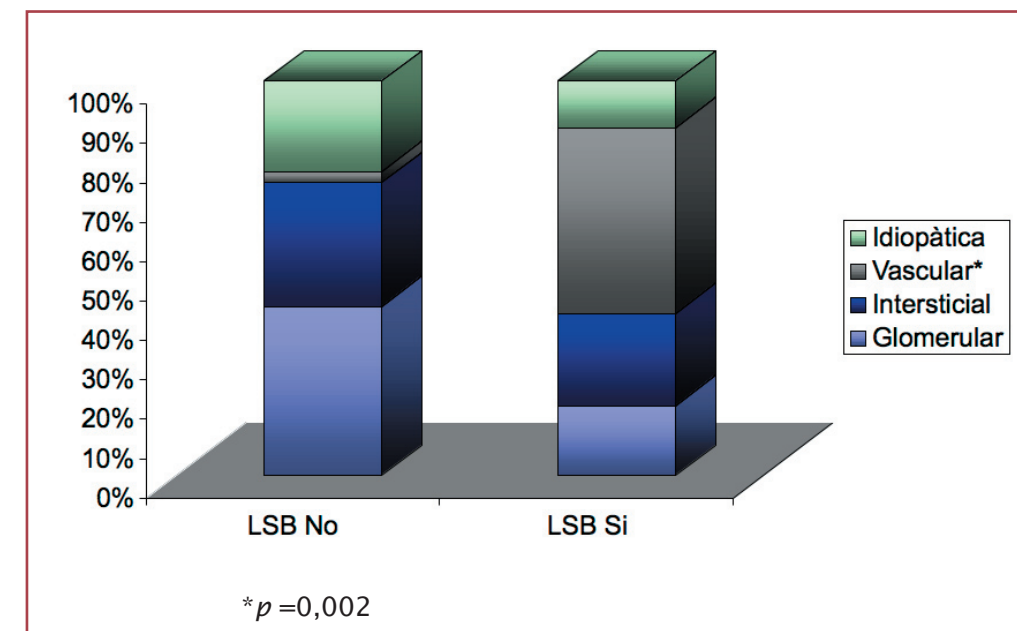
Taula 9. Característiques clíniques bàsiques i factors de risc tradicionals dels pacients amb IRC pre-diàlisi en funció de la presència de LSB.

Característiques clíniques	LSB (n= 17)	no LSB (n = 35)	valor de p
Edat (anys)*	54,47 (5,36)	46,31 (9,30)	<0,0001
Sexe (H/D) (nº)	10/7	28/7	ns
IMC (Kg/m ²)*	27,71 (4,86)	26,38 (3,20)	ns
Fumadors (%)	23,5	29,4	ns
Dislipèmia (%)	52,9	37,1	ns
Obesitat (%)	23,5	11,4	ns
Antecedents cardiovasc.(%)	23,5	2,9	0,03
TA(mmHg)*			
TAS	150 (26,18)	137,61 (18,17)	0,04
TAD	87,67 (11,60)	85,30 (9,77)	ns
pressió pols	62,82 (21,04)	52,31 (13,31)	0,03
Història de HTA (%)			
< 1 any	0	17	ns
1-10 anys	41,2	45,7	ns
> 10 anys	58,8	37,1	ns
No-control de la TA (%)	64,7	45,7	ns
Nº fàrmac hipotensors (nº)	2,88 (1,31)	2,09 (1,42)	0,05
IECA i/o ARA-II (%)	76,5	77,1	ns
Estatines i/o fibrats (%)	41,2	25,7	ns
tractament EPO (%)	29,4	28,6	ns

*Els valors s'expressen en mitjanes (desviacions estàndards entre parèntesi)

9.1.4. Malaltia renal i lesions de substància blanca.

La comparació entre els grups de pacients urèmics, amb o sense LSB, va mostrar diferències significatives en aquells pacients en els quals la nefropatia crònica era de causa vascular ($p=0,002$), identificant-se lesions de substància blanca en el 47% dels pacients amb malaltia renal d'aquest origen (fig. 17). No es van trobar diferències en el temps d'evolució ni tampoc en l'estadi o grau d'insuficiència renal (Taula 10).



▲ **Fig. 17:** relació entre l'origen de la nefropatia i la presència de LSB.

Taula 10. Característiques de la malaltia renal dels pacients amb IRC pre-diàlisi en funció de la presència de LSB.

Característiques clíniques	LSB (n= 17)	no LSB (n = 35)	valor de p
Causes de malaltia renal			
Glomerular	17,6	42,9	ns
Tubulo-Intersticial	23,5	31,4	ns
Vascular †	47	2,9	0,002
Desconeguda	11,8	22,9	ns
Estadi IR			
estadi 3	47	40	ns
estadi 4	41,2	51,4	ns
estadi 5	11,8	8,6	ns
Temps d'evolució IR			
< 1 any	0	9,1	ns
1-10 anys	64,7	60,6	ns
> 10 anys	35,3	30,3	ns

Els resultats s'expressen en percentatges.
 † nefrosclerosi, malaltia isquèmica renal.

9.1.5. IRC pre-diàlisi, lesions de substància blanca, determinacions analítiques i factors de risc no-clàssics: inflamació i estrès oxidatiu.

La valoració de les determinacions analítiques generals, hormonals i específiques per la funció renal no van mostrar diferències significatives entre els grups de pacients amb o sense LSB (Taula 11).

L'estudi comparatiu no va mostrar resultats diferencials en l'estat inflamatori entre el grup amb o sense LSB (81,5% vs 55,2 %, $p=0,07$), així com tampoc entre les xifres d'IL6 i els marcadors d'oxidació: anticossos anti LDL-oxidada i la determinació de la concentració i activitat de la PON1. De tota manera, ressaltar que la determinació aïllada dels valors de PCR va ser significativament superior en el grup de IRC i LSB (Taula 12).

Taula 11. Determinacions analítiques bàsiques dels pacients amb IRC pre-diàlisi en funció de la presència de LSB.

Paràmetres	LSB (n= 17)	no LSB (n = 35)	valor de <i>p</i>
Colesterol total (mmol/l)	5,14 (1,12)	5,01 (1,25)	ns
Colesterol-HDL	1,29 (0,29)	1,25 (0,38)	ns
Colesterol-LDL	3,05 (1,21)	3,04 (1,19)	ns
Triglicèrids(mmol/l)	1,57 (0,48)	1,85 (0,88)	ns
Glucèmia (mmol/l)	4,93(0,49)	5,10 (0,58)	ns
Hemoglobina (g/dl)	12,76 (2,04)	12,52 (1,40)	ns
Fibrinogen (mg/dl)	504,94(129,07)	480,85 (127,01)	ns
Albúmina (g/l)	40,23 (3,79)	39,95 (4,127)	ns
Calci (mmol/l)	2,32 (0,17)	2,32 (0,19)	ns
Fòsfor (mmol/l)	1,47 (0,40)	1,48 (0,33)	ns
Ca/P	3,38 (0,85)	3,44 (0,74)	ns
PTH (pg/ml)	179,7(117,5)	157,8(128,7)	ns
Creatinina (μmol/l)	311,41 (128,95)	347,22 (148,76)	ns
Clearance creatinina (ml/min)	26,19 (10,71)	28,88 (13,46)	ns
Proteinúria (g/24 h)	1,4 [0,02-4,30]*	2 [0,05-9,62]*	ns

Els valors s'expressen en mitjanes (desviacions estàndards entre parèntesi). * Valors expressats en medianes (rangs entre claudàtors).

Taula 12. Determinacions analítiques de l'estat inflamatori i d'oxidació dels pacients amb IRC pre-diàlisi en funció de la presència de LSB.

Paràmetres	LSB (n= 17)	no LSB (n = 35)	valor de <i>p</i>
IL6 (pg/ml)	2,08 [1,03-4,39]*	1,49 [0,34-7,57]*	ns
Proteïna C reactiva (mg/l)	3,09 [0,50-22,70]*	0,99 [0,2-18,4]*	0,03
Ac.anti LDL-oxidada (U/ml)	20,63 [10,8-66,62]*	20,6 [10,8-66,6]*	ns
Activitat PON1 (U/ml)	177 (106,5)	188 (97)	ns
Concentració PON1 (mg/l)	62,6 (23)	55,8 (17,4)	ns

Els valors s'expressen en mitjanes (desviacions estàndards entre parèntesi). * Valors expressats en medianes (rangs entre claudàtors).

9.1.6. IRC pre-diàlisi, lesions de substància blanca i afectació cardíaca.

La comparació de dades ecocardiogràfiques entre els grups va mostrar diferències significatives en l'estudi de la massa cardíaca, trobant-se valors significatius en el càlcul de l'IMVE, en la paret del ventricle esquerre i en el gruix relatiu, així com una major tendència a la hipertròfia cardíaca en el grup amb LSB (Taula 13).

No es van trobar diferències en relació amb el tipus de geometria cardíaca. Els pacients amb LSB van tenir quocients E/A més baixos que els pacients renals sense lesions, però la prevalença de disfunció diastòlica va ser similar en ambdós grups.

Taula 13. Dades ecocardiogràfiques i doppler color dels pacients amb IRC pre-diàlisi en funció de la presència de LSB.

Característiques clíniques	LSB (n= 17)	no LSB (n = 35)	valor de <i>p</i>
Ecocardiograma:*			
DTSVE (mm)	31,5 (8,4)	29 (5,7)	ns
DTDVE (mm)	48,2 (7,0)	49,1 (5,6)	ns
SIV (mm)	12 (1,7)	11,1 (1,6)	ns
PPVE (mm)	12,2 (0,10)	11,1 (0,17)	0,03
GRPP (mm)	0,51 (0,10)	0,45 (0,08)	0,04
IMVE (g/m ²)	64 (18,1)	51,1(12,6)	0,02
geometria cardíaca(%)			
Hipertròfia cardíaca (%)	73,3	51,6	ns
Hipertròfia concèntrica			
“	46,7	32,3	ns
“ excèntrica	26,7	19,4	ns
“ remodelada	20	25,8	ns
geometria normal			
“	6,7	22,6	ns
Índex doppler:*			
freqüència cardíaca (bpm)	77,46(12,87)	68 (13,68)	0,029
Ona A (m/s)	0,79 (0,25)	0,56 (0,19)	0,003
Ona E (m/s)	0,72 (0,16)	0,72(0,13)	ns
Quocient E/A	1,0 (0,41)	1,4 (0,46)	0,009
TDOE (msec)	175 (25,6)	179 (33,9)	ns
TRIV (msec)	107,9 (18,4)	107,1 (20,3)	ns

* Els valors s'expressen en mitjanes (desviacions estàndards entre parèntesi).

9.1.7. Factors predictius independents per l'existència de lesions de substància blanca.

Per tal de poder identificar quines de les diferents variables estudiades constituïen els factors determinants o predictius independents relacionats amb la presència de LSB, es van efectuar diferents models de regressió logística utilitzant la presència de LSB com a variable dependent.

Les variables independents incloses van ser aquelles que en l'estudi comparatiu havien donat resultats estadísticament significatius (edat, TAS, nefropatia de causa vascular, valors de PCR i IMVE).

Entre el diferents models aplicats només la nefropatia de causa vascular va resultar la única variable independent predictor per LSB: odds ratio (95% IC) $r=15,6 (1,27-191,54)$ i valor de $p = 0,03$ (Taula 14).

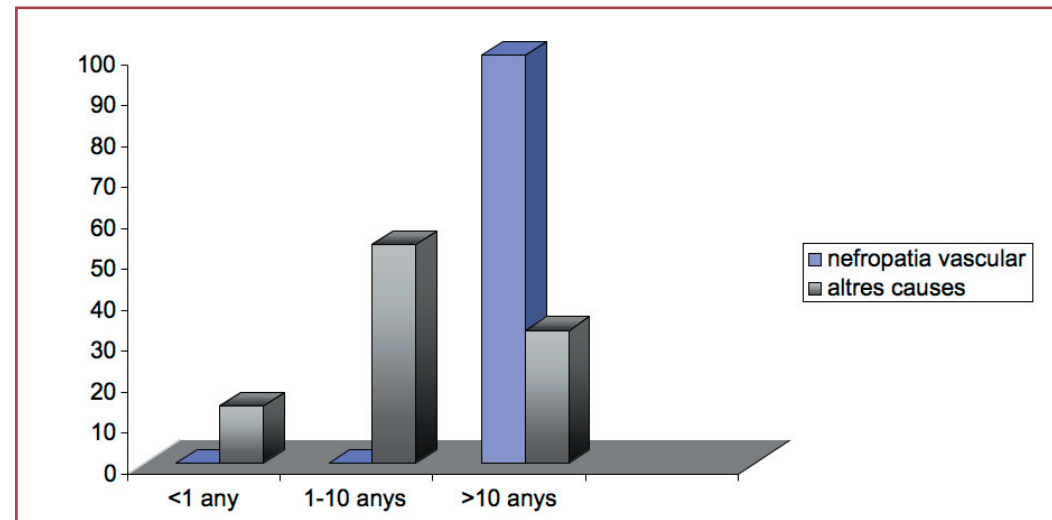
Taula 14. Anàlisi de regressió logística per la presència de LSB.

Variable	β	Odds Ratio	valor de <i>p</i>	95%CI
Edat	0,09	1,096	0,14	0,969-1,240
Tensió arterial sistòlica	2,74	1,00	1,00	0,956-1,046
IMVE	0,004	1,044	0,15	0,983-1,110
Nefropatia vascular	2,749	15,628	0,03	1,275-191,542
PCR	0,616	1,851	0,55	0,241-14,229
Constant	-11,289			

9.1.8. Lesions de substància blanca i nefropatia de causa vascular.

Respecte a la resta de malalts amb IRC d'altres orígens, els pacients urèmics de causa vascular van mostrar major edat, major nombre d'episodis de patologia cardiovascular prèvia, un temps d'evolució de la HTA més llarg (Fig.18) així com es tractaven amb major nombre de fàrmacs hipotensors. Les característiques d'aquests malalts es mostren en la Taula 15.

Per altra banda i malgrat no demostrar-se diferències significatives, els malalts amb nefropatia vascular van mostrar valors de TAS i de pressió del pols superiors a la resta de pacients, així com tendència a un pitjor control de les xifres tensionals.



▲ **Fig. 18:** prevalença de pacients amb nefropatia vascular i temps d'evolució de la hipertensió

L'anàlisi dels paràmetres analítics generals (glucèmia, calci, fòsfor, hemoglobina total i greixos en sang), de les determinacions hormonals (PTH) i de les determinacions específiques de la funció renal (creatinina sèrica, clearance de creatinina, proteinúria), així com d'albumina i del fibrinogen, no van mostrar diferències entre malalts amb nefropatia d'origen vascular i la resta, encara que cal ressaltar l'existència d'una major tendència a la dislipèmia i a l'obesitat per part dels malalts urèmics de causa vascular.

Malgrat trobar-se major tendència a la inflamació en els pacients amb nefropatia vascular, la diferència amb la resta de pacients urèmics d'altres causes no va resultar significativa (88,9% vs 58,3% $p=0,089$). També, els valors de PCR i IL6 sèrica varen ser superiors en els malalts vasculars, igualment sense diferències ressaltables entre els dos grups.

Els marcadors d'oxidació: anticossos anti LDL-oxidada i la determinació de la concentració i activitat de la PON1, no van mostrar resultats significatius.

L'estadi d'insuficiència renal no va donar diferències significatives (estadi 3: 44,4% vasculars vs 41,9% no-vasculars; estadi 4: 55,6% vasculars vs 46,5% no vasculars i estadi 5: 0% vasculars vs 11,6% no-vasculars).

Igualment, el temps d'evolució de la malaltia vasculo-renal no va donar diferències entre els dos grups, encara que la majoria de pacients urèmics de causa vascular tenien història d'insuficiència renal més enllà de 10 anys (55,6% vs 26,8% $p=0,08$).

L'afectació cardíaca analitzada mitjançant ecocardiografia no va donar diferències en el malats amb nefropatia vascular respecte a la resta (Taula 16).

Malgrat el resultat estadístic no significatiu ($p=0,26$) cal comentar que es complien criteris d'hipertrofia cardíaca en el 75% de pacients nefròpates d'origen vascular, en front del 55,3% en pacients nefròpates d'altres causes, així com també, van mostrar una discreta tendència a mostrar major massa cardíaca respecte dels pacients renals d'altres orígens (62,6 g/m^2 vs 53,8 g/m^2 $p=0,15$).

Tampoc van existir diferències en la geometria cardíaca entre els diferents pacients, encara que cal assenyalar que tots els malalts vasculars mostraven alteració de la geometria cardíaca amb tendència a la hipertrofia concèntrica respecte a la resta de pacients (62,5% vs 31,6% $p=0,28$).

En l'estudi doppler només es van trobar resultats significatius en els valors del quocient E/A. L'anàlisi de la funció diastòlica no va donar diferències significatives.

Taula 15. Característiques basals i factors de risc dels pacients amb IRC pre-diàlisi de causa vascular.

