

1. Importanța temei

Insuficiența renală cronică terminală (IRCT) asociată cu diabetul zaharat (DZ) este în prezent prima cauză de acceptare a pacienților în programele de substituție renală cronică pe plan mondial (peste 50%), prezentând o dinamică de creștere accelerată în ultimii ani. Acest proces este determinat de ponderea din ce în ce mai mare a pacienților cu DZ de tip 2 (T2DZ), pacienți care sunt de obicei vârstnici și cu comorbidități severe, în special cardiovasculare (pacienți cu "risc înalt").

Mecanismele care au condus la această adevărată "explozie" a incidenței T2DZ, dar și a IRCT asociate acestuia, sunt:

- mutațiile demografice și sociale: tendința la îmbătrânire a populației în țările dezvoltate, respectiv modificările stilului de viață și de alimentație în țările în curs de dezvoltare (supraalimentație și sedentarism);
- ameliorarea calității îngrijirii pacienților cu T2DZ, cu prelungirea duratei de viață a acestora.

Asocierea DZ cu IRC conduce la apariția unui tablou clinic și biologic specific, caracterizat în esență printr-un exces de risc de mortalitate, în special cardiovasculară. Este important de subliniat faptul că această specificitate rezultă din evoluția IRC pe un "teren" metabolic, clinic, psihologic și social profund alterat de evoluția de lungă durată a DZ.

Principalele mecanisme patogenetice comune celor două afecțiuni și care acționează simultan (deși asincron) pentru agravarea prognosticului acestor pacienți sunt:

- insulinorezistența, care produce tulburări complexe ale metabolismelor celulare și sindrom inflamator subclinic;
- procesul de glico-oxidare a proteinelor și lipidelor, mult mai intens la pacienții diabetici comparativ cu pacienții non-diabetici cu același grad de alterare a funcției renale;
- anemia prin deficit de eritropoietină, care apare mai precoce și este mai severă la pacienții diabetici;
- neuropatia autonomă, în special prin componentele sale digestive (care produce denutriție) și cardiovasculară (care crește independent riscul de mortalitate).

În afară de aceste considerente de ordin medical, pacienții diabetici prezintă un complex de particularități de ordin psihologic și social care contribuie decisiv la agravarea evoluției lor, odată cu apariția IRC, comparativ cu evoluția pacienților non-diabetici; acestea sunt adesea sever dezabilitante și limitează opțiunile terapeutice (pot contraindica dializa peritoneală, respectiv hemodializa)

- existența unor complicații grave ale DZ, cum sunt retinopatia diabetică (adesea în stadiul de cecitate) și amputațiile membrelor (ca urmare a gangrenelor diabetice neuropatice/ischemice);

- depresia psihică, mai feceventă și mai severă la pacienții diabetici;

- dezinserția familială și socială, ca urmare a handicapului fizic și psihic preexistent.

În România, situația pacienților diabetici cu IRCT va deveni în curând, în opinia autorului, o problemă dificilă de sănătate publică din mai multe motive:

- incidența și prevalența DZ, în special a T2DZ prezintă o tendință accentuată de creștere în ultimii ani, confirmând evoluția pe plan mondial;

- sistemul de suplere renală cronică nu este pregătit (nici material și nici uman) pentru a prelua acest "impact", în ciuda dezvoltării sale rapide din ultimii ani; acest aspect este demonstrat indirect în prezenta lucrare prin proporția mare a pacienților diabetici care sunt trimiși tardiv pentru evaluare nefrologică și inițiați tardiv pe dializă;

- pacienții diabetici inițiați pe dializă prezintă o rată foarte crescută a mortalității precoce (în primele trei luni după inițiere), aspect care este nociv atât din punct de vedere medical cât și social și al ineficienței utilizării resurselor;

Sintetizând datele de mai sus, se poate afirma că DZ este cea mai importantă cauză a IRCT; această asociere generează particularități importante de evoluție a pacienților, concretizate într-un risc crescut de mortalitate; sistemul de suplere renală cronică din România este vulnerabil în fața acestei "provocări".

