

**MARILENA STOIAN**

**MANIFESTĂRI RENALE  
ÎN BOALA CRONICĂ DE FICAT**



**EDITURA UNIVERSITARĂ**  
**București**

Colecția MEDICINĂ

Redactor: Laura Nicolescu  
Tehnoredactor: Ameluța Vișan  
Coperta: Monica Balaban  
Imagine copertă generată cu AI

Editură recunoscută de Consiliul Național al Cercetării Științifice (C.N.C.S.) și inclusă de Consiliul Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (C.N.A.T.D.C.U.) în categoria editurilor de prestigiu recunoscut.

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**  
**Manifestări renale în boala cronică de ficat** / coord.: Marilena Stoian. -  
București : Editura Universitară, 2026  
Conține bibliografie  
ISBN 978-606-28-2210-1

I. Stoian, Marilena (coord.)

616

DOI: (Digital Object Identifier): 10.5682/9786062822101

© Toate drepturile asupra acestei lucrări sunt rezervate, nicio parte din această lucrare nu poate fi copiată fără acordul Editurii Universitare

Copyright © 2026  
Editura Universitară  
Editor: Vasile Muscalu  
B-dul. N. Bălcescu nr. 27-33, Sector 1, București  
Tel.: 021.315.32.47  
www.editurauniversitara.ro  
e-mail: redactia@editurauniversitara.ro

Distribuție: tel.: 021.315.32.47 / 0745 200 718/ 0745 200 357  
comenzi@editurauniversitara.ro  
www.editurauniversitara.ro

## CUPRINS

I. INTRODUCERE .....	13
II. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ ÎN BOALA CRONICĂ DE FICAT.....	16
II.1. INTRODUCERE.....	16
II.2. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ - FUNCȚII ȘI CĂI DE ACȚIUNE.....	18
II.3. SISTEMUL RENINĂ – ANGIOTENSINĂ - DIGNOSTIC ȘI SEMNIFICAȚIE CLINICĂ .....	32
II.3.1. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ (RAS) - DIAGNOSTIC.....	32
II.3.2. SEMNIFICAȚIA CLINICĂ A NIVELULUI CRESCUT DE RENINĂ .....	37
II.3.3. SEMNIFICAȚIA CLINICĂ A NIVELULUI SCĂZUT DE RENINĂ .....	39
II.4. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ - IMPLICAȚII TERAPEUTICE .....	41
II.4.1. INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE AI ANGIOTENSINEI .....	43
II.4.2. BLOCANȚII RECEPTORILOR ANGIOTENSINEI II .....	51
II.4.3. PERSPECTIVE ASUPRA IMPLICAȚIILOR TERAPEUTICE ALE SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ ( RAS) ...	53
II.4.4. IMPLICAȚII ALE BLOCĂRII SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ (RAS) ÎN PROTECȚIA ORGANICĂ ȚINTITĂ .....	54
II.5. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ ȘI FIBROGENEZA HEPATICĂ .....	73
II.6. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR.....	83
III. ROLUL SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ ÎN FIBROGENEZA HEPATICĂ ȘI HIPERTENSIUNEA PORTALĂ: INTERACȚIUNI ÎNTRE INFLAMAȚIE, FIBROZĂ ȘI DISFUNCȚIE VASCULARĂ .....	91