Característiques clíniques	vascular (n= 9)	no vascular (n = 43)	valor de <i>p</i>
Edat (<i>anys</i>)*	55,2 (± 4,9)	47,6 (±9,1)	0,021
Sexe (<i>H/D</i>) (<i>n</i> ^o)	5/4	33/10	ns
IMC (<i>Kg/m2</i>) *	28,4 (±3,9)	26,4 (±3,7)	ns
Fumadors (%)	22,2	28,6	ns
Dislipèmia (%)	66,7	37,2	ns
Obesitat (%)	33,3	11,6	ns
Antecedents cardiovascular (%)	44,4	2,3	0,002
TA(<i>mmHg</i>)*			
TAS	154 (±24,4)	139,2 (±20,2)	ns
TAD	85 (±8,2)	86 (±10)	ns
pressió pols	64 (±24,3)	52(±13,6)	ns
Història de HTA (%)			
< 1 any	0	14	ns
1-10 anys	0	53,5	ns
> 10 anys	100	32,5	0,001
No-control de la TA (%)	77,8	46,5	ns
Nº fàrmac hipotensors (<i>n</i> ^o)	3,5 (±1)	2 (±1,3)	0,004
IECA i/o ARA-II (%)	88,8	74,4	ns
IL6 (<i>pg/ml</i>)	2,08 [1,03-4,39]*	1,7 [0,34-7,57]*	ns
Proteïna C reactiva (<i>mg/l</i>)	3,42 [0,65-22,70]*	1,19 [0,2-18,4]*	ns
anti LDL-oxidada (<i>UI/ml</i>)	20,63 [10,8-66,62]*	20,6 [10,8-66,6]*	ns
Activitat PON1 (<i>UI/ml</i>)	157 (122)	190 (99)	ns
Concentració PON1 (<i>mg/l</i>)	56,1 (31,4)	59 (16)	ns

*Els valors s'expressen en mitjanes (desviacions estàndards entre parèntesi) * Valors expressats en medians (rangs entre claudàtors).

Taula 16. Dades ecocardiogràfiques i doppler color dels pacients amb IRC pre-diàlisi de causa vascular.

Característiques clíniques	vascular (n= 9)	no vascular (n = 43)	valor de <i>p</i>
Ecocardiograma:*			
DTSVE (<i>mm</i>)	30,2 (9,3)	29,7 (6,2)	ns
DTDVE (<i>mm</i>)	45,7 (7,3)	49,5 (5,6)	ns
SIV (<i>mm</i>)	12,7 (1,1)	11,1 (1,6)	ns
PPVE (<i>mm</i>)	12,7 (1,0)	11,2 (1,5)	ns
GRPP (<i>mm</i>)	0,57 (0,11)	0,45 (0,07)	ns
IMVE (<i>g/m2</i>)	62,6 (16,1)	53,8 (15,4)	ns
Hipertrofia cardíaca (%)	75	55,3	ns
geometria cardíaca(%)			
Hipertrofia concèntrica	62,5	31,6	ns
“ excèntrica	12,5	23,7	ns
“ remodelada	25	23,7	ns
geometria normal	0	21	ns
Índex doppler:*			
frequència cardíaca (<i>bpm</i>)	79,3(12,5)	69,3 (13,82)	ns
Ona A (<i>m/s</i>)	0,82 (0,12)	0,60 (0,24)	ns
Ona E (<i>m/s</i>)	0,65 (0,13)	0,73(0,14)	ns
Quocient E/A	0,8 (0,12)	1,3 (0,47)	0,008
TDOE (<i>msec</i>)	185 (28,7)	176 (31,8)	ns
TRIV (<i>msec</i>)	104,4 (12,8)	108 (20,7)	ns

* Els valors s'expressen en mitjanes (desviacions estàndards entre parèntesi).

9.2. PROTOCOL II: Lesions de substància blanca en pacients amb hipertensió arterial essencial de mitjana edat i funció renal conservada: estudi comparatiu entre pacients amb insuficiència renal pre-diàlisi i pacients amb hipertensió arterial essencial.

9.2.1. Freqüència de variables en pacients amb HTA essencial

A) Dades clíniques i determinacions analítiques:

Les característiques demogràfiques, clíniques, bioquímiques bàsiques i les determinacions de l'estat inflamatori de la mostra es recullen en la Taula 17.

La majoria de pacients (44 pacients: 89%) referien història de HTA de llarga evolució: (25 casos: 51% d'1 a 10 anys i 19 pacients: 38,8% >10 anys)

Tots els pacients prenen fàrmacs hipotensors, amb un bon control de les xifres tensionals en la meitat de casos (24 pacients: 49% casos). Els tipus de fàrmacs i la freqüència es mostra en la Taula 18.

En relació als factors de risc vascular, la majoria no fumaven (41 pacients: 83,7%) i no referien antecedents cardiovasculars (43 pacients: 87,8%). El 42,9% eren obesos (21 pacients), el 85,4% (41 casos) tenien dislipèmia i el 55,1% (27 pacients) prenen alcohol. Tan sols en 9 pacients (18,3%) es va trobar microalbuminúria.

En un 62,5% (30 pacients) la determinació dels marcadors d'inflamació (PCR i IL6) van mostrar valors per sobre de la mitjana del grup.

B) Dades ecocardiogràfiques i doppler color:

En els 49 casos es van poder recollir les dades necessàries per tal de valorar la presència de la hipertròfia cardíaca i fer els càlculs de la geometria cardíaca, completant els criteris d'hipertròfia de ventricle esquerre 36 casos (73,5%). En 26 pacients la geometria cardíaca va ser classificada com a concèntrica (53,1%), 10 casos d'excèntrica (20,4%), 5 de remodelada (10,2%) i la resta va ser normal (16,36%).

La valoració de la funció diastòlica va ser possible en 46 pacients del total de la mostra, dels quals, en 34 casos, es van trobar paràmetres de disfunció diastòlica (73,9%).

Els resultats dels estudis ecocardiogràfics i de doppler-color es mostren en la Taula 19.

C) Anàlisi de la freqüència de LSB:

Dels 49 pacients estudiats, en 14 (28,57%) es van trobar lesions de substància blanca, en la resta l'anàlisi de la RM va considerar-se normal o amb LSB no significativa (35 pacients: 71,42%).

Taula 17. Característiques basals dels pacients amb HTA essencial (n = 49)

Dades demogràfiques:	
Edat (<i>anys</i>)	50,33 (8,16)
Sexe (<i>H/D</i>)	37/12†
Pes (<i>Kg</i>)	81,72 (13,12)
Talla (<i>m</i>)	1,64 (0,22)
IMC (<i>Kg/m²</i>)	28,87 (4,27)
TA (<i>mmHg</i>)	
TAS	139,39 (20,40)
TAD	86 (11,84)
pressió pols (<i>mmHg</i>)	53,39 (13,77)
Nº fàrmacs hipotensors	2,5 (1,15)
Dades analítiques:	
Colesterol total (<i>mmol/l</i>)	5,07 (0,74)
Colesterol-HDL	1,29 (0,30)
Colesterol-LDL	3,10 (0,61)
Triglicèrids(<i>mmol/l</i>)	1,30 (0,62)
Glucèmia (<i>mmol/l</i>)	5,23 (0,67)
Fòsfor (<i>mmol/l</i>)	1,09 (0,31)
Hemoglobina (<i>g/dl</i>)	14,58 (1,13)
Fibrinogen (<i>mg/dl</i>)	373 (98,97)
Albúmina (<i>g/l</i>)	43,75 (3,28)
Creatinina (<i>μmol/l</i>)	90,17 (15,50)
Clearance creatinina (<i>ml/min</i>)	102,5 (23,65)
Microalbuminúria (<i>mg/24 h</i>)	10,6 [0,75-152]*
Estat inflamatori:	
IL6 (<i>pg/ml</i>)	1,3 [0,39-6,57]*
Proteïna C reactiva (<i>mg/l</i>)	1,4 [0,26-34,7]*

Valors expressats en mijanes (desviacions estàndards entre parèntesi), † valor expressat en nº de casos. * Valors expressats en medianes (rangs entre claudàtors).

Taula 18. Tipus i freqüència de fàrmacs	
hipotensors:	
alfa-antagonistes	6 (12,2)
beta-bloquejadors	20 (40,8)
antagonistes del calç	21 (42,9)
diürètics	36 (73,5)
ieca i/o ara II	48 (98)
antilipemians:	
estatives i/o fibrats	41 (83,7)

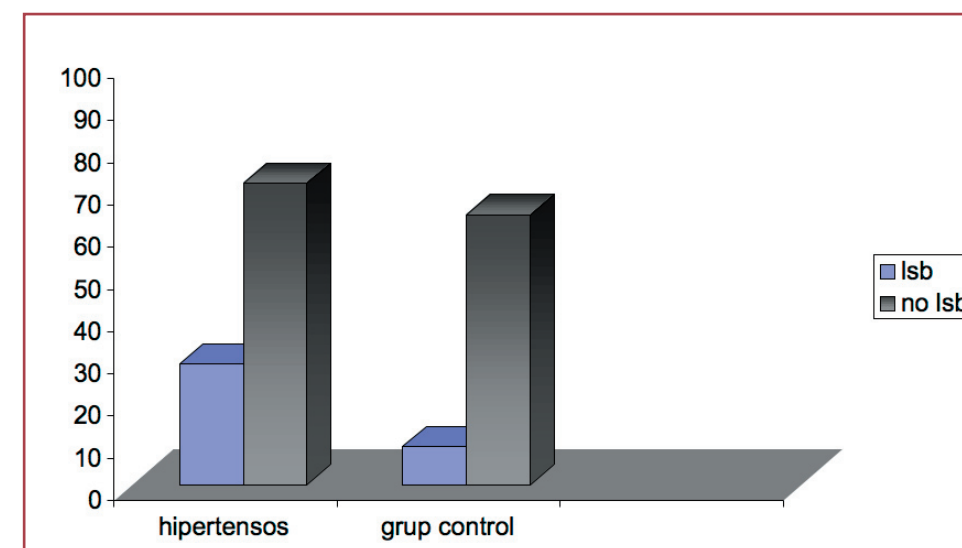
Els valors s'expressen en nº de pacients (percentatges entre parèntesi)

Taula 19. Dades ecocardiogràfiques i doppler color	
Ecocardiograma:	
DTSVE (mm)	31,1 (0,59)
DTDVE (mm)	49 (0,53)
SIV (mm)	12 (0,20)
PPVE (mm)	12 (0,20)
IMVE (g/m ²)	57,33 (16,29)
GRPP (mm)	0,49 (0,08)
Índex doppler:	
freqüència cardíaca (bpm)	70,89 (12,80)
Ona A (m/s)	0,62 (0,16)
Ona E (m/s)	0,72 (0,13)
Quocient E/A	1,23 (0,41)
TDOE (msec)	157,17 (36,97)
TRIV (msec)	133,26 (41,04)

Els valors s'expressen en mtijanes (desviacions estàndards entre parèntesi)

9.2.2. Prevalença de lesions de substància blanca en pacients amb hipertensió arterial essencial

El nombre de casos de pacients hipertensos amb LSB va ser superior a la població normal (Fig. 19). En el grup amb hipertensió essencial la prevalença va ser del 29% (14 malalts amb HTA) en front del 6% del grup control. A l'igual que succeïx amb la població urèmica, aquesta diferència va resultar significativa ($p=0,03$).



▲ Fig. 19: prevalença de LSB en el grup de malalts hipertensos i en el grup control.

9.2.3. HTA essencial, lesions de substància blanca i factors de risc clàssics

No es van trobar diferències significatives entre pacients hipertensos amb o sense LSB pel que fa a l'edat, el sexe o en relació a la resta de variables demogràfiques.

Com a dades diferencials, l'estudi va mostrar valors de TAD més elevats i un major temps d'evolució de la HTA en aquells pacients hipertensos amb LSB, trobant-se diferències significatives en els malalts amb LSB i temps d'evolució d'hipertensió arterial >10 anys (Taula 20).

També, encara que sense resultats significatius, els pacients hipertensos amb LSB va mostrar xifres de TAS més elevades i major tendència a un pitjor control de xifres tensionals respecte al grup sense LSB (71,4% vs 42,9% $p=0,06$).

El nombre de fàrmacs hipotensors, les xifres de la pressió de pols, la coexistència d'antecedents cardiovasculars, així com l'estudi comparatiu amb la resta de factors de risc vascular recollits (hàbit tabàquic, enòlic, obesitat i dislipèmia), no van mostrar diferències.

9.2.4. HTA essencial, lesions de substància blanca, determinacions analítiques bàsiques i factors de risc no clàssics: inflamació

L'estudi comparatiu dels paràmetres analítics, tants generals (glucèmia, calci, fòsfor, hemoglobina total i greixos en sang), com l'albumina en sang i el fibrinogen, no va resultar significatiu (Taula 20). L'excrecció urinària d'albumina i la presència de microalbuminúria van ser similars en ambdós grups.

El 62,5% (30 pacients) de malalts hipertensos complien criteris d'estat inflamatori però l'estudi comparatiu no va donar diferències entre els pacients amb o sense LSB, (61,5% vs 62,9% $p=0,5$) observant-se xifres de proteïna C reactiva i de la IL6 similars.

9.2.5. HTA essencial, lesions de substància blanca i afectació cardíaca

L'estudi dels paràmetres ecocardiogràfics (hipertròfia, geometria cardíaca) i de doppler color es mostren en la Taula 21. La comparació entre grups amb o sense LSB no va donar resultats valorables, encara que es va observar una discreta tendència a mostrar major massa cardíaca i major grau de disfunció diastòlica per part dels hipertensos amb LSB, encara que sense diferències significatives (85,7% vs 68,8% $p=0,2$).

Taula 20. Característiques bàsiques i factors de risc dels pacients amb HTA essencial en funció de la presència de LSB.

	LSB (n= 14)	no LSB (n = 35)	valor de <i>p</i>
Edat (anys)*	51,79 (8,47)	49,74 (8,08)	ns
Sexe (H/D) (nº)	10/4	27/8	ns
IMC (Kg/m ²) *	28,8 (3,6)	28,8 (4,5)	ns
Fumadors (%)	14,3	17,1	ns
Dislipèmia (%)	92,9	82,4	ns
Obesitat (%)	33,3	25	ns
Antecedents cardiovasc.(%)	14,3	11,4	ns
TA(mmHg)*			
TAS	145 (23,58)	137,11 (18,87)	ns
TAD	91,60 (14,62)	85,75 (9,91)	0,035
pressió pols	53,50 (14,72)	53,35 (13,59)	ns
Història de HTA (%)			
< 1 any	0	14,3	ns
1-10 anys	35,7	57,1	ns
> 10 anys	64,3	28,6	0,045
Nº-control de la TA (%)	71,4	42,9	ns
Nº fàrmac hipotensors (nº)	2.57 (1.15)	2.49 (1.17)	ns
IECA i/o ARA-II (%)	100	97,1	ns
Estatines i/o fibrats (%)	92,9	82,4	ns
Proteïna C reactiva (mg/l)	1,3[0,26-9,27]**	1,5[0,36-34,70]**	ns
IL6(pg/l)	1,5[0,39-5,91]**	1,3[0,66-6,57]**	ns
Albumina (g/l)	42,70 (2,85)	44,19 (3,39)	ns
Fòsfor (mmol/l)	1,06 (0,28)	1,10 (0,33)	ns
Creatinina (µmol/l)	88,49 (16,89)	90,84 (15,11)	ns
Clearance creatinina (ml/min)	95,94 (12,81)	105,13 (26,50)	ns
Excrecció urinària d'albumina (mg/24 h)	13,5[0,75-48,20] *	10,3[3,30-152,]**	ns
Colesterol total (mmol/l)	5,24 (0,87)	5,00 (0,68)	ns
Colesterol-HDL	1,42 (0,40)	1,23 (0,24)	ns
Colesterol-LDL	3,12 (0,67)	3,09 (0,59)	ns
Triglicèrids(mmol/l)	1,30 (0,87)	1,31 (0,50)	ns
Glucèmia (mmol/l)	5,29 (0,61)	5,21 (0,70)	ns
Hemoglobina (g/dl)	14,05 (1,23)	14,80 (1,04)	ns
Fibrinogen (mg/dl)	370,92(104,21)	374,85 (98,33)	ns

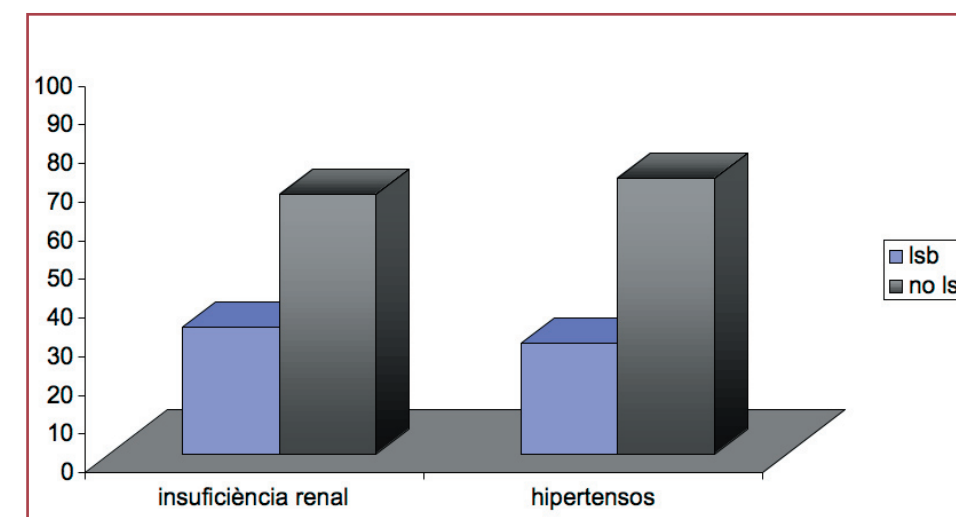
*Valors s'expressats en mitjanes (desviacions estàndards entre parèntesi) ** Valors expressats en medianes (rangs entre claudàtors).