În final se poate desprinde concluzia că este necesar un studiu complex al particularităților epidemiologice, patogenetice, clinice și evolutive ale IRCT asociate cu DZ, în condițiile concrete ale țării noastre.

2. Obiectivele studiului

În urma expunerii datelor de mai sus, prezenta lucrare își propune următoarele obiective:

1. Realizarea unei sinteze a datelor actuale privitoare la patogeniza principalelor tulburări epidemiologice, clinice metabolice specifice pacienților diabetici cu boală renală cronică și insuficiență renală cronică (partea generală a lucrării).

2. Proiectarea și realizarea unei baze de date informatizate pentru pacienții diabetici cu boală renală în stadiul terminal (dializați), care să permită o analiză pertinentă a datelor existente și să faciliteze realizarea în viitor a unor studii mai aprofundate;

3. Conceperea unei metodologii de analiză computerizată a datelor, cu ajutorul unor tehnici statistice avansate, care va permite în viitor pe măsura acumulării de noi date și a extinderii în teritoriu a populației studiate modelarea și apoi simularea evoluției acestor pacienți.

4. Caracterizarea descriptivă complexă a sindromului IRC terminale la pacienții diabetici, cu punerea în evidență a particularităților epidemiologice, metabolice și clinice sepecifice acestora; această caracterizare va fi făcută atât pentru întregul lot de studiu cât și după clasificarea pacienților pe criteriile „naturale”: sexul, tipul diabetului zaharat și modalitatea de dializă la inițiere;

5. Detectarea și caracterizarea acelora dintre aceste particularități care sunt asociate cu riscul de mortalitate precoce (factori de risc) după inițierea dializei; realizarea acestui obiectiv va permite o înțelegere mai aprofundată a particularităților sindromului IRCT la pacienții cu diabet zaharat, deoarece factorii de risc majori descriși în literatură (inițierea tardivă și prezența comorbidităților severe) sunt prezenți la cvasitotalitatea pacienților din lotul studiat, deci analiza propusă în prezenta lucrare va merge „dincolo” de acești factori;

6. Determinarea unor scoruri de discriminare cu valoare predictivă pentru evoluția/clasificarea categorială a pacienților ca decedați (grupul D) vs supraviețuitori (grupul S), prin metoda regresiei logistice.

3. Material și metode

În Secția de Nefrologie și Dializă a Institutului de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice "N. Paulescu" din București au fost internați în perioada de 10 ani propusă (01 ianuarie 1996 – 31 decembrie 2005) *1036 de pacienți diabetici* cu diagnosticul de IRCT, în vederea inițierii dializei. Acești pacienți au provenit atât dintre pacienții diabetici aflați în evidența IDNBM cât și din evidența altor centre diabetologice și nefrologice din țară (din peste 30 de județe). Un număr de 248 de pacienți au fost retrimiși în primele trei luni după inițierea dializei pentru continuarea terapiei în centrele teritoriale, deci au fost excluși din studiu.

Lotul de studiu a fost format din *788 de pacienți diabetici* care au fost inițiați pe dializă în condițiile de mai sus și au fost urmăriți în centrul nostru până la deces sau până la data de 31 decembrie 2005.

Cei 788 de pacienți din lotul de studiu au fost inițiați pe una dintre cele două metode de dializă: hemodializa (HD) și dializa peritoneală (DP). Criteriile de alegere a metodei de dializă au fost atât cele medicale cât și cele impuse de starea pacienților; astfel, gravitatea extremă atabloului clinic și biologic a determinat în majoritatea cazurilor inițierea de urgență prin HD, după cum în unele cazuri complicațiile DZ (cecitatea) sau statusul social (dezinserția familială) al pacienților au contraindicat DP. Din aceste motive, pe de o parte analiza comparativă a rezultatelor celor două metode de dializă a devenit irelevantă, iar pe de altă parte un număr mult mai mare de pacienți ($n = 508$) au fost inițiați prin HD comparativ cu cei inițiați prin DP ($n = 280$), deși în principiu DP ar trebui să fie prima alegere pentru pacienții diabetici.