III.1. INTRODUCERE .....	91
III.2. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ: COMPONENTE, TIPURI ȘI RECEPTORI .....	94
III.2.1. SRA clasic vs SRA alternative.....	94
III.2.2. Expresia hepatică și celulară a componentelor SRA.....	95
III.2.3. Relevanța funcțională a receptorilor AT1R și AT2R în patologia hepatică.....	98
III.3. SRA ȘI FIBROGENEZA HEPATICĂ .....	99
III.3.1. Mecanisme moleculare și celulare .....	99
III.3.2. SRA ca mediator pro-fibrotic în boli hepatice .....	102
III.3.3. Dovezi experimentale și clinice .....	105
III.4. SRA ȘI HIPERTENSIUNEA PORTALĂ .....	107
III.4.1. Fundamente fiziopatologice .....	107
III.4.2. Dereglarea echilibrului vasoconstrictor-vasodilatator .....	110
III.4.3. Dovezi clinice și paraclinice .....	112
III.5. INTERSECȚIA ÎNTRE FIBROZĂ HEPATICĂ ȘI HIPERTENSIUNEA PORTALĂ: ROLUL SRA .....	114
III.5.1. SRA ca punte între inflamație, fibroză și hipertensiune.....	114
III.5.2. Modelul de progresie a bolii hepatice cronice mediat de SRA.....	116
III.5.3. Biomarkeri și potențiali factori predictive .....	117
III.6. IMPLICAȚII TERAPEUTICE .....	119
III.6.1. Inhibitorii SRA în bolile hepatice .....	119
III.6.2. Strategii combinate: SRA și căile alternative.....	121
III.7. PERSPECTIVE DE CERCETARE .....	123
III.8. CONCLUZII .....	126
IV. INJURIA RENALĂ ACUTĂ ȘI CIROZA .....	133
IV.1. INTRODUCERE .....	133
IV.2. DEFINIȚIE .....	134
IV.3. MECANISME FIZIOPATOLOGICE ÎN SINDROMUL HEPATO-RENAL - INJURIE RENALĂ ACUTĂ .....	142
IV.3.1. Vasodilatația splanhnică.....	142
IV.3.2. Rolul inflamației .....	143
IV.3.3. Insuficiența suprarenală .....	143
IV.3.4. Disfuncția cardiacă .....	144
IV.4. MECANISME FIZIOPATOLOGICE ÎN SINDROMUL NON-HEPATO-RENAL - INJURIE RENALĂ ACUTĂ .....	144
IV.4.1. Rolul inflamației și al apoptozei .....	144
IV.4.2. Rolul acizilor biliari .....	146
IV.4.3. Agravarea hipertensiunii portale .....	146
IV.4.4. Întărutățirea debitului cardiac .....	146
IV.5. DIAGNOSTICUL INJURIEI RENALE ACUTE ÎN CIROZĂ .....	148

IV.6. TRATAMENT .....	153
IV.6.1. Măsurile generale .....	153
IV.6.2. Terapia medicală a SHR-IRA .....	157
IV.6.3. Transplantul hepatic .....	158
IV.6.4. Opțiuni de tratament non- responderilor .....	159
IV.7. PROGNOSTICUL INJURIEI RENALE ACUTE ÎN CIROZĂ .....	168
V. BOALA RENALĂ CRONICĂ ȘI BOALA CRONICĂ DE FICAT.....	184
V.1. TIPURI DE AFECTARE RENALĂ ÎN BOALA CRONICĂ DE FICAT .....	184
V.1.1. Rolul clasificării afectării renale în boala cronică de ficat ..	184
V.1.2. Clasificarea afectării renale după substratul fiziologic .....	185
V.1.3. Afectarea renală acută și cronică în boala hepatică cronică	186
V.1.4. Tipuri specifice de afectare renală asociate bolii hepatice ..	187
V.1.5. Diferențe între afectarea renală în hepatita cronică și în ciroză	188
V.2. DEFINIȚIE .....	189
V.3. MECANISME .....	190
V.3.1. Interacțiunea ficat-rinichi în boala hepatică cronică .....	190
V.3.2. Mecanisme hemodinamice .....	191
V.3.3. Activarea sistemelor neurohormonale .....	193
V.3.4. Inflamația sistemică și disfuncția endotelială .....	195
V.3.5. Disfuncția circulatorie globală și sindromul cardio-renohepatic .....	196
V.3.6. Mecanisme metabolice .....	198
V.3.7. Progresia afectării renale: de la disfuncție hemodinamică la leziune structural .....	200
V.3.8. Progresia de la disfuncție hemodinamică la leziune renală structural.....	202
V.4. BOALA RENALĂ CRONICĂ ȘI HEPATITA CRONICĂ.....	203
V.4.1. Cadru clinic și diferențiere față de afectarea renală din ciroză.....	203
V.4.2. Tipuri de afectare renală în hepatita cronică .....	204
V.4.3. Mecanisme patogenice: imunitate, complement, inflamație Sistemică .....	206
V.4.4. Evoluție clinică, impact terapeutic și strategii de screening	207
V.5. BOALA RENALĂ CRONICĂ ȘI CIROZA .....	209
V.5.1. Particularitățile clinice și diagnostice ale BCR la pacientul cirotic.....	209
V.5.2. Mecanismele dominante ale BCR în ciroză .....	211
V.5.3. Impactul prognostic al bolii renale cronice în ciroză .....	212
V.5.4. Conduită clinică și algoritm de monitorizare .....	213
VI. MANIFESTĂRI RENALE ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ .....	222