Taula 21. Dades ecocardiogràfiques i doppler color dels pacients amb HTA essencial en funció de la presència de LSB.			
Característiques clíniques	LSB (n= 14)	no LSB (n = 35)	valor de p
Ecocardiograma:*			
DTSVE (mm)	30 (6,6)	31,5 (5,7)	ns
DTDVE (mm)	47,7 (6,0)	49,6 (5,1)	ns
SIV (mm)	12 (2,8)	11,1 (1,6)	ns
PPVE (mm)	12,4 (0,2)	11,8 (0,15)	ns
GRPP (mm)	0,52 (0,11)	0,48 (0,06)	ns
IMVE (g/m ^{2,7})	62,4 (23,2)	55,2 (12,3)	ns
Hipertròfia cardíaca (%)	78,6	71,4	ns
geometria cardíaca(%)			
Hipertròfia concèntrica	57,1	51,4	ns
“ excèntrica	21,4	20	ns
“ remodelada	7	11,4	ns
geometria normal	14,3	17,1	ns
Índex doppler:*			
freqüència cardíaca (lpm)	69,7(11,27)	71,3 (13,49)	ns
Ona A (m/s)	0,58 (0,14)	0,63 (0,16)	ns
Ona E (m/s)	0,72 (0,13)	0,72(0,14)	ns
Quocient E/A	1,2 (0,44)	1,2 (0,40)	ns
TDOE (msec)	155 (36,7)	158 (37,6)	ns
TRIV (msec)	129,2 (32,4)	135 (44,6)	ns

* Els valors s'expressen en mitjanes (desviacions estàndards entre parèntesi).

9.2.6. Estudi comparatiu entre els pacients amb IRC pre-diàlisi i els pacients hipertensos

No es van trobar diferències significatives en les prevalences de LSB dels pacients amb IRC pre-diàlisi i els malalts amb hipertensió arterial (33%: 17 pacients amb IRC pre-diàlisi i 29%: 14 malalts amb hipertensió arterial essencial $p= 0,4$) (Fig. 20).



▲ Fig. 20: prevalença de LSB en pacients amb IRC pre-diàlisi i malalts amb HTA.

Des del punt de vista demogràfic, l'estudi comparatiu entre els malalts amb IRC pre-diàlisi i els malalts amb hipertensió arterial essencial, no va trobar diferències significatives, a excepció de l'IMC el qual va resultar superior pel segon grup (26,8 Kg/m² en IRC vs 28,8 Kg/ m² HTA $p=0,03$).

Pel que fa a les dades clíniques, es va trobar un major nombre de pacients que complien criteris de dislipèmia i obesitat en la població hipertensa respecte a l'urèmica, (dislipèmia: 42,3% IRC vs 85,4% HTA $p=0,001$; obesitat: 15,4% IRC vs 42,9% HTA $p=0,002$).

La comparació de la resta de factors de risc vasculars clàssics, com l'hàbit enòlic, tabàquic etc. i no tradicionals, com l'estat inflamatori, no va donar diferències entre els dos grups de pacients (inflamació: 64,4% IRC vs 62,5% HTA)

Pel que fa a les xifres tensionals (TAS/TAD: 141/86 IRC vs 139/86 HTA) i el seu control (no-control 51,9% IRC vs 48% HTA), la pressió de pols (55,7 IRC vs 53,3 HTA) i el nombre de fàrmacs i tipus d'antihipertensius (2,3 IRC vs 2,5 HTA) que prenen els pacients, el resultats van ser similars en ambdós grups. Com a única dada diferencial destacable és que hi va haver

major nombre de pacients hipertensos que prenién estatines i/o fibrats que en el grup de malalts renals, com a conseqüència de l'existència d'un major nombre de malalts dislipèmics en el grup d'hipertensos (85,4% HTA vs 30,8% en IRC $p=0,0001$).

Tampoc es van trobar diferències en relació amb el temps d'evolució de la hipertensió arterial (entre 1-10 anys: 44,2% IRC vs 51% HTA, >10 anys: 44,2% IRC vs 38,8% HTA) o amb la presència d'antecedents cardiovasculars (10% IRC vs 12,2% HTA).

De totes les determinacions analítiques estudiades en ambdós grups, es van trobar diferències significatives en aquells paràmetres que fan referència a la insuficiència renal (creatinina, clearance creatinina), amb valors clarament aixecats pels pacients amb urèmia, i en el contingut de triglicèrids en sang, superior en el grup d'hipertensos.

També, la determinació del fibrinogen en sang i les xifres d'albumina sèrica varen ser superiors i inferiors respectivament, en els pacients amb urèmia, així com l'estat anèmic, amb xifres d'hemoglobina significativament inferiors en els malalts amb IRC (Taula 22).

L'estudi ecocardiogràfic i de doppler color no va mostrar diferències entre el grup d'hipertensos i el grup de malalts renals, tot i que existeix una major tendència a la hipertròfia cardíaca (58,7% IRC vs 73,5% HTA $p=0,09$) i al compliment de criteris de disfunció diastòlica per part dels malalts amb hipertensió essencial (57% IRC vs 73,9% HTA $p=0,07$).

Taula 22. Determinacions analítiques del grup amb IRC pre-diàlisi i del grup amb HTA essencial

Paràmetres	IRC (n= 52)	HTA (n = 49)	valor de p
Albúmina (g/l)	40 (3,9)	43,7 (3,2)	<0,0001
Fòsfor (mmol/l)	1,4 (0,35)	1,09 (0,3)	<0,0001
Creatinina (μmol/l)	335,5 (142,3)	90,17 (15,50)	<0,0001
Clearance creatinina (ml/min)	29,12 (12,68)	102,51(23,65)	<0,0001
Colesterol total (mmol/l)	5,05 (1,2)	5,07 (0,74)	ns
Colesterol-HDL	1,2 (0,35)	1,29 (0,30)	ns
Colesterol-LDL	3,04 (1,18)	3,1 (0,61)	ns
Triglicèrids(mmol/l)	1,7 (0,78)	1,3 (0,62)	0,002
Glucèmia (mmol/l)	5,04 (0,55)	5,23 (0,67)	ns
Hemoglobina (g/dl)	12,06 (1,62)	14,58 (1,13)	<0,0001
Fibrinogen (mg/dl)	488,73(126,9)	373,70 (98,97)	<0,0001
IL6 (pg/ml)	1,8 [0,34-7,57]*	1,3 [0,39-6,57]*	ns
Proteïna C reactiva (mg/l)	1,5 [0,20-22,7]*	1,4 [0,26-34,7]*	ns

Valors expressats en mitges (desviacions estàndards entre parèntesi). * Valors expressats en mitjanes (rangs entre claudàtors).

9.2.7. IRC pre-diàlisi, hipertensió arterial essencial i lesions de substància blanca.

Globalment, l'anàlisi comparatiu entre els malalts renals amb LSB (17 casos) i els pacients hipertensos amb LSB (14 casos), va donar resultats similars a la comparació global dels dos grups (Taula 23).

Es van trobar diferències ressaltables en el nombre de pacients dislipèmics amb LSB, resultant les prevalences superiors en el grup d'hipertensos respecte als pacients amb urèmia (52,9% IRC vs 92,9% HTA $p=0,018$).

També, i relacionat amb la variable anterior, va ser superior el nombre de pacients hipertensos amb LSB que prenién estatines i/o fibrats respecte al grup de malalts renals (41,2% IRC vs 92% HTA $p=0,003$).

A diferència de l'anàlisi global dels dos grups, no es van trobar diferències en els valors de l'IMC (27,7 Kg/m² IRC vs 28,8 Kg/ m² HTA) ni en el percentatge d'obesos dels pacients amb LSB (23,5 % IRC vs 33.3% HTA).

La comparació de la resta de factors de risc vascular, com l'hàbit enòdic i tabàquic, tampoc va donar resultats significatius.

L'estudi dels paràmetres inflamatoris no va donar diferències significatives (81,5% IRC vs 61,5% HTA), tot i que els malalts renals amb LSB mostraven tendència a un major estat inflamatori que els hipertensos amb LSB, i les xifres de PCR i IL6 van ser superiors en els pacients amb IRC pre-diàlisi amb lesions que en els malalts amb HTA amb LSB.

Les xifres de tensió arterial, així com la dificultat del seu control, la pressió de pols i el nombre i tipus de fàrmacs antihipertensius que prenién els pacients, van ser similars en ambdós grups, tot i que va existir tendència a trobar xifres més elevades de TAS en els pacients urèmics amb LSB i de xifres més elevades de TAD en els pacients hipertensos amb lesions.

A l'igual que l'estudi comparatiu global dels dos grups de pacients, no es van trobar diferències en relació amb el temps d'evolució de la HTA ni tampoc amb la presència d'antecedents cardiovasculars destacant, en els dos grups de malalts amb LSB, una llarga història de HTA, superior als 10 anys.

De forma similar, la comparació de les diferents determinacions analítiques estudiades només va trobar diferències significatives en aquells paràmetres que fan referència a la insuficiència renal (creatinina, clearance creatinina) i també en la hiperfibrinogèmia. Els valors d'hemoglobina varen ser menors en els pacients urèmics amb LSB que en els pacients hipertensos amb lesions, encara que la diferència no va ser significativa.

A diferència de l'estudi global, no es van trobar diferències en el contingut de triglicèrids en sang ni en l'albumina sèrica dels pacients renals o hipertensos amb LSB.

Taula 23. Característiques basals i factors de risc dels pacients amb IRC pre-diàlisi i HTA essencial amb LSB.

	IRC (n= 17)	HTA (n = 14)	valor de p
Edat (anys)*	54,47(5,36)	51,79 (8,47)	ns
Sexe (H/D) (nº)	10/7	10/4	ns
IMC (Kg/m ²) *	27,71(5,36)	28,8 (3,6)	ns
Fumadors (%)	23,5	14,3	ns
Dislipèmia (%)	52,9	92,9	0,01
Obesitat (%)	23,5	33,3	ns
Antecedents cardiovasc.(%)	23,5	14,3	ns
TA(mmHg)*			
TAS	150 (25,18)	145 (23,58)	ns
TAD	87,67 (11,60)	91,60 (14,62)	ns
pressió pols	62,82(21,04)	53,50 (14,72)	ns
Història de HTA (%)			
< 1 any	0	0	ns
1-10 anys	41,2	35,7	ns
> 10 anys	58,8	64,3	ns
No-control de la TA (%)	64,7	71,4	ns
Nº fàrmac hipotensors (nº)	2,88(1,31)	2,57 (1,15)	ns
IECA i/o ARA-II (%)	76,5	100	ns
Estatines i/o fibrats (%)	41,2	92,9	0,003
Proteïna C reactiva (mg/l)	3,09[0,50-22,70]**	1,3[0,26-9,27]**	ns
IL6 (pg/l)	2,08[1,03-4,39]**	1,5[0,39-5,91]**	ns
Albumina (g/l)	40,23 (3,79)	42,70 (2,85)	ns
Fòsfor (mmol/l)	1,47 (0,40)	1,06 (0,28)	ns
Creatinina (µmol/l)	311,41 (128,95)	88,49 (16,89)	<0,001
Clearance creatinina (ml/min)	26,19 (10,71)	95,94 (12,81)	<0,001
Colesterol total (mmol/l)	5,14 (1,12)	5,24 (0,87)	ns
Colesterol-HDL	1,29 (0,29)	1,42 (0,40)	ns
Colesterol-LDL	3,05 (1,21)	3,12 (0,67)	ns
Triglicèrids(mmol/l)	1,57 (0,48)	1,30 (0,87)	ns
Glucèmia (mmol/l)	4,93 (0,49)	5,29 (0,61)	ns
Hemoglobina (g/dl)	12,76 (2,04)	14,05 (1,23)	ns
Fibrinogen (mg/dl)	504,94(129,07)	370,92(104,21)	0,03

*Els valors s'expressen en mijanes (desviacions estàndards entre parèntesi) ** Valors expressats en medianes (rangs entre claudàtors)

9.2.8. IRC pre-diàlisi, hipertensió arterial essencial, lesions de substància blanca i afectació cardíaca

L'estudi ecocardiogràfic i de doppler color dels malalts renals o hipertensos amb LSB no va mostrar diferències, tret dels valors d'ona a, el TDOE i el TRIV (Taula 24).

La hipertròfia cardíaca va ser observada amb percentatges similars a ambdós grups (73,3% IRC vs 78,6 HTA) però amb major tendència a la disfunció diastòlica per part dels malalts amb hipertensió i LSB (64,3% IRC vs 85,7% HTA vs $p=0,1$).

Taula 24. Dades ecocardiogràfiques i doppler color dels pacients amb IRC pre-dialisi i HTA en funció de la presència de LSB.

Característiques clíniques	IRC (n= 17)	HTA (n = 14)	valor de <i>p</i>
Ecocardiograma:*			
DTSVE (mm)	31,5 (8,4)	30 (6,6)	ns
DTDVE (mm)	48,2 (7,0)	47,7 (6,0)	ns
SIV (mm)	12 (1,7)	12 (2,8)	ns
PPVE (mm)	12,2 (0,10)	12,4 (0,2)	ns
GRPP (mm)	0,51 (0,10)	0,52 (0,11)	ns
IMVE (g/m ²)	64 (18,1)	62,4 (23,2)	ns
Hipertròfia cardíaca (%)	73,3	78,6	ns
geometria cardíaca(%)			
Hipertròfia concèntrica	46,7	57,7	ns
“ excèntrica	26,7	21,4	ns
“ remodelada	20	7	ns
geometria normal	64,7	14,3	ns
Índex doppler:*			
freqüència cardíaca (bpm)	77,46 (12,87)	69,7(11,27)	ns
Ona A (m/s)	0,79 (0,25)	0,58 (0,14)	0,01
Ona E (m/s)	0,72 (0,16)	0,72 (0,13)	ns
Quocient E/A	1,0 (0,41)	1,2 (0,44)	ns
TDOE (msec)	175 (25,6)	155 (36,7)	0,04
TRIV (msec)	107,9 (18,4)	129,2 (32,4)	0,04

* Els valors s'expressen en mitjanes (desviacions estàndards entre parèntesi).

F. DISCUSSIÓ

10. Lesions de substància blanca en pacients de mitjana edat amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi

En la revisió de la literatura hem trobat nombrosos treballs en els que s'ha estudiat la prevalença de les lesions de substància blanca cerebral, obtenint-se resultats molt diferents entre ells. Les xifres publicades fins ara oscil·len des del 27% fins al 96%, interval molt ampli a l'igual que les característiques de les mostres, degut a la inclusió d'un volum important d'individus amb gran variabilitat de base. Alguns dels treballs s'han efectuat sobre voluntaris sans, altres sobre la població general i en altres només s'estudien individus amb demència o amb antecedents de malaltia cardiovascular o cerebrovascular. En general, es tracta de treballs que estudien poblacions molt voluminoses, la majoria en subjectes d'edat avançada, superior als 65 anys, amb diferents perfils clínics i diferents factors de risc vascular que van des de la malaltia diabètica de base a d'altres, com l'existència d'antecedents de patologia vascular cerebral (ictus, infarts llacunars, etc) i/o antecedents de patologia cardiovascular^{49,50,57,62,63,111,138,139}. A més, no hem d'oblidar la possible influència ocasionada per les diferents tècniques i els diferents aparells d'imatge usats, així com també, pels mètodes de valoració i classificació de les lesions, que van des de graduar les LSB amb escales visuals semiquantitatives, diferents i adaptades segons el grup de treball, fins a altres estudis de tipus volumètric en els que s'han utilitzat complicats programes de software.

En tots aquests estudis, a part dels factors de risc vascular, l'edat constitueix un dels principals factor pronòstic independent a l'hora de trobar lesions de substància blanca. Fins i tot, en algun treball, la prevalença s'acosta al 100%, com succeïx en el RSS⁵⁷ i en el CHS⁶³, on tots el participants superen els 60 anys. Sembla clar que mitjançant els estudis d'imatge per ressonància actuals, es pot trobar alguna lesió de substància blanca en la majoria d'individus per sobre dels 70 anys, però cal puntualitzar que només poden considerar-se de grau sever entre un 10 i un 30% de casos^{245,246}.

En un intent d'apartar la possible influència que sobre la prevalença de les LSB pugui ocasionar una afectació vascular cerebral prèvia o el context d'una patologia vascular generalitzada, com presuposa la diabetis, hem acotat la selecció dels nostres pacients, excloent aquells malalts que referien antece-

dents de patologia cerebrovascular i aquells en els que la seva nefropatia era d'origen diabètic. Per tal d'intentar evitar els canvis involutius i d'envelliment normal que succeeixen amb l'edat i que per ells mateixos poden contribuir en l'aparició de les lesions de substància blanca, hem inclòs només pacients de mitjana edat, per sobre dels 30 anys i per sota dels 60 anys. I per últim, per tal de valorar les lesions realment més significatives, aquelles en les quals s'ha demostrat l'origen vascular i la seva potencial progressió en el temps, hem avaluat només les lesions confluents i amb més nombre, excloent de l'anàlisi les lesions puntiformes, no confluents i més escasses.