La inițierea dializei au fost colectate date cu privire la parametrii clinici și biologici ai pacienților, precum și date demografice. Au fost utilizate pentru analiză numai datele existente în documentele-sursă proprii (foi de observație și protocoale de dializă). Integritatea datelor colectate a fost afectată de durata lungă a studiului, deoarece o parte dintre parametri nu au putut fi disponibili pe toată această durată (ex. feritinemia, proteina C-reactivă, etc.) deci nu au putut fi utilizați pentru analiză.

Lotul de studiu a fost clasificat în subgrupuri, pe baza a trei criterii "naturale", în următoarea ordine ierarhică: sexul (subgrupul F – 335 de pacienți și subgrupul M – 453 de pacienți), tipul DZ (subgrupul T1DZ – 243 de pacienți și subgrupul T2DZ – 545 de pacienți) și modalitatea de dializă la inițiere (vezi mai

sus). În acest mod, fiecare pacient a putut fi caracterizat în mod complex ca aparținând uneia dintre subpopulațiile rezultate, ex.: pacient de sex feminin, cu T2DZ și inițiat prin HD.

Aceste subgrupuri, respectiv subpopulații de pacienți au fost analizate și comparate între ele prin intermediul variabilelor luate în studiu, cu tehnicile statisticii descriptive: determinarea mediilor, a deviațiilor – standard, a funcțiilor de repartiție, coeficienților de corelație, etc. Astfel au fost determinate principalele particularități epidemiologice, clinice și patogenetice ale pacienților diabetici cu IRCT, care au fost apoi comentate prin prisma datele din literatură.

MP a pacienților inițiați pe dializă a fost definită ca deces de orice cauză survenit în primele 12 săptămâni după inițierea dializei. Așa cum am arătat mai sus, pentru obiectivele prezentei lucrări am considerat că din punct de vedere evolutiv cea mai semnificativă particularitate a IRCT la pacienții studiați este reprezentată de fenomenul MP, deoarece:

- amploarea sa pentru lotul studiat depășește cu mult datele din literatură (valabile în general pentru pacienții non-diabetici), devenind astfel o preocupare importantă din punct de vedere clinic, dar și logistic;

- conform convenției general acceptate, MP este determinată de parametrii IRCT (prezenți la inițierea dializei) și nu de terapia dialitică în sine, deci face parte integrantă din caracterizarea IRCT, obiectivul prezentului studiu;

- faptul că cele două cauze determinante ale MP (inițierea tardivă a dializei și comorbiditatea la inițiere) sunt prezente la majoritatea pacienților studiați în prezenta lucrare a prilejuit studierea acestui fenomen prin intermediul particularităților epidemiologice, patogenetice (metabolice) și clinice determinate descriptiv; acest context a permis o analiză aprofundată a parametrilor studiați (ca factori de risc pentru MP), inclusiv a relațiilor dintre aceștia.

Din aceste motive, o parte consistentă a lucrării a fost dedicată analizei MP, prin clasificarea pacienților studiați în grupurile S (supraviețuitori), respectiv D (decedați) și compararea acestor două grupuri. Diferențele dintre caracteristicile grupurilor S vs D au fost determinate prin testele T (pentru variabilele cu repartiție normală), respectiv U (pentru cele cu repartiție non-normală).

A treia etapă a analizei a fost constituită de aplicarea regresiei logistice multiple (Fisher), metodă menită pe de o parte să explice clasificarea în grupurile S și respectiv D prin intermediul diferențelor existente între valorile parametrilor

studiați și pe de altă parte să permită calcularea unor scoruri de discriminare, a căror valoare este predictivă pentru evoluția unui pacient nou inițiat pe dializă. Puterea predictivă a acestor scoruri se ameliorează prin creșterea numărului de pacienți incluși în baza de date, deci vor permite adoptarea anumitor măsuri practice de profilaxie a MP, pe baza unui algoritm profilactic/terapeutic.