VI.1.	MANIFESTĂRI RENALE ÎN HEPATITA VIRALĂ TIP C.....	222
VI.2.	MANIFESTĂRI RENALE ÎN HEPATITA VIRALĂ TIP B.....	233
VII.	APECTAREA RENALĂ ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR PRIMITIV ȘI SECUNDAR.....	242
VII.1.	DISFUNȚIA RENALĂ ȘI CANCERUL.....	242
VII.1.1.	Injuria renală acută la pacientul oncologic.....	242
VII.1.2.	Boala renală cronică la pacientul oncologic.....	244
VII.1.3.	Mecanisme fiziopatologice ale disfuncției renale la pacientul oncologic.....	245
VII.2.	Hepatocarcinomul și disfuncția renală.....	247
VII.2.1.	Date Epidemiologice.....	247
VII.2.2.	Diagnostic și stabilirea conduitei terapeutice în hepatocarcinom.....	247
VII.2.3.	Impactul tratamentului hepatocarcinomului asupra funcției renale.....	248
VIII.	MANIFECTĂRI RENALE ÎN INFECȚIILE VIRALE CU TROPISM HEPATIC ȘI SISTEMIC.....	264
VIII.1.	GENERALITĂȚI.....	264
VIII.2.	APECTAREA RENALĂ ÎN INFECȚIILE CU VIRUSURILE HEPATITICE (VHA, VHB, VHC).....	266
VIII.3.	APECTAREA RENALĂ ÎN INFECȚIILE CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV).....	270
VIII.4.	APECTAREA RENALĂ ÎN INFECȚIILE CU CORONAVIRUS (COVID).....	278
VIII.5.	APECTAREA RENALĂ ÎN INFECȚIILE CU CITO- MEGALOVIRUS (CMV).....	281
VIII.6.	APECTAREA RENALĂ ÎN INFECȚIILE CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR (EBV).....	284
IX.	MANIFESTĂRI RENALE ȘI HEPATICE ÎN SARCINĂ.....	293
IX.1.	MODIFICĂRILE RENALE ȘI HEPATICE APĂRUTE PRIMA DATĂ ÎN TIMPUL SARCINII – INTRODUCERE.....	293
IX.2.	MODIFICĂRILE RENALE APĂRUTE ÎN SARCINĂ.....	294
IX.2.1.	Modificări anatomice.....	294
IX.2.2.	Modificări fiziologice.....	295
IX.2.3.	Modificările renale din patologii renale asociate sarcinii ..	298
IX.2.4.	Modificări renale în cazul hipertensiunii arteriale în sarcină	300
IX.3.	MODIFICĂRILE HEPATICE APĂRUTE ÎN SARCINĂ.....	302
IX.3.1.	Modificări fiziologice.....	302
IX.3.2.	Patologiile hepatice apărute în timpul sarcinii.....	303

## I. INTRODUCERE

Funcția renală este adesea afectată la pacienții cu boli hepatice cronice. O astfel de disfuncție este un fenomen dinamic, cu un spectru variind de la leziuni renale acute până la boala renală cronică. Injuria renală acută este una dintre cele mai frecvent întâlnite complicații la pacienții cu boli hepatice cronice decompensate, cu o prevalență estimată de 20%-50% în rândul pacienților spitalizați. Datele din literatură conchid asupra riscului crescut de apariție al insuficienței renale la pacienții cu ciroză, în comparație cu persoanele fără boli hepatice. Înțelegerea noastră despre fiziopatologia, definiția, clasificarea diferitelor subtipuri de afectare renală în bolile hepatice cronice și gestionarea acestora a evoluat de-a lungul anilor. Ghidurile de practică medicală și datele noi din literatura de specialitate oferă o abordare holistică în tratarea acestor pacienți.