■ 10.1. Prevalença en pacients amb insuficiència renal crònica

Hi ha poques dades publicades pel que respecta a la prevalença de lesions de substància blanca en la població urèmica, així com al coneixement dels mecanismes del seu desenvolupament i encara menys, a l'estudi de la possible progressió de les LSB en aquests tipus de malalts. La majoria de dades es refereixen a pacients en tractament d'hemodiàlisi²²⁶⁻²²⁹ o en diàlisi peritoneal²³⁰ i en molt pocs es fa referència a malalts amb insuficiència renal abans del tractament substitutiu.

Fazekas i cols.²²⁶ reporten la presència de múltiples llacunes i/o lesions de substància blanca confluents en 10 de 30 pacients urèmics (33%) en tractament d'hemodiàlisi. L'edat mitjana d'aquest grup és de 58 anys i el 73% pateixen diabetis mellitus. Geissler i cols.²²⁷ observen lesions de substància blanca focals en un 56% d'un total de 26 pacients de 55 anys d'edat mitjana tractats amb hemodiàlisi, en front d'un 27% de LSB en el grup control ajustat per edat i sexe. Yoshimitsu i cols.²²⁸ estudien 55 pacients hemodialitzats de 52 anys d'edat mitjana, en els quals troben un major nombre de llacunes i LSB periventriculars i de grau més sever que en el grup control. Savazzi i cols.²²⁹ només troben un 8% de LSB periventriculars difuses o focals, valorades mitjançant TC, en un total de 166 pacients urèmics menors de 55 anys (55 amb tractament conservador i 111 hemodialitzats), prevalences molt per sota de la resta d'estudis, molt probablement relacionades amb el fet d'avaluar les lesions mitjançant tomografia computaritzada, de coneguda menor sensibilitat per la de-

tecció d'aquestes lesions. Per últim, el treball de Kim i cols.²³⁰, en el qual s'estudien 57 pacients amb IRC no-diabètics, tractats amb diàlisi peritoneal, d'edats compreses entre 24 i 75 anys (48,4 anys mitjana), sense antecedents de malaltia cerebrovascular o clínica neurològica, els autors reporten una prevalença de LSB del 68,4% respecte al controls d'individus normals (17,5%).

En la revisió de la literatura només hem trobat un treball que analitzi la prevalença de lesions de substància blanca en la població urèmica pre-tractament dialític. Es tracta de l'estudi de Suzuki i cols.²³¹, el qual inclou 38 pacients amb malaltia renal avançada, just abans de l'inici del tractament substitutiu, i els compara amb un grup control i amb un grup de 173 pacients amb hipertensió arterial essencial. L'estudi recull prevalences similars entre el grup d'urèmics i d'hipertensos (70% vs 68%) però clarament superiors a la població normal. Aquest treball estudia només pacients amb malaltia renal crònica avançada (mitjana de valors de creatinina en sèrum de 724 umol/L), d'ampli rang d'edats (27-82 anys, 62 anys de mitjana) i a més, la meitat d'ells diabètics.

■ 10.2. Prevalença en pacients amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi

La primera part de la present tesi demostra una major prevalença de lesions de substància blanca cerebral en els malalts urèmics de mitjana edat pre-diàlisi que en la població general, identificant-se LSB en un terç dels pacients (33%), mentre que només en un 6% en el grup control.

La dada resulta significativa i interessant per dues qüestions. Per una banda, es tracta d'una població relativament jove de pacients (49±9 anys) si es compara amb la mitjana d'edat d'altres estudis efectuats, i per altra, pel fet que en el nostre treball el criteri utilitzat a l'hora de valorar les lesions de substància blanca ha estat la consideració de les lesions més significatives, es a dir, les lesions confluents o en més nombre i per tant més severes, que corresponen a aquelles en les quals s'ha demostrat progressió i un origen vascular. Molt probablement, la prevalença hauria estat molt superior si haguéssim valorat qualsevol tipus de lesió de

substància blanca però, la possible implicació i relació amb els diferents factors de risc vascular estudiats hauria estat més dubtosa.

Per últim, també cal afegir que la xifra de prevalença obtinguda podria haver estat influïda i condicionada negativament pel fet que la majoria dels nostres pacients es troben sota tractament hipotensor. En aquest aspecte, no pot excloure's el probable efecte modificador que la teràpia antihipertensiva de llarga durada ocasiona sobre la presència de LSB, reduint-se el risc de patir-les i la seva progressió en el temps^{62,67}. Probablement la prevalença obtinguda podria haver estat molt superior si l'estudi s'hagués efectuat en pacients sense tractament antihipertensiu.

■ 10.3. Lesions de substància blanca i estadi d'insuficiència renal

Malgrat la xifra significativa de prevalença de LSB, no hem trobat que hi hagi relació entre l'estadi de la malaltia renal crònica i les lesions de substància blanca. L'absència de relació podria estar ocasionada pel baix poder estadístic del nostre anàlisi, donat el petit nombre de pacients amb lesions (17 de 52 individus). A més, aclarir que dels 17 pacients amb LSB, la majoria es troben en estadis 3 i 4 i només 5 es classifiquen d'estadi 5. Aquest fet podria haver condicionat el resultat de prevalença, doncs l'elevada freqüència de complicació vascular en òrgans diana en la població urèmica es correlaciona amb el grau d'insuficiència renal, en especial amb l'estadi més avançat i en particular en els pacients que requereixen tractament substitutiu amb hemodiàlisi, malalts que de manera premeditada no hem inclòs en el nostre estudi^{247,248}.

De tota manera els nostres resultats, amb una elevada prevalença de LSB en els estadis 3 i 4 de la malaltia renal, reflecteix indirectament l'existència d'un dany vascular silent en el parènquima cerebral, demostrable en estadis d'insuficiència renal pre-tractament substitutiu i, per tant, no influït pel context clínic i analític que acompanya la HD. De fet, recolza els darrers treballs en els quals, a aquest col·lectiu, ja se'ls considera com un grup de risc a l'hora de patir complicacions vasculares en òrgans a distància, en especial a nivell cardiovascular^{171,176}.

■ 10.4. Lesions isquèmiques silents i llacunes en pacients amb insuficiència renal pre-diàlisi

Tot i que darrers treballs han publicat elevades incidències d'infarts llacunars asimptomàtics en pacients urèmics amb malaltia renal en fase avançada (85% en pacients amb clearance de creatinina < 40 ml/min/1.73m²)²⁴⁹, així com d'infarts territorials silents en malalts en tractament hemodialític²⁵⁰, en el nostre estudi, no hem trobat imatges en l'anàlisi de ressonància magnètica cerebral sospitoses de llacunes o de lesions isquèmiques.

Molt probablement aquest resultat pugui trobar-se influït pel fet ja comentat: tractar-se d'una mostra petita amb una majoria de pacients en estadi 3 i 4 d'insuficiència renal, i són només 5 els pacients que poden ser classificats en l'estadi més avançat, els quals tenen major risc de presentar una complicació vascular en òrgans diana.

■ 10.5. Lesions de substància blanca en pacients amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi i factors de risc

10.5.1. Convencionals

Tal com ja hem comentat en la introducció, avui per avui, les lesions de substància blanca són considerades patologia cerebrovascular d'origen en el petit vas intracerebral, el vas perforant, atribuïble a l'arteriosclerosi.

En estudis anteriors, efectuats sobre poblacions no-urèmiques, s'ha demostrat l'estreta associació que existeix entre les LSB i els factors de risc vascular anomenats clàssics, tradicionals o convencionals. Entre els quals es destaquen, com a més importants i comuns en la majoria de treballs: l'edat i la hipertensió arterial, seguits de la diabetis mellitus, la hipercolesterolèmia i el tabac^{50,57,63,138}. Seguint la línia d'aquests treballs, el nostre estudi, tot i focalitzar-lo a malalts de mitjana edat per disminuir la possible influència d'un procés de tipus degeneratiu, segueix demostrant l'associ-

ació significativa que existeix entre la presència de lesions de substància blanca i l'edat, així com amb d'altres factors de risc vascular tradicionals, reconeguts i implicats en les LSB, com són: la coexistència d'antecedents de malaltia cardiovascular, els valors de tensió arterial sistòlica i les xifres de pressió del pols²⁵¹. Malgrat la relació positiva, cap d'ells ha resultat un factor de risc independent amb valor predictiu per la presència de LSB.

El fet que en el nostre anàlisi l'edat, a diferència dels resultats obtinguts en la majoria d'estudis previs, tant en la població general com en l'urèmica, no constitueixi un factor independent lligat a les lesions de substància blanca, pot explicar-se per l'escàs nombre de pacients amb lesions (17 d'un total de 52) i a la limitació estadística que aquest fet comporta. De tota manera, la mostra inclou pacients d'edats entre 30 a 60 anys i dels 17 malalts que tenen LSB la majoria pertanyen a l'última dècada, entre 50 a 60 anys (mitjana d'edat: $54,47 \pm 5,36$). Probablement per la mateixa raó de limitació estadística, la coexistència d'antecedents de patologia cardiovascular tampoc hagi resultat amb valor predictiu en el nostre treball, tot i que els nostres malalts urèmics amb LSB refereixen un major nombre d'esdeveniments cardiovasculars en la seva història clínica que els pacients sense lesions. De tota manera no hem d'oblidar, un cop més, el fet que la majoria de pacients amb LSB es troben en estadis 3 i 4 d'insuficiència renal, amb un menor risc de complicació vascular, i només cinc en estadi 5, on la prevalença de patologia cardiovascular i l'afectació vascular a distància, en altres òrgans, s'eleva notablement.

Les lesions de substància blanca cerebral constitueixen una troballa habitual en els pacients asimptomàtics de mitjana edat amb hipertensió arterial essencial i la severitat de la hipertensió, en particular les xifres de TS, junt amb la variabilitat dels valors tensionals a llarg termini sembla ser el factor més important relacionat amb la seva existència^{252,253}. En el nostre estudi, els pacients urèmics amb lesions de substància blanca tenen xifres més elevades de tensió sistòlica que els malalts renals sense LSB. Aquestes, en sí mateixes constitueixen un factor de risc independent per desenvolupar esdeveniments cardiovasculars en la població urèmica pre-diàlisi²⁵⁴. A més, els nostres pacients urèmics pre-diàlisi amb LSB tendeixen a tenir una història d'hipertensió arterial de llarga evolució (>10 anys) així com un pitjor control de xifres de tensió arteri-

al, prenen més fàrmacs antihipertensius i la nefroesclerosi hipertensiva, com a origen de la malaltia renal, és la causa més prevalent. Pel que fa a la pressió de pols, paràmetre íntimament relacionat amb la hipertensió arterial, algun treball anterior ha demostrat l'associació existent entre les LSB i la disminució de l'índex d'elasticitat arterial en pacients d'edat avançada³⁰. Últimament també s'ha demostrat l'associació entre l'índex de pulsatilitat vascular cerebral, valor directament relacionat amb la pressió de pols, amb les LSB en els pacients hipertensos de mitjana edat²⁵⁵. Aquesta s'ha suggerit com un factor de risc independent pels episodis cerebrovasculars, cardiovasculars i en l'augment de la mortalitat, tant en la població normal com hipertensa^{256,257}. A més, en els malalts en tractament dialític, la pressió de pols, constitueix un factor de risc independent per a les complicacions cardiovasculars, per sobre de les xifres de tensió sistòlica o diastòlica^{258,259}. En el nostre estudi, efectuat sobre pacients amb IRC pre-diàlisi, es compleix l'associació entre la presència de lesions de substància blanca i les xifres elevades de pressió de pols, recolzant l'estreta relació que hi ha entre la hipertensió arterial i l'existència LSB. De tota manera, el fet que tots els pacients estudiats siguin hipertensos i estiguin tractats pot haver influït en que la ni la TS ni la pressió de pols hagin resultat factors independents predictius per la presència de LSB, molt probablement degut a la reducció de la variabilitat en una mostra de pacients amb xifres de tensió arterial similars, sense oblidar que un tractament antihipertensiu eficaç pot disminuir el risc de desenvolupar LSB^{62,67,70}. Per últim afegir que recentment, Weiner DE i cols.²⁶⁰ en una valoració dels estudis poblacionals ARIC i CHS, ambdós treballs amb elevades prevalences de LSB (86% i 96% respectivament) troben que l'associació entre ictus, malaltia renal crònica i xifres de tensió sistòlica és en forma de "J", de manera que els individus en estadis 3 i 4 d'IRC amb xifres de TA per sota de 120 mmHg, tenen més risc per ictus que els pacients amb xifres més altes, per sobre de 120 a 130 mmHg. Aquest estudi ve a demostrar que en els pacients amb graus moderats d'insuficiència renal crònica existeix una reducció de la reserva vascular cerebral manifestada per una disminució a la tolerància a la hipotensió, la qual seria capaç de determinar hipòxia tisular, al perdre's la capacitat vasodilatadora. Tal com hem comentat en els apartats introductoris, les LSB representen fenòmens d'isquèmia relacionats amb l'arteriosclerosi dels vasos perforants de la substància blanca cerebral i la consegüent

pèrdua d'autoregulació del flux cerebral. En ambdues circumstàncies, la HTA és un dels factors més importants implicats en la seva gènesi.

Un breu comentari cal fer respecte la dislipèmia i l'obesitat, com d'altres factors de risc tradicionals implicats en la presència de LSB, ja que en el nostre treball, a diferència d'alguns estudis poblacionals, no s'ha trobat relació significativa entre l'existència d'un sobrepès o entre la dislipèmia i les lesions de substància blanca. El primer factor pot haver estat influït per l'escàs nombre d'obesos en la població estudiada, i en quan al segon, la dislipèmia, perquè la majoria dels nostres malalts prenen tractament antilipemiant. De tota manera ressaltar que quan s'avalua el grup amb LSB existeix una certa tendència a l'obesitat i a la dislipèmia respecte a la resta de pacients, i la proporció és superior i remarcable en el cas dels pacients amb nefrosclerosi.

10.5.2. No convencionals

Alguns dels anomenats factors de risc no-clàssics han estat relacionats amb la presència de LSB en els estudis de població general. Així els factors trombogènics, com la hiperfibrinogèmia s'ha considerat com a factor predisposant^{50,261}. La hiperhomocisteïnèmia en sèrum s'ha associat amb un major nombre de lesions periventriculars¹²³ i aquesta es proposa com a factor de risc independent per a la presència de leucoaraiosis i llacunes cerebrals¹²⁴. Altres treballs han suggerit l'important paper que juga l'estrès oxidatiu en la probabilitat de presentar LSB, demostrant-se que nivells baixos d'antioxidants en sang es relacionen amb la presència de LSB (dèficit de carotenoids o de Vit. E)^{110,111} i que determinat polimorfisme genètic pel gen regulador de la paraoxonasa augmenta el risc de desenvolupar LSB¹¹². També són molts els treballs que han valorat la implicació de l'estat inflamatori sobre la malaltia del vas perforant cerebral i el desenvolupament de les LSB. Hoshi i cols.²⁶², han demostrat en un grup de pacients sense antecedents de patologia cardiovascular i amb funció renal conservada, que els nivells de proteïna C reactiva i Interleukina-6 s'associen amb el petit infart cerebral subclínic (en nuclis de la base i substància blanca subcortical), independentment de la presència dels factors de risc vascular tradicionals, conclouent que la inflamació juga un important paper en la patologia del petit vas cerebral. En un darrer treball, van Dijk i cols⁸⁶ en l'estudi po-

blacional de Rotterdam, mostren l'estreta associació que existeix entre la presència i progressió de les lesions de substància blanca i els nivells de PCR en sang, així com l'elevada prevalença d'infarts llacunars en els individus que mostren xifres de PCR més elevades.

Tots aquests factors no tradicionals, en especial la inflamació i l'estrès oxidatiu, a més d'altres factors més específics per la nefropatia, com l'anèmia, l'alteració del metabolisme calci-fòsfor i la malnutrició^{171,176,181} es troben en la malaltia renal crònica, contribuint a les elevades prevalences de complicació cardiovascular que pateixen aquests pacients. La prevalença d'inflamació, mesurada pels nivells de PCR en sèrum, és alta en la població urèmica pre-dialisi²⁶³ i aquesta progressa a mesura que empitjora la funció renal, arribant a ser molt important en els malalts en tractament dialíctic²⁶⁴. També l'estrès oxidatiu és molt prevalent en el context de la urèmia, tant en estadis moderats com en l'estadi més avançat²⁶⁵ i ambdós factors, tant la inflamació com l'oxidació, no semblen millorar malgrat el tractament substitutiu²⁶⁶. En un darrer treball longitudinal, Descamps-Latsch B i cols¹⁹³ mostren l'associació independent que existeix entre els nivells basals dels productes d'oxidació, els nivells de PCR i de fibrinogen en sang, amb l'aparició d'un primer esdeveniment arterioscleròtic durant el seguiment d'un grup de malalts urèmics no diabètics en estat pre-dialisi. En aquest treball, 21 dels 80 pacients inclosos pateixen algun accident oclusiu de tipus coronari, cerebral o perifèric en el temps que dura l'estudi (7 anys de mitjana), demostrant-se que, de tots els factors de risc avaluats basalment, a part de l'edat, la inflamació, l'oxidació i el fibrinogen tenen valor predictiu en les complicacions vasculars en òrgans diana. El resultat és interessant perquè, a més de manifestar l'estreta relació entre la urèmia i l'aterogènesi accelerada, demostra que aquesta es troba influïda pel context d'inflamació i oxidació que pateixen aquests malalts i aquesta interacció comença precoçment, abans de la diàlisi. A partir d'aquí pot entendre's la possible relació entre les lesions de substància blanca amb la inflamació crònica i amb l'estrès oxidatiu dels malalts crònics en estadi pre-dialisi.