4. Rezultate și comentarii

Cele două caracteristici generale ale pacienților din lotul studiat, care sunt în bună măsură determinate pentru particularitățile acestora sunt inițierea tardivă a dializei (IT) și prezența comorbidităților importante (diabetul zaharat și boala cardiovasculară). Diabetul zaharat, care este general acceptat ca o particularitate care conferă "risc înalt" la inițierea dializei a fost prezent la toți pacienții studiați, deci nu a constituit un parametru de discriminare. IT a fost de asemenea prezentă la majoritatea pacienților, însă nu la toți, motiv pentru care am considerat necesară o scurtă analiză.

4.1. Inițierea tardivă a dializei

Pentru pacienții diabetici din lotul studiat ($N = 788$) IT a fost consemnată într-un procent de 64,6%, *proporție care este de cel puțin 2 - 3 ori mai mare comparativ cu datele din literatură*; în 81% din cazurile de IT cauza a fost trimiterea tardivă a pacienților în serviciul de nefrologie.

Riscul de MP asociat cu IT a fost semnificativ mai mare comparativ cu pacienții a căror inițiere s-a făcut la timp: $RR = 2,2$; $p < 0,001$.

Faptul că IT a fost de două ori mai frecventă (79%) pentru pacienții inițiați prin HD comparativ cu pacienții inițiați prin DP (38%), ca și lipsa excesului de RR asociat cu IT pentru ambele modalități de dializă se explică satisfăcător prin selecția pacienților pentru fiecare dintre cele două metode (vezi mai sus).

IT a fost mai frecventă în rândul pacienților de sex masculin (67,7%) comparativ cu cei de sex feminin (60,3%) și a fost asociată semnificativ cu MP pentru ambele sexe ($RR = 1,8$ pentru sexul feminin vs $RR = 2,9$ pentru sexul masculin), aspect care ar putea fi ipotetic explicat printr-o comorbiditate cardiovasculară mai severă.

4.2. Sexul, tipul diabetului și modalitatea de dializă

Sexul feminin ($N = 335$; 42,5%) este asociat la pacienții diabetici din lotul studiat cu un RR de MP semnificativ mai mare comparativ cu sexul masculin ($OR = 1,45$; $p = 0,016$), aspect care confirmă în general datele din literatură. Acest exces de RR a fost confirmat și pentru pacienții de sex feminin cu T2DZ ($OR = 1,56$; $p = 0,02$), comparativ cu pacienții de sex masculin cu același tip de diabet zaharat, deși tipul diabetului zaharat ca atare nu a constituit în analiza noastră un factor de risc pentru MP. De asemenea, a existat un RR de MP semnificativ mai mare pentru pacienții de sex feminin inițiați prin DP comparativ cu pacienții de sex masculin inițiați prin aceeași metodă de dializă ($OR = 3,11$; $p = 0,002$). Aceste diferențe sunt relativ dificil de explicat, datele din literatură fiind în favoarea "dezavantajării" sexului feminin din punct de vedere social.

Diferențele dintre cele două modalități de dializă la inițiere au fost semnificative în sensul unui RR de MP crescut pentru HD comparativ cu DP ($OR = 4,26$; $p < 0,001$); această diferență este cu certitudine dată de modalitatea de selecție a pacienților (cei cu stare gravă au fost inițiați de urgență prin HD). Totuși, RR pentru MP în cazul pacienților inițiați prin HD a fost semnificativ mai mare în cazul pacienților de sex masculin comparativ cu cei de sex feminin ($OR = 2,5$ vs $OR = 6,66$), ceea ce este probabil explicabil prin starea mai gravă a pacienților de sex masculin inițiați prin HD (ca și în cazul IT).

Aceste date le completează completează pe cele din literatura de specialitate prin aspectele referitoare la comportamentul diferit al pacienților diabetici pe cele două modalități de dializă, în funcție de sexul acestora.

4.3. Vârsta la inițierea dializei (Vin)

Pentru cei 788 de pacienți diabetici din prezentul studiu Vin medie a fost de $55,8 \pm 13,6$ ani, cu vârsta minimă de 18 ani și cea maximă de 87 de ani.