Asocierea insuficienței renale fulminante cu boli ale ficatului este cunoscută de peste 150 de ani și a fost raportată pentru prima dată în 1863 de Austin Flint, într-o serie de cazuri de pacienți cu ciroză și ascită. James Gordon Heyd a descris o deteriorare clinică fulminantă după intervenții chirurgicale în sfera bilio-hepatică sau post -apendicectomie, caracterizată prin anurie și creșterea ureii serice, în ciuda unei funcții renale aparent normale timp de 24-36 de ore anterior intervenției chirurgicale. Aceasta a fost numită sindromul Flint sau sindromul Heyd și ulterior denumită „insuficiență hepatorenală”.

În anul 1927, Furtwangler a raportat o serie de cazuri de necroză corticală fulminantă la ambii rinichi în urma unui traumatism hepatic. Prima conferință de consens care a decis asupra unei definiții uniforme a sindromului hepatorenal (SHR), care a avut loc în 1978 la Sassary, Italia, a definit afecțiunea ca o disfuncție renală acută asociată cu retenție de sodiu la pacienții cu boală hepatică acută sau cronică. În deceniul următor, insuficiența renală la pacienții cu ciroză a fost definită ca valoare a creatininei serice (sCr)  $\geq 1,5$  g/dl, deoarece aceasta a fost considerată un indice al ratei de filtrare glomerulară (RFG)  $< 40$  ml/min.

În ultimele două decenii, s-au distins două tipuri diferite de HRS – tipul 1, reprezentând un declin fulminant al funcției renale la pacienții cu

boală hepatică avansată, asociat cu un prognostic negativ, și tipul 2, reprezentând o „insuficiență renală funcțională” lent progresivă, care apare de obicei la pacienții cu ascită refractară. În prezent, aceste criterii de diagnostic tradiționale, fixe, bazate pe valoarea prag sCr și pe debitul urinar, au fost înlocuite de criteriile de diagnostic pentru IRA după criteriile Clubului Internațional de Ascite (ICA) și KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome).

Injuria renală acută care urmează cirozei hepatice avansate este o afecțiune critică. Recunoașterea precoce și diagnosticarea rapidă a IRA la acești pacienți pot îmbunătăți rezultatele terapeutice. Cu toate acestea, înțelegerea patogenezei și calitatea instrumentelor de diagnostic pentru lezarea simultană a rinichiului și ficatului sunt încă limitate. Un criteriu de diagnostic distinct pentru diferențierea punctelor de pe spectrul prerenal-HRS-ATN necesită o validare robustă, precum și o distincție precisă între insuficiența renală acută din sindromul hepato-renal (IRA-HRS) și insuficiența renală acută din sindromul non-hepato-renal (IRA-non-HRS). Deoarece IRA în boala hepatică cronică este persistentă și devine rapid ireversibilă prin tratamentul medical pe măsură ce afecțiunea se prelungește, sunt necesare terapii noi și abordări noi pentru suportul hepatic sau renal.

Povara mondială a bolilor hepatice este în continuă creștere, determinată de incidența crescută a alcoolismului și a bolilor hepatice metabolice asociate. Asocierea manifestărilor renale cu bolile hepatice trebuie privită din perspectiva etiologiei multifactoriale, precum și a diversității de prezentare clinico-evolutivă a afecțiunilor hepatice. Astfel, virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) infectează un număr semnificativ de persoane la nivel global, iar manifestările lor extrahepatice, inclusiv boala glomerulară, sunt bine stabilite. În plus, nefropatia IgA asociată bolilor hepatice este principala cauză a nefropatiei IgA secundare, evoluția bolii variind de la anomalii urinare asimptomatice la leziuni renale progresive. Cea mai frecventă glomerulonefrită asociată cu VHB este nefropatia membranoasă, deși au fost descrise glomerulonefrita membrano-proliferativă și podocitopatii. Cea mai bine descrisă glomerulonefrită asociată cu VHC este glomerulonefrita crioglobulinemică, care apare la aproximativ 30% dintre pacienții cu vasculită crioglobulinemică mixtă.