Dels factors de risc no-clàssics avaluats en el nostre treball, cap d'ells s'ha associat amb la presència de LSB, tret dels valors de PCR en sèrum, els quals són superiors en els pacients urèmics amb lesions de subs-

tància blanca. Aquest resultat suggereix l'existència d'una estreta relació entre l'estat d'inflamació crònica i la patologia de petit vas cerebral. En definitiva, vindria a recolzar l'important paper que la inflamació té en la patogènesi i desenvolupament de l'arteriosclerosi en la població urèmica i en l'afectació secundària d'òrgans diana¹⁸⁰⁻¹⁸². Aquest fet ha estat demostrat en estudis longitudinals sobre pacients amb IRC en estadi pre-diàlisi, en els quals, les xifres de PCR elevades s'associen amb un major índex de mortalitat de causa cardiovascular¹⁸⁵. De tota manera, quan ajustem aquest factor amb la resta de variables independents que han resultat significatives, l'associació entre les xifres de PCR i LSB desapareix, sense que aquestes resultin un factor independent determinant per la presència de lesions. El resultat, a part d'haver estat influït pel baix poder estadístic d'un mostra petita, potser també pot haver estat modificat pel fet que la majoria dels nostres pacients reben tractament amb estatines que a més de ser efectiu en el tractament de la dislipèmia, pot tenir un efecte antiinflamatori, reduïnt-se la variabilitat de les xifres de PCR de la mostra^{267,268}.

Malgrat que les xifres d'anticossos anti-LDL dels malalts urèmics són superiors a la població general¹⁹⁰ i la concentració de la paraxonasa sèrica es trobi disminuïda en els malalts amb IRC¹⁹¹, havent-se relacionat ambdós factors amb la complicació vascular d'aquests pacients^{189,193,193}, en el nostre estudi no s'ha trobat relació entre aquests marcadors d'estrès oxidatiu i l'existència de lesions de substància blanca.

■ 10.6. Lesions de substància blanca en pacients amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi i afectació cardíaca

En estudis previs s'ha trobat que hi ha relació entre les lesions de substància blanca i l'índex de massa ventricular, així com amb la hipertròfia cardíaca, en especial de tipus concèntric²⁶⁸⁻²⁷¹, mentre que en algun altre estudi no s'ha trobat aquesta associació²⁷².

En el nostre treball, els pacients urèmics amb LSB presenten índexs elevats de massa ventricular, amb gruix relatiu i de paret posterior del ventri-

cle esquerre significativament superiors. També tendeixen a la hipertròfia cardíaca, però no mostren diferències pel que respecta a la hipertròfia concèntrica, observant-se prevalences similars de la variant concèntrica d'hipertròfia cardíaca en el grup de pacients renals amb LSB a la del grup d'urèmics sense LSB. Per altra, l'alteració de la relaxació ventricular esquerra dels pacients renals amb LSB és similar als malats urèmics sense LSB, si bé el quocient E/A, paràmetre de funció diastòlica, és menor en els pacients amb LSB. Aquest quocient disminueix quan els valors de TS són elevats i quan augmenten els índexs de massa ventricular. A més, l'IMV es correlaciona positivament amb les xifres de tensió sistòlica. Així doncs, sembla que les LSB, l'índex de massa ventricular i la funció diastòlica tenen un factor de risc comú: la hipertensió arterial, la qual promouria l'arteriosclerosi i el dany vascular secundari tant a nivell cardíac com a nivell cerebral.

■ 10.7. Lesions de substància blanca i causes de la insuficiència renal: la nefropatia d'origen vascular

Quan analitzem l'origen de la malaltia renal, la nefropatia de causa vascular (la nefroangioesclerosi i/o la malaltia isquèmica renal), és la única patologia que és relaciona amb la presència de lesions de substància blanca, constituint una de les causes més prevalents entre els nostres pacients urèmics amb LSB (47%).

Després d'ajustar els diferents factors de risc, la nefropatia de causa vascular és l'única variable independent amb valor predictiu per a la presència de les LSB. El resultat no és sorprenent si s'entén que la nefropatia d'origen vascular es produeix en un context de dany vascular sistèmic que afecta no només al ronyó sinó també a altres òrgans, com el cervell, tal com demostra la major prevalença de LSB en aquests pacients. A més, cal comentar que, quan s'avaluen els diferents factors de risc dels pacients amb nefroangioesclerosi o malaltia isquèmica renal i els comparem amb la resta de malalts urèmics, es constata que en aquest subgrup de pacients existeixen diferències significatives. En efecte, aquests pacients tenen més factors de risc vascular que la resta de malalts amb insuficiència renal d'altres orígens, com ara l'edat (tots els pacients amb nefropatia

de causa vascular tenen mes de 50 anys) així com, una major prevalença d'episodis de malaltia cardiovascular prèvia. A més, encara que els pacients amb nefropatia vascular mostren xifres tensionals similars a la resta d'urèmics, tendeixen a un pitjor control dels valors tensionals, necessitant un major nombre de fàrmacs i a més, en tots els casos, es superen els 10 anys d'evolució de la hipertensió. També, cal comentar que l'associació positiva entre els valors de PCR i les LSB, trobada en el nostre estudi, pot haver estat determinada per la presència de la nefropatia vascular com a origen de la malaltia renal. De fet, quan valorem aquest subgrup de pacients, s'observa una clara tendència a mostrar valors de PCR sèrics molt superiors a la resta de malalts urèmics, la qual cosa recolzaria que en el context de malaltia renal d'origen vascular existeix un "estat inflamatori" més acusat que en la resta de pacients renals²⁷³. En quan a l'afectació cardíaca, els pacients amb nefropatia vascular tenen índexs de massa cardíaca de similar magnitud a la resta de malalts urèmics, però mostren major tendència a la hipertròfia i, a més, el subtipus predominant és la variant concèntrica. Per últim, també, els malalts urèmics d'origen vascular presenten quocients E/A menors que la resta de pacients renals, recolzant la relació entre la hipertensió i el context de patologia vascular de base.

La presència de LSB en els pacients amb nefropatia vascular reafirma l'existència d'un substrat fisiopatològic de naturalesa vascular en l'origen de les lesions. Multifactorial i en probable relació amb la urèmia en el nostre cas, derivat de les pròpies conseqüències clíniques que succeeixen en la malaltia renal crònica, en especial, la hipertensió arterial, però també per l'estat d'inflamació crònica que pateixen aquests pacients. El nostre resultat demostra l'existència d'una aterogènesi precoç i accelerada en la insuficiència renal, en particular en aquells pacients en els que la causa de la nefropatia és la vascular, que es fa evident a nivell cerebral ja en fase de pre-diàlisi. De fet, ajuda a comprendre i explicar l'elevada prevalença de complicació, tant cardiovascular com cerebrovascular, que aquests malalts poden presentar en fases d'insuficiència renal més avançada.

■ 10.8. Lesions de substància blanca en pacients amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi i repercussió clínica

No es coneix la repercussió clínica ni el pronòstic de les LSB en els pacients amb nefropatia, en especial d'aquells que es troben en estadi de pre-diàlisi. Tal com ja s'ha comentat, sembla clar que en la població general aquestes lesions tenen un origen vascular, resultat de la isquèmia cerebral que es produeix com a conseqüència de l'arteriosclerosi en la microvasculatura cerebral, i que progressen amb l'edat, amb independència de la presència o no de factors de risc vascular però amb major proporció i severitat si aquests estan presents, en especial la hipertensió.

En individus amb història d'infart cerebral o de demència vascular, les LSB s'han associat amb el risc de patir altres episodis isquèmics^{147,148}. També, en estudis longitudinals, la presència de LSB s'ha relacionat amb el risc de desenvolupar un infart cerebral, independentment dels factors de risc tradicionals¹⁵¹ i en altres, tant les LSB com la presència d'infarts llacunars silencis incrementa el risc de patir un infart cerebral, amb independència entre ells i dels factors de risc vascular¹⁵⁰. En estudis poblacionals, les lesions de substància blanca s'han associat amb la disfunció cognitiva¹⁵⁶ amb el risc de demència¹⁴⁴ i amb les complicacions cardíques²⁷⁴.

Pel que fa a la població urèmica, existeixen escassos treballs que avaluin les lesions de substància blanca i la seva repercussió clínica. Fazekas i cols.²²⁶ estudien un petit grup de pacients en tractament hemodialític en els quals troben lesions d'origen isquèmic cerebral, incloent-hi LSB, infarts, llacunes i lesions de substància blanca confluents, però no observen correlació amb el grau de deterior cognitiu. En un altre estudi, en un grup de 55 pacients amb hemodiàlisi sense simptomatologia neurològica associada, Yoshimitsu i cols.²²⁸ demostren que el nombre de llacunes i la severitat d'hiperintensitats periventriculars es relacionen amb el grau d'atròfia cerebral.

Sembla clar que els pacients amb malaltia renal crònica avançada tenen més dany cerebral. En la literatura existeixen nombrosos treballs que així ho demostren, manifestant-se per l'increment en el risc de patir un ictus

o un infart cerebral silent, així com desenvolupar majors graus d'atròfia cerebral i trobar-se més severitat en el grau d'arteriosclerosi subclínica^{199,206,245,275}. No només en estadis d'insuficiència renal avançada si no també, en graus moderats, on existeix major risc de desenvolupar una demència que la població general²⁷⁶. En propers treballs s'haurà d'avaluar la probable influència que les lesions de substància blanca tenen sobre l'evolució clínica dels pacients en estadi pre-diàlisi, bé sigui en forma de complicacions cerebrovasculars o sobre l'aparició d'una demència. En qualsevol cas sembla que, tant pels estudis previs com pels resultats obtinguts en el nostre treball, els pacients amb malaltia renal sofreixen més dany cerebral i, malgrat no existir en aquesta població estudis que relacionin les LSB amb el risc de patir complicacions cerebrovasculars, estudis previs demostren que la incidència d'ictus és superior en pacients amb estadis d'insuficiència renal avançada que en la població general²²² i aquest fet s'associa amb factors de risc vascular, com ara les xifres de tensió arterial sistòlica²²³. També els malalts urèmics, en particular els pacients en tractament amb HD, presenten més incidència d'atròfia cerebral, relacionant-se la seva severitat directament amb la hipertensió arterial²²⁹. En ambdues circumstàncies el context comú és la hipertensió, factor de risc conegut i implicat en la presència de les LSB.

11. Lesions de substància blanca en pacients de mitjana edat amb hipertensió arterial essencial i funció renal conservada: estudi comparatiu entre pacients amb insuficiència renal pre-diàlisi i pacients amb hipertensió arterial essencial.

11.1. Prevalença de lesions de substància blanca en la població hipertensa, relació amb els factors de risc i l'afectació cardíaca

El nostre estudi, a l'igual que en la majoria de treballs publicats fins ara, tan de disseny transversal^{8,50,62,63} com longitudinal^{64,66,67,70}, poblacionals o no, es demostra que la prevalença de LSB en els malalts amb hipertensió arterial resulta superior a la població general. Així, la proporció de malalts hipertensos amb LSB trobada en el nostre anàlisi arriba al 29%, en front del 6% en individus control. Una prevalença alta, si és té en compte que es tracta de pacients de mitjana edat, però menor a l'obtinguda en algun treball previ on s'estudien pacients amb hipertensió arterial essencial, també de mitjana edat, però mai tractats (40,9%: 27 de 66 hipertensos)²⁵². En efecte, una de les principals limitacions del nostre anàlisi sobre els pacients amb hipertensió essencial, és troba en el fet que tots ells prenen fàrmacs hipotensors, amb el probable efecte positiu que aquest pugui ocasionar sobre l'aparició de LSB. Molt probablement per aquesta raó la nostra xifra de prevalença hagi pogut resultar menor.

També, en el nostre estudi, hem observat l'estreta relació que existeix entre una llarga història de malaltia hipertensiva i les lesions de substància blanca doncs, la majoria de malalts hipertensos amb LSB, superen els 10 anys d'evolució de la seva hipertensió (64,3%). Un cop més es compleix la hipòtesi àmpliament acceptada que relaciona les LSB amb els canvis crònics estructurals que la hipertensió de llarga durada pugui ocasionar sobre les arterioles i els petits vasos cerebrals¹¹.

Pel que respecta als valors de TA en el nostre grup d'hipertensos, la presència de lesions de substància blanca s'ha associat amb les xifres de

tensió diastòlica i no amb les xifres de tensió sistòlica, tot i que els valors d'aquesta última tendeixen a ser superiors en els pacients amb lesions. Probablement, aquest resultat pugui estar condicionat per la limitació estadística que resulta del fet de tenir un escàs nombre de malalts amb LSB (14 de 49 hipertensos). De tota manera i en qualsevol cas, els nostres malalts hipertensos amb LSB tendeixen a mostrar un pitjor control de la TA, amb xifres tensionals més variables, en especial pel que fa a la tensió diastòlica (HTA i LSB;TD: $91,60 \pm 14,62$ vs HTA no LSB; TD: $85,75 \pm 9,91$). En aquest aspecte, cal comentar alguns treballs previs, en els quals es suggereix la implicació que sobre la severitat de lesions de substància blanca subcortical té la variabilitat en les xifres de TD. En l'estudi de Rotterdam, de Leeuw i cols.⁷⁰ demostren que la severitat de LSB cerebral s'associa amb els valors aixecats de TS/TD mesurats 20 anys abans, però aquesta relació és en forma de J quan s'avalua la variabilitat de xifres de TD en relació amb l'infart de miocardi i les LSB subcorticals. Dels resultats els autors suggereixen que en ambdues circumstàncies, tant en la malaltia cardiovascular com cerebrovascular, es produeix un mecanisme o factor fisiopatogènic comú, atribuïble a la pèrdua d'autoregulació vascular que ocorre en els pacients amb patologia vascular de llarga evolució, condicionant isquèmia miocàrdica o cerebral en aquelles situacions en les quals existeix una ampla fluctuació de xifres de tensió arterial. També, en un darrer treball longitudinal van Dijk i cols.⁷⁰ a part de comprovar l'estreta relació entre els valors elevats de TS/TD basalment amb la presència de LSB dos anys més tard, també demostren l'associació entre les lesions de substància blanca subcortical, en particular de localització periventricular, i la variabilitat en les xifres de TD, especialment quan els seus valors descendeixen. En ambdós treballs, la hipòtesi acceptada per explicar aquestes situacions fa referència a la disfunció en l'autoregulació vascular dels pacients amb hipertensió arterial de llarga evolució, amb la consegüent alteració de la reserva hemodinàmica cerebral i la manca de reactivitat cervellvascular que es produeix a l'hora d'augmentar el flux cerebral en situacions d'hipotensió. En aquests malalts, les xifres tensionals anòmalament altes de forma crònica fan que els valors límit a partir dels quals es posa en marxa la reactivitat cerebrovascular també siguin més alts, de manera que existeix una menor capacitat de tolerància als descensos tensionals²⁷⁷ arribant fins i tot a la hipoperfusió cerebral en estats de normotensió arterial²⁷⁸. La substància blanca periventricular vindria a

representar un territori frontera, una àrea més vulnerable a la hipoperfusió per tractar-se d'una zona marginalment perfundida i per l'absència de circulació col·lateral. Per tant, aquesta pugui veure's afectada en situacions en les que existeixen descensos de TD, com succeeix en els pacients hipertensos de llarga evolució, en els quals es produeix una alteració de l'autoregulació vascular cerebral, o bé en aquells malalts hipertensos amb xifres tensionals més altes que al rebre tractaments hipotensors més agressius facin disminuir les xifres del tal manera que causin veritables hipotensions.

En el nostre cas, si bé hem graduat les lesions en funció de la seva situació anatòmica en subcorticals i periventriculars, el fet d'estudiar un nombre reduït de pacients ha condicionat que l'anàlisi final s'hagi efectuat agrupant i valorant conjuntament les lesions d'ambdues topografies, per la qual cosa una hipotètica relació entre els valors de TD i la localització de les lesions específicament a nivell periventricular, no ha estat efectuada. De tota manera, darrerament es suggereix que una divisió categòrica de les LSB en periventriculars i subcorticals pot ser molt arbitrària, doncs les lesions de més extensió són les de probable causa vascular, independentment de que es classifiquin en subcorticals o periventriculars²⁷⁹.