Până în prezent este cunoscut rolul sistemului renină – angiotensină (RAS) în progresia unor afecțiuni renale. Întrucât boala renală este caracterizată prin retenție sodium-volemică și hipertensiune arterială, este posibilă o supresie a sistemului renină-angiotensină la pacienții cu afecțiuni renale, deși activitatea inadecvată a RAS a fost documentată chiar și în

stadiile incipiente ale bolilor renale, adică atunci când rata de filtrare glomerulară și tensiunea arterială sunt în limite normale. Activarea RAS a fost atribuită unei stimulări anormale de către baroreceptori, din cauza îngustării luminale și a texturii alterate a peretelui arteriolelor glomerulare aferente. Drept urmare, în ciuda hipertensiunii arteriale, aparatul juxtaglomerular detectează o tensiune arterială scăzută și secretă cantități inadecvate de renină. În prezent numeroase studii au devenit că acesta nu este singurul mecanism de activare inadecvată a RAS, demonstrându-se că producția de renină se efectuează înafara aparatului juxtaglomerular. Activarea RAS a fost documentată prin măsurători ale activității reninei plasmatice (PRA), care este inadecvat de mare în raport cu tensiunea arterială și nivelul sodiului. PRA este în mare parte pseudo normală sau ușor crescută. Valori reduse de PRA sunt frecvent întâlnite la pacienții vârstnici diabetici. Cele mai convingătoare dovezi pentru rolul patogenetic al RAS în progresia bolilor renale provin din studiile de intervenție care au urmat raportului lui Anderson și colab., conform cărora inhibitorul de enzimă de conversie – enalaprilul - abrogă proteinuria și glomeruloscleroza mai mult decât scăderea echipotentă a tensiunii arteriale prin agenți hipertensivi alternativi. Este un truism acela că, efectul reno-protector al inhibitorilor de enzimă de conversie și blocanții de receptori ai angiotensinei II nu este mediat doar prin intermediul efectelor hemodinamice, ci și prin mecanismele non-hemodinamice.

Implicarea sistemul renină-angiotensină (RAS) în bolile hepatice este complexă, având numeroase rolurile încă incomplet înțelese, deși, în ultimele decenii au fost înregistrate progrese semnificative inclusiv în definirea existenței căii alternative ca o contrabalansare la calea clasică. Conexiunea dintre cele două căi ale RAS - clasică și alternativă - a deschis un nou câmp de cercetare, dezechilibrul dintre aceste două căi fiind relevant în progresia bolii hepatice. Identificarea efectelor locale și a celor sistemice ale RAS a determinat înțelegerea unora dintre factorii determinanți ai fibrozei hepatice și ai progresiei hipertensiunii portale. Deși există date consistente în literatura de specialitate care aduc informații legate de rolul RAS în apariția și progresia bolilor cardiovasculare și renale, rolul RAS în boala hepatică este mai puțin bine definit, deși activarea sistemului RAS în ciroza decompensată pentru compensarea vasodilatației splanhnice este bine cunoscută. Direcții viitoare privind RAS la pacienții cu boală hepatică ar trebui să includă accelerarea cercetării strategiilor terapeutice sistemice țintite (cum ar fi agonismul căii alternative mai degrabă decât doar antagonismul căii clasice), terapii care să evite efectele secundare sistemice și să se obțină beneficii dovedite în bolile extrahepatice.

## II. SISTEMUL RENINĂ- ANGIOTENSINĂ ÎN BOALA CRONICĂ DE FICAT

Marilena STOIAN

### II.1. INTRODUCERE

Sistemul renină-angiotensină (RAS) joacă un rol crucial în reglarea fiziologiei renale, cardiace și vasculare, iar activarea sa este esențială în etiopatogenia unor afecțiuni patologice frecvent întâlnite, precum hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă și boala renală. Recunoaștem astăzi sistemul renină-angiotensină (RAS) ca o entitate homeostatică complexă cu efecte multiorganice sistemice și locale, funcționând în deplină concordanță cu rinichiul pentru a controla eficient circulația arterială, rezistența vasculară sistemică și echilibrul hidro -electrolitic [1]. Totuși, insuficiența hepatică cronică secundată de hipertensiune în sistemul porto-cav și splahnic pot perturba acest echilibru delicat. Rolul RAS în afecțiunile hepatice este însă și mai important, modulând fibroza hepatică și hipertensiunea portală.

De-a lungul timpului, rolul sistemului renină-angiotensină (RAS) a fost mai bine înțeles, fiind, în prezent incriminat în patogeneza a numeroase afecțiuni acute și cronice, inclusiv COVID-19, boala renală, diabet zaharat, hipertensiune arterială și boli cardiace, precum insuficiența cardiacă și infarctul de miocard [2, 3]. Teoriile clasice evidențiază rolul RAS în aceste afecțiuni ca fiind promotor al inflamației și al vasoconstricției prin angiotensina II (AngII) și prin receptorul angiotensinei de tip I (AT1R) [4]. Pentru a contracara aceste efecte nocive, instituirea blocajului hormonal cu diverși agenți, inclusiv inhibitorii enzimei de conversie (IECA) și blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) s-a dovedit a avea un efect de îmbunătățire a evoluției clinice. Această teorie „clasică” a RAS a fost însă contestată de către descoperirea unei căi alternative cu acțiuni fiziologice complexe, dar adesea opuse, inclusiv cu acțiune antiinflamatorie și vasodilatatoare mediate prin peptidul vasoactiv angiotensină 1-7 (Ang1-7) [4]. La momentul actual se acceptă un dezechilibru între două căi diferite, dar independente al sistemului RAS -denumite drept calea clasică și

alternativă [5]. În literatura de specialitate sunt descrise studii care au demonstrat că sistemul RAS exercită funcții endocrine și autocrine [6,7].

În ultimele decenii, odată cu recunoașterea unei căi alternative a sistemului renină-angiotensină s-a schimbat rolul acestuia în apariția și progresia bolilor hepatice, iar conceptul de forțe opuse versus forțe „reechilibrate” a generat numeroase dezbateri. Inhibarea RAS pare să aibă un rol benefic pentru pacienții cu boală hepatică cronică, însă rezultatele acestui proces de inhibarea a RAS necesită continuarea studiilor pentru o mai bună înțelegere a evoluției clinice cu reducerea eficienței a morbi-mortalității din boala cronică de ficat.

Implicarea sistemului renină-angiotensină (RAS) în bolile hepatice este complexă, având numeroase roluri încă incomplet înțelese, deși, în ultimele decenii au fost înregistrate progrese semnificative inclusiv în definirea existenței căii alternative ca o contrabalansare la calea clasică. Conexiunea dintre cele două căi ale RAS - clasică și alternativă - a deschis un nou câmp de cercetare, dezechilibrul dintre aceste două căi fiind relevant în progresia bolii hepatice. Identificarea efectelor locale și a celor sistemice ale RAS a determinat înțelegerea unora dintre factorii determinanți ai fibrozei hepatice și ai progresiei hipertensiunii portale. Deși există date consistente în literatura de specialitate care aduc informații legate de rolul RAS în apariția și progresia bolilor cardiovasculare și renale, rolul RAS în boala hepatică este mai puțin bine definit, deși activarea sistemului RAS în ciroza decompensată pentru compensarea vasodilatației splanhnice este bine cunoscută. Povara mondială a bolilor hepatice este în continuă creștere, determinată de incidența crescută a alcoolismului și a bolilor hepatice metabolice asociate [8,9]. Impactul afecțiunilor hepatice în domeniul de sănătate publică este important, deoarece boala hepatică este a unsprezecea cauză principală a deces la nivel mondial și un contributor major la cheltuielile de asistență medicală [10]. Astfel, implicarea RAS în bolile hepatice este importantă atât din punct de vedere clinic, cât și din punct de vedere al sănătății publice, iar utilizarea optimă a terapiilor actuale cu efect de inhibarea a sistemului RAS ar avea un rol determinant în optimizarea evoluției bolii hepatice și în regresia hipertensiunii portale.