L'estudi ecocardiogràfic dels malalts hipertensos, amb o sense LSB, no ha mostrat diferències. L'afectació cardíaca és semblant en ambdós grups, tan en els hipertensos amb lesions com sense. Ambdós col·lectius mostren augment de la massa cardíaca de similar magnitud, sense diferències en la geometria i el nombre de pacients que compleixen criteris de disfunció diastòlica és pràcticament igual. Només existeix una certa, discreta, tendència a presentar un major índex de massa ventricular en els pacients hipertensos amb lesions de substància blanca respecte a la resta. Els nostres resultats contrasten amb darrers treballs efectuats sobre la població hipertensa de mitjana edat. Sierra C i cols.²⁶⁹ demostren en un grup de 62 malalts amb hipertensió arterial mai tractada, que 23 dels 26 pacients que presenten LSB, tenen majors criteris ecocardiogràfics d'hipertrofia cardíaca que els malalts sense LSB i a més, la variant concèntrica és la més prevalent en els malalts amb LSB. Un cop més, la diferència és troba en que els nostres pacients són hipertensos de llarga evolució i tots ells estan sotmesos a medicació antihipertensiva. Es conegut que l'afecta-

ció cardíaca i cerebral s'associa amb un factor de risc comú: la hipertensió arterial i el seu control, i en el nostre estudi, aquesta i els seus valors es troben modificats pel tractament hipotensor^{62, 280}.

A la vista dels resultats obtinguts i com a principals conclusions que podem extreure d'aquesta primera part són:

Per una banda, el fet reconegut que els malalts amb hipertensió essencial de mitjana edat tenen més lesions de substància blanca que la població general. Per altra que, en aquest col·lectiu, l'afectació de la substància blanca només s'ha associat amb la hipertensió arterial, en concret amb les xifres de TD, amb un pitjor control de la TA i amb el temps d'evolució de la hipertensió, i no amb altres factors de risc vascular avaluats.

■ 11.2. Prevalences en pacients amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi i en pacients amb hipertensió arterial

Tant en el primer protocol de treball que forma part de la present tesi com en el primer estudi d'aquesta segona part, es demostra que la presència de lesions de substància blanca en la població urèmica pre-diàlisi i en la població hipertensa és un fet freqüent, en ambdós casos, en major proporció que en la població general.

De tota manera, quan comparem les xifres de prevalença dels dos grups de malalts, el nombre de pacients amb LSB és molt similar, sense que existeixin diferències significatives entre els percentatges (33% IRC vs 29% HTA).

■ 11.3. Factors de risc vascular

11.3.1. Convencionals

Tal com ja hem comentat, és coneguda l'estreta relació que existeix entre els factors de risc vascular clàssics, en especial la hipertensió, així com la seva durada i control, amb la presència de LSB en la població general.

També en els nostres treballs, l'avaluació separada dels malalts amb insuficiència renal pre-diàlisi i dels malalts amb hipertensió arterial essencial, ha demostrat l'associació existent entre les LSB i la magnitud de les xifres de tensió arterial, en concret amb els valors de TS en els urèmics i amb els valors de TD en els hipertensos, així com amb el temps d'evolució de la hipertensió (superior als 10 anys). Ara bé, quan analitzem i comparem els pacients urèmics amb els malalts hipertensos que tenen lesions, no es troben diferències en les xifres de TA. Potser el fet de trobar-se tractats farmacològicament amb similar control de valors tensionals, hagi provocat que aquests siguin molt iguals, amb la consegüent disminució de la variabilitat i la homogenització de les dues poblacions. Davant dels resultats obtinguts sembla que, en ambdós contextos clínics, la hipertensió és un dels principals factors implicats en la fisiopatologia i origen de les LSB. Factor comú que succeeix tant en la urèmia com en la hipertensió arterial essencial, sense cap tret diferencial a l'hora de causar el dany cerebral.

En relació amb altres factors de risc vascular tradicionals, com ara l'edat, l'hàbit tabàquic, l'existència d'antecedents cardiovasculars o l'obesitat, tampoc s'han constatat diferències entre el grup de malalts renals pre-diàlisi i pacients hipertensos amb LSB. En ambdós grups les lesions de substància blanca es troben en malalts amb edats superiors al 50 anys i sense diferències en el nombre de fumadors. Tan sols existeix una discreta tendència a haver patit algun episodi de patologia o esdeveniment cardiovascular previ per part dels pacients amb urèmia i una major tendència a l'obesitat en els hipertensos, molt menor per part del col·lectiu d'urèmics, molt probablement atribuïble a l'estat nutricional deficitari que acompanya la malaltia renal crònica.

A part de les diferències en els paràmetres que fan referència a la funció renal (creatinina, clearance creatinina, etc), l'únic factor de risc rellevant i diferent, entre els pacients amb insuficiència renal pre-diàlisi i els malalts amb hipertensió arterial essencial amb LSB, ha estat la dislipèmia. Aquest factor, encara que present en els pacients amb insuficiència renal, es dona en menor proporció que en el context de la hipertensió arterial essencial i, a la vista dels resultats, sembla representar un escàs paper en la presència de lesions de substància blanca en els pacients amb malaltia renal crònica pre-diàlisi.

11.3.2. No convencionals

L'estudi comparatiu entre els dos grups amb lesions de substància blanca no mostra diferències pels factors de risc no clàssics, tret de la hiperfibrinogèmia, amb valors superiors i significatius en el malalts renals amb LSB respecte al grup d'hipertensos.

En estudis de població aquest factor, junt amb d'altres hemostàtics, s'ha associat amb el risc de patir infart cerebral. Knuiman MW i cols.⁷⁸ en el seguiment efectuat mitjançant ressonància magnètica sobre els participants de l'estudi ARIC, demostren que els nivells basals elevats de fibrinogen i de von Willebrand a l'inici de l'estudi, s'associen amb la presència d'ictus en els controls per ressonància realitzats sis anys més tard. En aquest mateix estudi i malgrat aquesta associació, no es troba relació entre aquests factors hemostàtics i les lesions de substància blanca. També, recents resultats obtinguts en l'estudi longitudinal ASPS, Markus HS i cols.⁶⁰ revelen l'associació existent entre els marcadors d'activació endotelial i la progressió de les lesions de substància blanca, però no amb els factors d'activitat hemostàtica. Per contra, Ding J i cols.²⁸¹ demostren la relació existent entre les lesions de substància blanca del tronc cerebral i els nivells de fibrinogen en sang, junt amb l'edat, l'hàbit tabaquic i la presència d'infart cerebral, però no amb la hipertensió arterial. En el nostre estudi, no s'ha trobat associació entre les LSB i les xifres de fibrinogen en el col·lectiu de pacients amb IRC pre-diàlisi, i només s'observen diferències quan es compara el grup de pacients renals amb els hipertensos, obtenint-se valors més elevats d'aquest paràmetre en els urèmics.

La inflamació està present en ambdós tipus de pacients amb LSB, sense diferència significativa entre ells. Tant en el grup d'hipertensos com en el grup de malalts urèmics pre-diàlisi es constata que les xifres de PCR i IL6 són elevades, tot i que sembla existir una major tendència a la inflamació per part dels pacients urèmics amb LSB (81,5% de pacients amb IRC compleixen criteris d'estat inflamatori vs 61,5% de pacients amb HTA) i les xifres de PCR i IL6 són superiors en els malalts amb insuficiència renal. El resultat suggereix que els malalts urèmics es troben més "inflamats" que la població hipertensa i probablement en els malalts renals, aquest "major estat inflamatori" pot jugar un paper en el desenvolupament de l'arterios-

clerosi cerebral, tot i que no ha constituït un factor amb valor predictiu. De tota manera no s'ha d'oblidar que els pacients hipertensos amb LSB estan pràcticament tots tractats amb antilipemians (92% HTA vs 42% IRC) i aquest fet pugui explicar la reducció de valors de PCR i el menor estat inflamatori dels pacients hipertensos respecte al grup de malalts renals amb LSB donat l'efecte positiu modificador que exerceixen les estatinas sobre els valors de PCR sèrica.

11.4. Afectació cardíaca

En quan a l'afectació cardíaca, l'estudi comparatiu no ha donat diferències entre urèmics i hipertensos amb LSB. Tant les prevalences de disfunció diastòlica com d'hipertrofia cardíaca han estat similars en ambdós grups i de les diferents variants d'hipertrofia, la concèntrica ha estat la més comú en els dos tipus de malalts.

G. CONCLUSIONS

12. Conclusions

- Les lesions de substància blanca cerebral en els pacients de mitjana edat amb insuficiència renal crònica en estadi pre-diàlisi són més freqüents que en la població general i la seva presència es relaciona de forma significativa amb l'edat, amb una major incidència de malaltia vascular prèvia i amb els valors de tensió arterial sistòlica i de pressió de pols.
- La nefropatia d'origen vascular, com a causa d'insuficiència renal crònica, ha estat una de les causes més prevalents entre els malalts urèmics amb lesions de substància blanca, constituint l'únic factor predictiu independent lligat a la seva presència.
- L'estadi d'insuficiència renal i el temps de durada de la malaltia renal crònica, no es relacionen amb la presència de lesions de substància blanca en els pacients urèmics de mitjana edat pre-tractament substitutiu.
- L'estat d'inflamació crònica dels pacients de mitjana edat amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi, mesurat a partir de la determinació de valors de PCR sèrica, s'associa amb la presència de lesions de substància blanca.
- L'estrès oxidatiu, valorat a partir de la determinació d'anticossos anti LDL-oxidada i de l'activitat i concentració de la paraoxonasa, no es relaciona amb la presència de lesions de substància blanca en els pacients urèmics de mitjana edat en estadi pre-diàlisi.
- Els pacients de mitjana edat amb insuficiència renal crònica pre-diàlisi que tenen lesions de substància blanca presenten més afectació cardíaca, manifestada per un major índex de massa ventricular esquerra i per un menor quocient E/A en els estudis ecocardiogràfics.
- Les prevalences de lesions de substància blanca en els pacients urèmics pre-diàlisi i hipertensos de mitjana edat són similars, sense diferències en quan a l'afectació cardíaca ni en relació amb els factors de risc vascular, tret del fibrinogen, amb xifres superiors en els malalts urèmics, i de la dislipèmia, més prevalent en els pacients amb hipertensió arterial.



H. BIBLIOGRAFIA

- 1 Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. Arch Neurol 1987 Jan; 44(1): 21-23.
- 2 DeReuck J, Schaumburg HH. Periventricular atherosclerotic leukoencephalopathy. Neurology 1972 Oct; 22(10): 1094-1097.
- 3 Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the alzheimer type: a pathoanatomical study. Ann Neurol 1986 Mar; 19(3): 253-262.
- 4 Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F. et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. Neurology 1993 Sep; 43(9):1683-1689.
- 5 Muñoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. Arch Neurol 1993 May;50(5): 492-497.
- 6 van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. Brain Res. 1991 Apr; 114(Pt 2): 761-774.
- 7 Brun A, Fredriksson K, Gustafson L. Pure subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease) a clinicopathologic study. Cerebrovasc dis. 1992; 2(2): 87-92.
- 8 Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis. A review. Stroke 1997 Mar;28(3): 652-659.
- 9 Román GC. Brain infarctation and the clinical expression of Alzheimer disease. JAMA 1997 Jul 9; 278(2): 113-114.
- 10 Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. Nat Genet. 1993 Mar;3(3): 256-259.
- 11 Pantoni L., Garcia JH,. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. Stroke 1995 jul; 26(7):1293-301.
- 12 de Reuck J, The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. Eur Neurol 1971;5(6): 321-334.
- 13 Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, et. al. White matter lesions in a unselected cohort of the elderly. Molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. Stroke 2006 Jun;37(6):1391-1398.
- 14 Markus HS, Lythgoe DJ, Ostegaard L, O'Sullivan M, Williams SC. Reduced cerebral blood flow in white matter in ischaemic leukoaraiosis demonstrated using quantitative exogenous contrast based perfusion MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Jul; 69(1): 48-53.
- 15 O'Sullivan M, Lythgoe DJ, Pereira AC, Summers PE, Jarosz JM, Williams SC et al. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. Neurology 2002 Aug 13; 59(3)321-326.

- 16 Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol* 1986 Mar; 19(3): 253-262.
- 17 Akiguchi I, Tomimoto H, Suenaga T, Wakita H, Budka H. Blood-brain barrier dysfunction in Binswanger's disease: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 1998 Jan; 95(1): 78-84.
- 18 Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia?. *Stroke* 2003 Mar; 34(3): 806-812.
- 19 Moody DM, Santamore WP, Bell MA. Does the tortuosity in cerebral arterioles impair down-autoregulation in hypertensives and edery normotensives?. A hypothesis and computer model. *Clin Neurosug.* 1991; 37: 372-387.
- 20 Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc. Dis* 2002; 13 Suppl 2:7-10
- 21 Bakker SL, de Leeuw FE, den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Cerebral haemodynamics in the elderly: the rotterdam study. *Neuroepidemiology* 2004; Jul-Aug;23 (4):178-184.
- 22 Mirsen TR, Lee DH, Wong CJ, Diaz JF, Fox AJ, Hachinski VC et al. Clinical correlates of white-matter changes on magnetic resonance imaging scans of the brain. *Arch Neurol* 1991 Oct;48(10):1015-1021.
- 23 Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke* 1986 Nov-Dec;17(6):1090-1097.
- 24 Lammie GA, Brannan F, Slattery J, Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke* 1997 Nov; 28 (11): 2222-2229.
- 25 Bots ML, van Swieten JC, Breteler MM, de Jong PT, van Gijn J, Hofman A, et al. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet* 1993 May;341(8855): 1232-1237.
- 26 Manolio TA, Burke GL, O'Leary DH, Evans G, Beauchamp N, Knepper L, et al. for the CHS Collaborative Research Group. Relationships of cerebral MRI findings to ultrasonographic carotid atherosclerosis in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 Feb;19(2): 356-365.
- 27 de Leeuw FE, de Groot JC, Bots ML, Witteman JC, Oudkerk M, Hofman A, et al. Carotid atherosclerosis and cerebral white matter lesions in a population based magnetic resonance imaging study. *J neurol* 2000 Apr; 247(4): 291-296.
- 28 Pico F, Dufouil C, Lévy C, Besançon V, de Kersaint-Gilly A, Bonithon-Kopp C, et al. Longitudinal study of carotid atherosclerosis and white matter hyperintensities: The EVA-MRI cohort. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 14 (2):109-115.
- 29 de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J et al. Aortic atherosclerotic at middle age predicts cerebral white matter lesions in the elderly. *Stroke* 2000 Feb;31(2): 425-429.
- 30 Duprez DA, De Buyzere ML, Van den Noortgate N, Simoons J, Achten E, Clement DL, et al. Relationship between periventricular or deep white matter lesions and arterial elasticity indices in very old people. *Age Ageing* 2001 Jul;30(4):325-330.
- 31 Glasser SP, Arnett DK, Mc Veigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker?. *Am J Hypertens* 1997 Oct; 10(10 Pt 1): 1175-1189.
- 32 Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions *Neurology* 1993 Mar;43(3 Pt 1):461-467.
- 33 Hamouda MS, Kassem HK, Salama M, El Masry M, Shaaban N, Sadek E et al. Evaluation of coronary flow reserve in hypertensive patients by dipyridamole transesophageal doppler echocardiography. *Am J cardiol* 2000 Aug 1; 86(3):305-308.
- 34 Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Am J Hypertens* 1989 Jun;2(6 Pt 1):486-492.
- 35 Turc JD, Chollet F, Berry I, Sabatini U, Demonet JF, Celsis P, et al. Cerebral blood flow, cerebral blood flow reactivity to acetazolamide, and cerebral blood flow volume in patients with leukoaraiosis. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 287-293.
- 36 Hatazawa J, Shimosegawa E, Satoh T, Toyoshima H, Okudera T. Subcortical hypoperfusion associated with asymptomatic white matter lesions on magnetic resonance imaging. *Stroke* 1997 Oct;28(10):1944-1947.
- 37 Bakker S, de Leeuw F, de Groot J, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the edery. *Neurology* 1999 Feb;52(3): 578-583.
- 38 Marstrand JR, Garde E, Rostrup, Ring P, Rosenbaum S, Mortensen EL et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke* 2002 Apr;33(4):972-976.
- 39 Tzourio C, Lévy C, Dufouil C, Touboul PJ, Ducimetière P, Alperovitch A. Low cerebral blood flow velocity and risk of white matter hyperintensities. *Ann Neurol* 2001 Mar;49(3): 411-414.
- 40 Patankar T, Widjaja E, Chant H, McCollum C, Baldwin R, Jeffries S, et al. Relationship of deep white matter hyperintensities and cerebral blood flow in severe carotid artery stenosis. *Eur J Neurol* 2006 Jan; 13(1):10-6.
- 41 Sugimori H, Ibayashi S, Irie K, Ooboshi H, Nagao T, Fuji K et al. Cerebral hemodynamics in hypertensive patients compared with normotensive volunteers. A transcranial doppler study. *Stroke* 1994 Jul; 25(7): 1384-1389.
- 42 Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ. (1988); The Framingham Study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. Bethesda (EEUU): NIH Publication. National Heart, Lung and Blood Institute. 1988.
- 43 Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R et al (1986); The diet and the 15-year death rate in the seven countries study. *American Journal of Epidemiology* 1986 Dec. 124(6):903-15.