O limitare importantă în studiul manifestărilor renale la pacienții cu boli hepatice cronice o reprezintă includerea diferitelor etiologii ale bolii hepatice (alcoolică, MASH, hepatită virală, autoimună etc.) în populațiile de studiu. Această limitare a câmpului de cercetare reprezintă o cauză importantă de confuzie asupra impactului influențelor specifice bolii

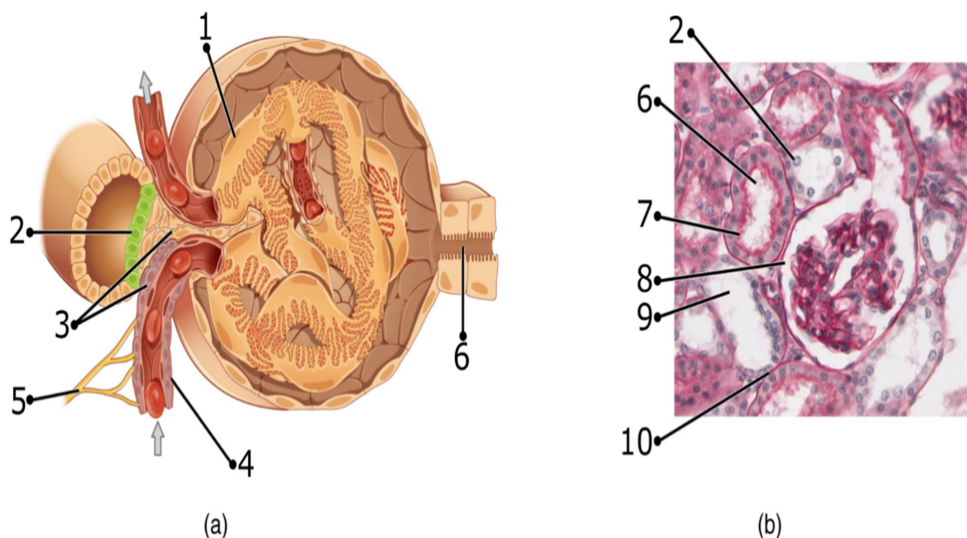
hepatice cronice asupra RAS. Este nevoie de cercetări privind modularea ambelor căi de acțiune ale RAS clasice și alternative cu terapii consacrate și noi pentru a oferi perspective relevante din punct de vedere clinic. Direcții viitoare privind RAS la pacienții cu boală hepatică ar trebui să includă accelerarea cercetării strategiilor terapeutice sistemice țintite (cum ar fi agonismul căii alternative mai degrabă decât doar antagonismul căii clasice), terapii care să evite efectele secundare sistemice și să se obțină beneficii dovedite în bolile extrahepatice.

## II.2. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ ( RAS )-FUNCTII ȘI CĂI DE ACȚIUNE

Originea sistemului renină-angiotensină ( RAS ) este în ficat. Cele două căi cunoscute de acțiune ale RAS încep cu sinteza hepatică a unei proteine numită *angiotensinogen (AGT)*, care conține 485 de aminoacizi, incluzând o peptidă semnal cu 33 aminoacizi și un capăt N-terminal cu 10 aminoacizi. Angiotensinogenul face parte dintr-o superfamilie de inhibitori de serin protează (serpine), din care fac parte și molecule implicate în boli hepatice cum ar fi alfa-1 antitripsină și alfa-1 antichimotripsină [11]. Ceea ce este de remarcat este faptul că, producția de AGT este crescută în ciroză, în ciuda unei reduceri globale a sinteza altor proteine acționând asupra celulelor stelate hepatice (HSC). Aceasta pare a fi o buclă de feedback pozitiv, deoarece HSC-urile activate secretă AGT în continuare, în timp ce HSC-urile în ficatul non-cirotic nu secretă mult AGT [12].

**Renina** este o enzimă produsă de celulele juxta-glomerulare din peretele arteriolei aferente care secretă renină în lumenul arteriolei aferente și în limfaticile renale. Reglarea secreției de renină este influențată de receptorii de întindere din arteriola aferentă, nervii simpatici cu inervații în celulele juxta-glomerulare și compoziția fluidului tubular care ajunge la macula densa. Renina astfel sintetizată acționează asupra AGT pentru a forma angiotensina I (AngI). Arteriola aferentă a fiecărui glomerul conține celule specializate numite celule juxtaglomerulare (Figura 1). Aceste celule sintetizează un precursor, denumit *prorenina*, care este scindată în enzima proteolitică activă, denumită renina. Renina activă este apoi stocată și eliberată din granulele secretoare [13,14]. Renina inițiază o cascadă de evenimente care începe cu scindarea decapeptidei, angiotensinei I, din substratul reninei (angiotensinogen [AGT]), o alfa-2-globulină produsă în ficat (și în alte organe, inclusiv rinichi) [11,12]. Acest prim pas este, de

asemenea și pasul de limitare al cascadei RAS. Hipoperfuzia renală, cauzată de hipotensiune sau depleție volemică, precum și creșterea activității simpatice sunt stimulii fiziologici majori ai secreției de renină.



**Figura 1. Aparatul juxta-glomerular demonstrat schematic (a) și la microscopie electronică (b) însoțită de o micrografie electronică a acestuia in situ**

1-podocite; 2-macula densa; 3-celule juxtaglomerulare; 4-arteriolă aferentă; 5-nerv renal; 6-tub contort proximal; 7-brush border; 8-glomerul; 9-tub contort distal; 10-membrana bazală glomerulară

Celulele juxta-glomerulare din peretele arteriolei aferente secretă renină în lumenul arteriolei aferente și în limfaticile renale. Reglarea secreției de renină este influențată de receptorii de întindere din arteriola aferentă, nervii simpatici cu inervații în celulele juxta-glomerulare și compoziția fluidului tubular care ajunge la macula densa.

Factorii care reglează secreția de renină sunt legați de acțiunile clasice ale angiotensinei II, fiind reprezentați de creșterea reabsorbției de sodiu și apă, dar și de vasoconstricția sistemică. Feedback-ul pe termen scurt al secreției de renină este mediat prin angiotensina II: angiotensina II se leagă de receptorul său pentru a inhiba expresia genei reninei [12]. Feedback-ul pe termen lung al secreției de renină este mediat de ciclul fiziologic al angiotensinei II; angiotensina II crește tensiunea arterială și retenția de sodiu, care apoi inhibă eliberarea de renină. Modificările în volumul lichidului extracelular care guvernează eliberarea de renină sunt sesizate în principal în trei locuri [13]:

1. baroreceptori (sau receptori de întindere) din peretele arteriolei aferente [15]
2. baroreceptorii cardiaci și arteriali, care reglează activitatea neuronală simpatică și nivelul catecolaminelor circulante, ambele crescând secreția de renina prin receptorii beta-1-adrenergici [16,17]
3. celulele maculei dense din tubul proximal care simt modificări ale concentrației de clorură de sodiu în lichidul luminal și sunt implicate în căile de semnalizare care controlează hemodinamica renală, filtrarea glomerulară și eliberarea de renină [18-20].(Figura 1)

În situații fiziologice normale, determinantul major al secreției de renină este aportul de sodiu: un aport ridicat mărește volumul lichidului extracelular și scade eliberarea de renină, în timp ce un aport scăzut de sodiu (sau pierderi de sodiu și apă din orice loc) duce la o reducere a volumului de lichid extracelular și stimularea secreției de renină. Creșterile acute ale secreției de renină, cum ar fi cele care apar cu hipovolemie, reflectă în primul rând eliberarea de renină preformată din granulele secretoare intracelulare [14]. Stimulii cronici, persistenți pentru eliberarea de renină duc la creșterea sintezei de noi molecule de prorenină și renină [14]. Creșterea secreției de renină produce creșteri ale producției de angiotensină II și aldosteron, reabsorbție de sodiu și expansiune a volumului lichidului extracelular. Dimpotrivă, scăderea secreției de renină produce scăderi ale producției de angiotensină II și aldosteron, reabsorbție de sodiu și reducerea volumului lichidului extracelular. Formarea intrarenală a angiotensinei II joacă probabil cel puțin un rol contributiv în retenția sodică indusă de renină, după cum este ilustrat de creșterea ARN mesager atât pentru renină, cât și pentru substratul angiotensinei în cortexul renal după o dietă cu conținut scăzut de sodiu [21]. Există două metode de măsurare a activității reninei reprezentate de :

1. *activitatea reninei plasmatice (PRA)*- este o modalitate de măsurare indirectă a reninei, bazându-se pe utilizarea unei bioanalize enzimatică care măsoară capacitatea reninei de genera angiotensină I; rata de producție a angiotensinei I și, prin urmare, PRA depinde în mod critic de concentrația substratului din plasmă (adică angiotensinogen -AGT);