- 44 Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter: a comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol* 1992 Aug; 49(8): 825-827.
- 45 Erkinjuntti T, Gao F, Lee DH, Eliasziw M, Merskey H, Hachinski VC. Lack of difference in brain hyperintensities between patients with early Alzheimer's disease and control subjects. *Arch neurol* 1994 Mar;5(3): 260-268.
- 46 Kadime K, Rakugi H, Nakano N, Ohishi M, Nakata T, Takami S et al. Insulin resistance is related to silent cerebral infarction in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997 Nov;10(11): 1245-1249.
- 47 Fukuda H, Kitani M. Cigarette smoking is correlated with the periventricular hyperintensity grade on brain magnetic resonance imaging. *Stroke* 1996 Apr;27(4):645-649.
- 48 Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998 May; 29(5): 913-917.
- 49 Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan N, Burke G, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors; The ARIC study. *Neuroepidemiology* 1997;16(3):149-162.
- 50 Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH. et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: The Rotterdam study. *Neurology* 1994 Jul;44(7): 1246-1252.
- 51 Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study *Stroke* 2002 Jan; 33(1): 21-25.
- 52 Schmidt R, Launer LJ, Nilsson LG, Pajak A, Sans S, Berger K, Breteler MM et al. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: The Cardiovascular Determinants of dementia (CASCADE) Study. *Diabetes* 2004 Mar;53(3):687-692.
- 53 Mukamal KJ, Longstreth WT Jr, Mittleman Ma, Crum RM, Siscovick DSI. Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: The cardiovascular health study. *Stroke* 2001 Sep;32(9):1939-1946
- 54 Ding J, Eigenbrodt ML, Mosley TH Jr, Hutchinson RG, Folsom AR, Harris TB et al. Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population study of middle-aged adults: The atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2004 Jan;35(1):16-21.
- 55 Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998 Mar 24;97(11):1095-1102.
- 56 Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions *JAMA* 2004 Jan 28;291(4):427-434.
- 57 de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Jan;70(1): 9-14.
- 58 Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Nephrol* 2000 May-Jun;13(3):205-210.
- 59 Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, Maier W, Lüscher TF. Working under pressure: the vascular endothelium in arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2000 Oct-Nov;14(10-11):617-630.
- 60 Markus HS, Hunt B, Palmer K, Enzinger C, Schmidt H, Schmidt RI. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke prevention study. *Stroke* 2005 Jul;36(7):1410-1414.
- 61 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993 Apr 29;362(6423):801-809.
- 62 Liao D, Cooper L, Cai, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG J et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC study. *Atherosclerosis risk in Communities Study. Stroke* 1996 Dec: 27(12); 2262-2270.
- 63 Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996 Aug;27(8):1274-1282.
- 64 Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet* 2003 Jun 14: 361(9374): 2046-2048.
- 65 Longstreth WT, Arnold AM, Beauchamp NJ, Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, et al. Incidence, manifestations and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: The Cardiovascular Health Study *Stroke* 2005 Jan;36(1):56-61.
- 66 Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besançon V, Levy C, Auffray E, Brunneau L et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities. The Eva MRI Cohort. *Neurology* 2001 Apr 10; 56(7):921-926.
- 67 de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Wittteman JC, Hofman A, van Gijn J et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002 Apr;125(Pt 4): 765-772.
- 68 Havlik R, Foley DJ, Sayer Bm Masaki K, White L, Launer LJ. Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: The Honolulu-Asia Aging study. *Stroke* 2002 Jan;33(1): 26-30.

- 69 de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J et al. A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Ann Neurol* 1999 Dec ;46(6):827-833.
- 70 van Dijk EI, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions. The cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004 Nov;44(5):625-630.
- 71 de Leeuw FE, Richard F, de Groot JC, van Duijn CM, Hofman A, van Gijn J et al. Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions. *Stroke* 2004 May;35(5):1057-1060.
- 72 Veldink JH, Scheltens Ph, Jonker C, Launer LJ. Progression of cerebral white matter hyperintensities on MRI is related to diastolic blood pressure. *Neurology* 1998 Jul;51(1):319-320.
- 73 Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat H, Erkinjuntti T, et al. Age, Hypertension and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS Study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(5-6):315-322
- 74 Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005 Oct 12;294(14):1799-1809.
- 75 Scheinder R, Ringelstein EB, Zeumer H, Kiesewetter H, Jung F. The role of plasma hyperviscosity in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). *J Neurol* 1987 Feb;234(2):67-73.
- 76 Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Osaki A, Hayashi M, Yamamoto YI. Coagulation activation in patients with Binswanger's disease. *Arch Neurol* 1999 Sep;56(9):1104-1108.
- 77 Knudman MW, Folsom AR, Chambless LE, Liao D, Wu KK. Association of hemostatic variables with MRI-detected cerebral abnormalities: the atherosclerotic risk in communities study. *Neuroepidemiology* 2001 May;20(2):96-104.
- 78 Ross R. Atherosclerosis: and inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999 Jan;340(2):115-126.
- 79 Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002 Mar;105(9):1135-1143
- 80 Cesari M, Penninx B, Newman AB, Krichevsky SB, Niclas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events. Results from the Health ABC study. *Circulation* 2003 Nov 11;108(19):2317-2322.
- 81 Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneda HS, Wu KKI. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J.* 2002 Aug;144(2):233-238.
- 82 Vainas T, Stassen FR, de Graaf R, Twiss EL, Hengreen SB, Welten RJ et al. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J Vasc Surg* 2005 Aug;42(2):243-251.
- 83 Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: The Framingham study. *Stroke* 2001 Nov;32(11):2575-2579
- 84 Di Napoli M, Papa f, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001 Apr 32(4):917-924.
- 85 Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003 Jul 15;108(2):166-170.
- 86 van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ et al. C-Reactive Protein and cerebral small-vessel disease. The Rotterdam Scan Study. *Circulation* 2005 Aug 9;112(6):900-905.
- 87 Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Mühlhauser F, Hennerici M. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases: evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large-and small-vessel disease. *Stroke* 1999;30(8):1647-1650.
- 88 Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Parmar K, Bammford JM, Briley D et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain* 2003 Feb;126(Pt 2):424-432.
- 89 Khreiss T, Jozsef I, Potempa LA, Filep JG. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation* 2004 Apr 27;109(16):2016-2022.
- 90 Akiguchi I, Tomimoto H, Suenaga T, Wakita H, Budka H. Alterations in glial and axons in the brains of Binswanger's disease patients. *Stroke* 1997 Jul;28(7):1423-1429.
- 91 del Zoppo G, Ginis I, Hallenbeck JM, Iadecola C, Wang X, Feuerstein GZ. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia. *Brain Pathol.* 2000 Jan;10(1):95-112.
- 92 Ridker PM, Stamper MJ, Rifai N. Novel risks factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001 May;285(19):2481-2485
- 93 Bots ML, van Swieten JC, Breteler MMB, de Jong PTVM, van Gijn J, Hofman A, et al. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet* 1993;341:1232-1237.
- 94 de Leeuw FE, de Groot JC, Bots ML, Witteman JC, Oudkerk M, Hofman A, et al. Carotid atherosclerosis and cerebral white matter lesions in a population based magnetic resonance imaging study. *J neurol* 2000 Apr;247(4):291-296.

- 95 McGeer PL, McGeer EG. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2001 Nov-Dec;22(6):799-809.
- 96 Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25 years follow-up of the Honolulu Asia Aging study. *Ann Neurol*. 2002 Aug;52(2):168-174.
- 97 Kalaria RN. Small vessel disease and Alzheimer's disease: pathological considerations. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(suppl 2):48-52.
- 98 Schmidt R, Schmidt H, Pichler M, Enzinger C, Petrovic K, Niederkorn K, et al. C-reactive protein, carotid atherosclerosis, and cerebral small-vessel disease: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 2006 Dec;37(12):2910-2916.
- 99 Schulze PC, Lee RT. Oxidative stress and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2005 May; 7(3):242-248.
- 100 Witztum JL. Immunological response to oxidized LDL. *Atherosclerosis* 1997 Jun; 131 (suppl): S9-S11.
- 101 Kita T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Murayama T, Sano H, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 2001 Dec; 947:199-205.
- 102 Boyd HC, Gown AM, Wolfbauer G, Chait A. Direct evidence for a protein recognized by a monoclonal antibody against oxidatively modified LDL in atherosclerotic lesions from a Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Am J Pathol* 1989 Nov; 135(5):815-825.
- 103 Virella G, Virella I, Leman RB, Pryor MB, Lopes-Virella MF. Anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in patients with coronary heart disease and normal healthy volunteers. *N Clin Lab Res* 1993; 23(2): 95-101.
- 104 Maggi E, Chiesa R, Melisano G, Castellano R, Astore D, Grossi A et al. LDL oxidation in patients with severe carotid atherosclerosis. A study of in vitro and in vivo oxidation markers. *Arterioscler Thromb* 1994 Dec; 14(12): 1892-1899.
- 105 Bergmark C, Wu R, de Faire U, Lefvert AK, Swedenborg J. Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of antibodies against oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 Apr; 15(4): 441-445.
- 106 Salonen JT, Ylä-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992 Apr; 339(8798): 883-887.
- 107 Schumacher M, Eber B, Tatzber F, Kaufmann P, Halwachs G, Fruhwald FM et al. Transient reduction of autoantibodies against oxidized LDL in patients with acute myocardial infarction. *Free Radic Biol Med* 1995 Jun; 18(6): 1087-1091.
- 108 Cherubini A, Mecocci P, Senin U, Lowenthal DT, Barnert G, Chionne F. Autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins in older stroke patients. *J Am Geriatr Soc* 1997 Jan; 45(1): 125.
- 109 Schoenfeld Y, Wu R, Dearing L, Matsuura E. Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective?. *Circulation* 2004; 110(17): 2552-2558.
- 110 Den Heijer T, Launer LJ, de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, et al. Serum carotenoids and cerebral white matter lesions: The Rotterdam Scan study. *J Am Geriatr Soc* 2001 May; 49(5):642-646.
- 111 Schmidt R, Hayn M, Fazekas F, Kapeller P, Esterbauer H. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities in clinically normal elderly individuals. Correlations with plasma concentrations of naturally occurring antioxidants. *Stroke* 1996 Nov;27(11):2043-2047.
- 112 Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F, Kapeller P, Roob G, Lechner A et al. MRI cerebral white matter lesions and paraoxonase PON1 polymorphisms: three-years follow-up of the Austrian Stroke Prevention study. *Arterioscler Vasc Biol* 2000 Jul;20(7):1811-1816.
- 113 Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993 Dec; 104(1-2): 129-135.
- 114 Cockerill GW, Huehns TY, Weerasinghe A, Stocker C, Lerch PG, Miller NE et al. Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation* 2001 Jan 2; 103(1): 108-112.
- 115 Purnima DS, Shivaprakash TM, Madhusudhan B. Association between paraoxonase activity and lipid levels in patients with premature coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2006 Nov; 373(1-2):77-81.
- 116 Schmidt H, Schmidt R, Niederkorn K, Gradert A, Schumacher M, Watzinger N et al. Paraoxonase PON1 polymorphism. Leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 1998 oct; 29 (10): 2043-2048.
- 117 Hofer SE, Bennetts E, Chang AK, Holloway B, Kardchimskus C, Jenkins AJ et al. Association between PON 1 polymorphisms, PON activity and diabetes complications. *J Diabetes Complications*. 2006 Sep-Oct; 20(5):322-328.
- 118 Quemeneur T, Martin-Nizard F, Kandoussi A, Kyndt X, Vanhille P, Hachulla E et al. PON1, A New Biomarker of Cardiovascular Disease, Is Low in Patients with Systemic Vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 May 21 (in press).
- 119 Li HL, Liu DP, Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and disease. *J Mol Med*. 2003 Dec; 81(12):766-779.
- 120 Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortman SP et al. Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adults patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106:388-391.
- 121 Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998 Apr 9;338(15):1042-1050

- 122 Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003 Mar;34(3):632-636.
- 123 Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R et al. Homocysteine, silent brain infarcts and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2002 Mar; 51(3):285-289.
- 124 Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004 Jan;127(pt 1):219-9.
- 125 Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1993 sep;24 (9):1366-1371.
- 126 Hassan A, Markus Hs. Genetics and ischemic stroke. *Brain* 2000 sep;123 (Pt 9): 1784-1812.
- 127 Meschia JF, Brott TG, Brown RD Jr. Genetics of cerebrovascular disorders. *Mayo Clin Proc.* 2005 Jan;80(1):122-32.
- 128 Carmelli D, DeCarli C, Swan GE, Jack LM, Reed T, Wolf PA et al. Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke* 1998 jun;29(6): 1177-1181.
- 129 Atwood LD, Wolf PA, Heard-Costa NL, Massaro JM, Beiser A, d'Agostino RB et al. Genetic variation in white matter hyperintensity volume in the Framingham Study. *Stroke* 2004 Jul;35(7):1609-1613.
- 130 Amar K, MacGowan S, Wilcock G, Lewis T, scott M. Are genetics factors important in the etiology of leukoaraiosis?. Results from memory clinic population. *Int J Geriatric Psychiatry* 1998 sep;13(9):585-590.
- 131 Sierra C, Coca A, Gomez-Angelats, Poch E, sobrino J, de la Sierra A. Renin-angiotensin system genetic polymorphism and cerebral white matter lesions in essential hypertension. *Hypertension* 2002 Feb;39 (2 pt 2):343-347.
- 132 Takami S, Imai Y, Yatsuya T, Onkubo T, Tsuji I, Nagai K et al. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system associates with risk for lacunar infarction *Am J Hypertens* 2000 Feb;13(2);121-127.
- 133 Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F, Llauner LJ, Niederkorn K, Kapeller P et al. Angiotensinogen polymorphism M235T, carotid atherosclerosis and small-vessel disease-related cerebral abnormalities. *Hypertension* 2001 Jul;38(1): 110-115.
- 134 Schmidt H, Fazekas F, Kostner GM, van Duijn CM, Schmidt R Angiotensinogen gene promoter haplotype and microangiopathy-related cerebral damage; results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 2001 Feb;32(2):405-412.
- 135 Verpillat P, Alperovitch A, Cambien F, Besançon V, Desal H, Tzourio C. Aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and cerebral white matter hyperintensities. *Neurology* 2001 Mar;56(5):673-75.
- 136 Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F, Kapeller P, Roob G, Lechner A, Kostner GM et al. MRI cerebral white matter lesions and paraoxonase PON1 polymorphisms. Three year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2000 Jul;20(7):1811-1816.
- 137 Kohara K, Fujisawa M, Ando F, Tabara Y, Niino N, Miki T et al. MTHFR gene polymorphism as a risk factor for silent brain infarcts and white matter lesions in the Japanese general population: The NILS-LSA Study. *Stroke* 2003 May;34(5):1130-1135.
- 138 Lindgren A, Roijer A, Rudling O, Norrving B, Larsson EM, Ericksson J et al. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke. A population-based study. *Stroke* 1994 May;25(5):929-934.
- 139 Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, sulkava R, Tilvis RI. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. *Stroke* 1995 Jul; 26(7):1171-1177.
- 140 Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dufoil C, Fuhrer R, Giampaoli S, et al. Regional Variability in the Prevalence of cerebral white matter lesions : An MRI Study in 9 European Countries (CASCADE). *Neuroepidemiology* 2005 Oct ;26(1):23-29.
- 141 Kerber KA, Whitman GT, Brown DL, Baloh RW. Increased risk of death in community-dwelling older people with white matter hyperintensities on MRI. *J Neurol Sci* 2006 Dec 1;250(1-2):33-38.
- 142 Briley DP, Haroon S, Sergeant SM, Thomas S. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? *Neurology* 2000 Jan 11;54(1):90-94.
- 143 Van Swieten JC, Kapelle LJ, Algra A, van Latum JC, Koudstaal PJ, van Gijn JL. Hypodensity of the cerebral white matter in patients with ischemic attack or minor stroke: influence on the rate of subsequent stroke. Dutch TIA Trial Study Group. *Ann Neurol* 1992 aug;32(2):177-183.
- 144 Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 1992 oct; 23(10):1434-1438.
- 145 Mantyla R, Aronen HJ, Salonen O, Pohjasvaara T, Koperlainen M, Peltonen T et al. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and mechanism of ischemic stroke. *Stroke* 1999.Oct; 30(10):2053-2058.
- 146 Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Koch M, Fazekas G, Kapeller P. MR cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *Am J Neuroradiol* 1996 Mar;17(3):573-578.
- 147 Henon H, Vroylandt P, Durieu I, Pasquier F, Leys D. Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence. *Stroke* 2003 Dec; 34 (12):2935-2940.
- 148 Fu JH, Lu CZ, Hong Z, Dong Q, Luo Y, Wong KS. Extens of white matter lesions is related to acute subcortical infarcts and predicts further stroke risk in patients with first ever ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Jun; 76(6):793-796.

- 149 Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002 Jul 3;288(1):67-64.
- 150 Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Bretler MM: Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003 May;34(5):1126-1129.
- 151 Kuller LH, Longstreth WT, Arnold AM, Bernick C, Bryan RN, Beauchamp NJ Jr et al. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke* 2004 Aug; 35(8):1821-5.
- 152 Breteler MM, van Amerongen NM, van Swieten JC, Claus JJ, Grobde DE, van Gijn et al. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging: The Rotterdam Study. *Stroke* 1994 Jun;25(6):1109-1115.
- 153 Van Swieten JC, Staal S, Kapelle LJ, Derix MM, van Gijn J. Are white matter lesions directly associated with cognitive impairment in patients with lacunar infarcts?. *J Neurol* 1996 Feb;243(2):196-200.
- 154 de Groot JC, de Leeuw FE, Breteler MM. Cognitive correlates of cerebral white matter changes. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:41-67.
- 155 Barber R, Scheltens P, Gholkar A, Ballart C, McKeith I, Ince P et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 Jul;67(1):66-72.
- 156 de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000 Feb;47(2):145-151.
- 157 Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Lytwyn H, Blemati B, Niederkorn K et al. Magnetic resonance imaging white matter lesions and cognitive impairment in hypertensive individuals. *Arch Neurol* 1991 Apr;48(4):417-420.
- 158 van Swieten JC, Geyskes GG, Derix MM, Peeck BM, Ramos LM, van Latum JC et al. Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. *Ann Neurol* 1991 Dec;30(6):825-830.
- 159 van der Flier WM, Van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L et al. Small vessel disease and general cognitive function in non-disabled elderly: The LADIS study. *Stroke* 2005 Oct;36(10):2116-2120.
- 160 Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch neurol* 2004 Oct; 61(10):1503-1504.
- 161 Jokinen H, Kalska H, Mantyla R, Ylikoski R, Hietanen M, Pohjasvaara T et al. White matter hyperintensities as a predictor of neuropsychological deficits post-stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Sep; 76(9):1229-1233.
- 162 Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, Poggesi A, Basile AM, Chabriat H, et al. Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: The LADIS Study. *Arch Intern Med* 2007 Jan 8;167(1):81-88.
- 163 M. Clèries i E. Vela. Registre de Malalts Renals a Catalunya. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Ed. Servei Català de la Salut. 1èrà ed. Barcelona, 2006.
- 164 Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. The Framingham Study.*JAMA* 1970 Oct;214(2):301-310.
- 165 National Stroke Association. Stroke prevention: the importance of risk factors. *Stroke* 1991;1:17-20.
- 166 Causes of death. United States Renal data system. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (2 suppl 1):S81-8.
- 167 Patient mortality and survival. United States Renal data System. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(2 suppl 1):S69-80.
- 168 Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 2003 Mar-Apr; 16(2):101-105.
- 169 Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J kidney Dis* 2000 Apr; 35(4 Suppl 1):S117-131.
- 170 Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 Jun;41 (5 suppl):11-17.
- 171 Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney Disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003 Oct 28;108(17):2154-2169.
- 172 Go AS, Chertow GM, Fan D, Mc Culloch CE, Hsu Cy. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 Sep 23; 351(13):1296-1305.
- 173 Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Kidney Int Suppl* 2004 Nov;(92): S56-58.
- 174 Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, griffith JL et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004 May;15(5):1307-1315.
- 175 Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Salomon SD, Kobert L, Rouleau JL et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes alter myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1285-1295.

- 176 Menon V, Gul A, Sarnak JM. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005 Oct;68(4):1413-1418.
- 177 Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation* 1998 May 12; 97(18):1837-1847.
- 178 Shoji T, Emoto M, Tabata T, Kimoto E, Shinohara K, Maekawa K et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002 Jun;61(6):2187-2192.
- 179 Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Inter* 1999 Dec; 56(6):2214-2219.
- 180 Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh JI. Traditional and non-traditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: Results from Atherosclerotic Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2005 Feb;16(2):529-538.
- 181 Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002 May;57(5):327-335.
- 182 Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton Pk et al. The prevalence of non-traditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004 Jan;140(1):9-17.
- 183 Ates K, Yilmaz O, Kutlay S, Ates A, Nergizoglu G, Erturk S. Serum C-reactive protein level is associated with renal function and its affects echocardiographic cardiovascular disease in pre-dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2005;101(4):c190-7.
- 184 Knigh EL, Rimm EB, Pai JK, Rexrode KM, Cannuscio CC, Manson JE et al. Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2004 Jul;15(7):1897-1903.
- 185 Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ et al. C-reactive protein and serum albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005 Aug;68(2):766-772.
- 186 Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidants stress as a unifying concept for cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002 Nov;62(5):1524-1538.
- 187 Drüeke TB, Nguyen KT, Massy ZA, Witko-Sarsat V, Lacour B, Descamps-Latscha B. Role of oxidized low density lipoprotein in the atherosclerosis of uremia. *Kidney Int Suppl* 2001 Feb; 78: S114-S119.
- 188 Shoji T, Fukumoto M, Kimoto E, Shinohara K, Emoto M, Tahara H et al. Antibody to oxidized low-density lipoprotein and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002 Dec; 62(6): 2230-2237.
- 189 Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Foraster A, Romero R. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis, role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Apr; 21(4): 984-990.
- 190 Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulträ F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999 May; 55(5): 1899-1911.
- 191 Dirican M, Akca R, Sarandol E, Dilek K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients. *J Nephrol* 2004 Nov-Dec; 17(6): 813-818.
- 192 Ikeda Y, Suehiro T, Itahara T et al. Human serum paraoxonase concentration predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007 Jun; 67(6): 358-365.
- 193 Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Gausson V, Mothu N et al. Advanced Oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005 Jan;45(1):39-47.
- 194 Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafer U, Iaina A et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000 Oct 7;356(9237):1213-1218.
- 195 Nanayakkara PW, van Guldener C, ter Wee PM, Scheffer PG, van Ittersum FJ, Twisk JW et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, Vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Arch Intern Med* 2007 Jun 25; 167(12): 1262-1270.
- 196 Mann JF, Lonn EM, Yi Q, Gerstein HC, Hoogwerf BJ, Poque J et al. Effects of Vitamin E on cardiovascular outcomes in people with mild-to-moderate renal insufficiency: results of HOPE study. *Kidney Int* 2004 Apr;65(4):1375-1380.
- 197 Mallamacci F, Zoccali C, Triperi G, Fermo I, Benedetto FA, Cataliotti A et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002 Feb;61(2):609-614.
- 198 Wronne EM, Hornberger JM, Zehnder JL, McCann LM, Coplön Ns, Fortmann SP et al. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004 Feb;15(2):420-426.
- 199 Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004 Aug;15(8):2208-2218.
- 200 Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manz SZ, Elefante R et al. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol* 2007;27(2):152-158.

- 201 Kestebesbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B et al. Serum Phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 Feb;16(2):520-528.
- 202 London GM, Pannier B, Agharazii M, Guerin AP, Verbeke FH, Marchais SJ. Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004 Feb;65(2):700-704.
- 203 Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Safar ME, London GM. Post-ischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000 Mar;57(3):1091-1099.
- 204 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JNC 7. Hypertension* 2003 Dec;42(6):1206-1252.
- 205 Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001 Apr;103(14):1869-1874.
- 206 Stehouwer CD, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery flow-mediated vasodilatation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction. *Kidney Int Suppl* 2004 Nov; 92:S42-4.
- 207 Cottone S, Mulè G, Nardi E, Lorito MC, Guarneri M, Arsenà R et al. Microalbuminuria and early endothelial activation in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007 Feb;21(2):167-172.
- 208 Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis*. 1999 Dec;34(8):973-995.
- 209 Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in non-diabetic and type-2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000 Oct;58(4):1703-1710.
- 210 Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*. 1996 Mar;27(3):347-354.
- 211 Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease; impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999 Jul;34(1):125-134.
- 212 Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1996 July;28(1):53-61.
- 213 Abramson JL, Jurkovic CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int* 2003 Aug;64(2):610-615.
- 214 Jurkovic CT, Abramson JL, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003 Nov;14(11):2919-2925.
- 215 Endo Y., Oda M., Hara M., Central pontine myelinolysis. A Study of 37 cases in 1,000 consecutive autopsies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1981; 53(2):145-153.
- 216 Savazzi GM. Pathogenesis of cerebral atrophy in uraemia. State of the art. *Nephron* 1988;49(2): 94-103.
- 217 Burn DJ., Mates D., Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Dec; 65(6): 810-821.
- 218 Agildere M., Benli S., Erten Y., Coskun M, Boyvat F, Ozdemir N. Osmotic demyelination syndrome with a disequilibrium syndrome: reversible MRI findings. *Neuroradiology* 1998 Apr;40(4): 228-232.
- 219 Savazzi GM., Cusmano F, Bergamaschi E., Vinci S., Allegri L, Garini G. Hypertension as an etiopathological factor in the development of cerebral atrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 1999 Jan;81(1):17-24
- 220 Weigert AL., Schafer AI., Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 1998 Aug;316(2): 94-104.
- 221 Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL et al. Kidney disease is a risk factor for cardiovascular disease and mortality. *Am J kidney Dis* 2004 Aug;44(2):198-206.
- 221 Seliger SL, Gillen DL, Longstreth W Jr., Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 Aug;64(2): 603-609.
- 223 Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D, Wasse H, Kestenbaum BR, Stehman-Breen CO. Risk factors for incident Stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003 Oct;14(10):2623-2631.
- 224 Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular disease. *Neurology* 2006 Jul 25;67(2):224-228.
- 225 Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, Elsayed E, Bansal N, Griffith J, et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2006 Sep; 48(3):392-401.
- 226 Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R., Kapeller P, Offenbacher H. Krejs GJ. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci* 1995 Dec; 134(1-2):83-88.
- 227 Geissler A, Fründ R, Kohler S, Eichhom HM, Kramer BK, Feuerbach S. Cerebral metabolite patterns in dialysis patients: evaluation with H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1995 Mar;194(3):693-697.

- 228 Yoshimitsu T, Hirakata H, Fujii K, Kanai H, Hirakata E, Higashi H, et al. Cerebral ischemia as a causative mechanism for rapid progression of brain atrophy in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000 Jun; 53(6):445-451.
- 229 Savazzi GM., Cusmano F, Mussini S. Cerebral imaging changes in patients with chronic renal failure treated conservatively or in hemodialysis. *Nephron* 2001 Sep; 89(1): 31-36.
- 230 Kim CD, Lee HJ, Kim DJ, Kim BS, Shin SK, Do JY, et al. High prevalence of leukoaraiosis in cerebral magnetic resonance images of patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007 Jul; 50(1): 8-10.
- 231 Suzuki M., Wada A., Isaka Y, Maki K, Inoue Y, Fukuhara Y. Cerebral magnetic resonance T2 high intensities in end-stage renal disease. *Stroke* 1997 Dec; 28(12): 2528-2531.
- 232 Wada M, Nagasawa H, Kurita K, Koyama S, Arawaka S, Kawanami T et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects. *J Neurol Sci.* 2007 Apr 15; 255(1-2):27-34.
- 233 J Gili. Introducció biofísica a la Resonancia magnética . Ed. Centre de diagnòstic Pedralbes. Revisió 3.98.
- 234 Pooley RA. AAPM/RSNA physics for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics* 2005 Jul-Aug;25(4):1087-1099.
- 235 Leifer D, Buonanno FS, Richardson EP Jr. Clinicopathologic correlations of cranial magnetic resonance imaging of periventricular white matter. *Neurology* 1990 Jun;40(6): 911-918.
- 236 Fazekas F, Schmidt R, Scheltens P. Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1998 Jul;9 Suppl1:2-5.
- 237 Ferre N, Camps J, Prats E, Vilella E, Paul A, Figuera L, Joven J. Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage. *Clin Chem* 2002 Feb;48(2):261-268.
- 238 Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 Nov;15(11): 1812-1818.
- 239 Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978 Dec;58(6): 1072-1083.
- 240 De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995 Apr;25(5):1056-1062.
- 241 Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, Pantoni L, Erkinjuntti T, Scheltens P i Schmidt R. CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 suppl 12: 31-36.
- 242 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (2 suppl 1): S1-S266.
- 243 Wachtell K, Bella JN, Liebson PR, Gerds E, Dahlöf B, Aalto T et al. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population. *Hypertension* 2000 Jan; 35(1 Pt 1): 6-12.
- 244 Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988 Aug;12(2): 426-440.
- 245 Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signals abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987 Aug; 149(2): 351-356.
- 246 van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Breteler MM. Frequency of white matter lesions and silent lacunar infarcts. *J Neural Transm Suppl.* 2002; (62): 23-39.
- 247 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998 Dec; 9(12 Suppl): S16-S23.
- 248 Cheung AK and Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1): 353-362.
- 249 Kobayashi S, Ikeda T, Moriya H, Ohtake T, Kumagai H. Asymptomatic cerebral lacunae in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 Jul; 44 (1):35-41.
- 250 Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, Masuda C, Wada S, Sugimura T et al. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003 Mar-Apr;23(2): 86-90.
- 251 Persu A, de Plaen JF. Recent insights in the development of organ damage caused by hypertension. *Acta Cardiol* 2004 Aug; 59(4): 369-81.
- 252 Sierra C, de la Sierra A, Mercader J, Gómez-Angelats E, Urbano-Marquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002 Mar; 20(3):519-524.
- 253 Gomez-Angelats E, de la Sierra A, Sierra C, Parati G, Mancia G, Coca AI. Blood pressure variability and silent cerebral damage in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2004 Aug; 17(8): 695-700.
- 254 Jungers P, Massy ZA, Khoa TN, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997 Dec;12(12):2597-2602.
- 255 Sierra C, de la Sierra A, Chamorro A, Larrousse M, Domènech M, Coca A. Cerebral hemodynamics silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *Blood press.* 2004; 13(5): 304-9.

- 256 Franklin SS, Sutton-Tyrrell K, Belle SH, Weber MA, Kuller LH. The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *J Hypertens* 1997 Oct;15(10):1143-1150.
- 257 Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998 Sep; 32(3): 560-564.
- 258 Klassen Ps, Lowrie EG, Guerin AP et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*. 2002; 287:1548-55.
- 259 Foley RN, Herzog CA, Collins AJ, United States Renal Data System. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 study. *Kidney Int* 2002 Nov;62(5):1784-1790.
- 260 Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS et al. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18 (3):960-6.
- 261 Martí-Fàbregas J, Valencia C, Pujol J, Garcia-Sánchez C, Martí Villalta JL. Fibrinogen and the amount of leukoaraiosis in patients with symptomatic small-vessel disease. *Euro Neurol* 2002; 48(4):185-90.
- 262 Hoshi T, Kitagawa K, Yamagami H, Furukado S, Hougaku H, Hori M. Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 with silent brain infarction. *Stroke* 2005 Apr; 36(4):768-772.
- 263 Ortega O, Rodriguez J, Gallar P, Carreño A, Ortiz M, Espejo B et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Jun; 17(6) 1105-1109.
- 264 Docci D, Bilancioni R, Buscaroli A, Baldrati L, Capponcini C, Mengozzi S et al. Elevated serum levels on C-reactive protein in hemodialysis patients. *Nephron* 1990; 56(4): 364-367.
- 265 Oberg BP, McMenamin E, Lucas FI, McMonegale E, Morrow J, Ikizler TA et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease . *Kidney Int* 2004 Mar; 65(3): 1009-1016.
- 266 Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagale E, Shyr Y, Ikizler TA. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int* 2004 Jun; 65(6): 2371-2379.
- 267 Panichi V, Paoletti S, Mantutano E, et al . In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Feb 21 (2) 337-44.
- 268 Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003 Sep 30; 108(13):1560-1566.
- 269 Sierra C. de la Sierra A, Paré JC, Gómez-Angelats E, Coca A. Correlation between silent cerebral white matter lesions and left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002 Jun;15(6): 507-512.
- 270 Lindgren A, Roijer A, Rudling O, Norrving B, Larsson EM, Eskilsson J et al. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke. A population-based study. *Stroke* 1994 May; 25(5):929-934.
- 271 Kohara K, Zhao B, Jiang Y, Takata Y, Kukuoka T, Igase M et al. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1999 Feb 1; 83(3): 367-370.
- 272 Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa TI. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990 Dec; 16(6):692-699.
- 273 Nakamura S, Sasaki O, Nakahama H, Inenaga T, Kawano Y. Clinical characteristics and survival in end stage renal disease patients with arteriosclerosis obliterans. *Am J Nephrol*. 2002 Sep-Dec 22 (5-6): 422-428.
- 274 Inzitari D, Di Carlo A, Mascalchi M, Pracucci G, Amaducci L. The cardiovascular outcome of patients with motor impairment and extensive leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1995 Jul; 52 (7): 687-691.
- 275 Kamata T, Hishida A, Takita T, Sawada K, Ikegaya N, Maruyama Y et al. Morphologic abnormalities in the brain of chronically hemodialyzed patients without cerebrovascular disease. *Am J Nephrol* 2000 Jan-Feb; 20(1):27-31.
- 276 Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, Gillen DL, Fitzpatrick A, Bleyer A et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004 Jul;15(7): 1904-1911.
- 277 Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation, Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1990 Summer; 2(2):161-192.
- 278 Roman GC. From UBOs to Binswanger's disease. Impact of magnetic resonance imaging on vascular dementia research. *Stroke* 1996 Aug;27(8): 1269-1273.
- 279 de Carli CH, Fletcher E, Ramey V, Harvey D, Jagust WJ et al. Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH). Exploring the relationship between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH burden. *Stroke* 2005 Jan;36(1):50-55.
- 280 Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996 May; 275(19):1507-1513.
- 281 Ding J, Nieto FJ, Beauchamp NJ, Longstreth WT Jr, Manolio TA, Hetmanski JB et al. A prospective analysis of risk factors for white matter disease in the brain stem: The Cardiovascular Health Study. 2003 sep-oct; 22(5): 275-282.