Vin a reprezentat un factor de risc pentru MP pentru întregul lot de studiu (59,1 ani pentru grupul D vs 54,4 ani pentru grupul S; $p < 0,001$); această diferență semnificativă s-a păstrat pentru cele două sexe între grupurile D și S (F: 59,7 ani vs 53,5 ani, $p = 0,002$; M: 58,6 ani vs 55 ani; $p = 0,01$).

S-a remarcat o corelație directă puternică ($r = 0,82$) între Vin și vârsta la debutul diabetului zaharat (VdeDZ) pentru întregul lot, care s-a păstrat pentru pacienții de sex feminin ($r = 0,82$) dar a fost mult mai slabă pentru pacienții de

sex masculin ($r = 0,56$); această diferență determinată de sexul pacienților poate fi interpretată ca o relație mai strânsă între DZ și apariția IRCT la sexul feminin, spre deosebire de sexul masculin la care apariția IRCT ar putea fi asociată cu alți factori sau/și alte cauze ale bolii renale cronice (BRC).

Această ipoteză este întărită și de următoarele argumente:

- Vin a reprezentat un factor de risc pentru MP la pacienții de sex feminin cu T1DZ (48,4 ani la grupul D vs 37,8 ani la grupul S; $p = 0,002$), dar nu și la cei cu T2DZ (este recunoscut faptul că la pacienții cu T1DZ, IRC are ca substrat boala renală diabetică mult mai frecvent comparativ cu pacienții cu T2DZ), pe când la pacienții de sex masculin rezultatele au fost inverse pentru cele două tipuri de DZ;

- efectul Vin de factor de risc pentru MP a fost influențat la sexul feminin de echilibrul metabolic (HbA1c: 7% la grupul S comparativ cu 8,7% la grupul D; $p = 0,004$); la pacienții de sex masculin același efect a fost influențat în mod specific de factori nelegați de DZ ci de boala cardiovasculară (P: 5,7 mg/dl la grupul S vs 6,7 mg/dl la grupul D; $p = 0,004$; Ca*P: 46 la grupul S vs 55 la grupul D; $p = 0,007$) și de gravitatea IRC (Cs: 6,8 mg/dl la grupul S vs 8,1 mg/dl la grupul D; $p = 0,008$).

Efectul de factor de risc pentru MP al Vin a fost influențat la pacienții diabetici (de ambele sexe) de relațiile cu factorii de risc care sunt legați de statusul nutrițional:

- BUN: valorile de aproximativ 70-80 mg/dl au avut efect antagonic, în timp ce valorile de peste 100 mg/dl au avut efect sinergic;

- AM: valorile HCO_3a de peste 18 mEq/l au avut efecte antagonice, iar valorile de aproximativ 15 mEq/l au avut efecte sinergice;

- albuminemia: valorile de peste 3,5 g/dl au avut efecte antagonice, pe când valorile sub 3,25 g/dl au avut efecte sinergice.

Diferențele legate de sexul pacienților diabetici în ce privește mecanismele prin care Vin se manifestă ca factor de risc pentru MP nu au fost descrise până în prezent în literatura de specialitate și pot constitui o ipoteză de lucru pentru studii viitoare.

4.4. Statusul nutrițional

Conform datelor clinice/antropometrice, statusul nutrițional al pacienților diabetici inițiați pe dializă a fost normal (IMC mediu = $25,6 \text{ kg/m}^2$), cu o ușoară denutriție prezentă la pacienții cu T1DZ (IMC = $23,5 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,01$), iar greutatea și IMC nu au constituit factori de risc pentru MP la pacienții din lotul studiat.

Totuși, markerii de malnutriție proteică (hipoalbuminemia și PT) au avut o importanță deosebită în determinarea MP, accentuând semnificația tulburărilor metabolismului proteic în evoluția pacienților diabetici cu IRC.

Valoarea medie a albuminiei la inițierea dializei pentru lotul de 788 de pacienți diabetici din lotul studiat a fost de $3,3 \text{ g/dl}$ (DS = $0,68 \text{ g/dl}$), deci în domeniul hipoalbuminiei, ca și pentru subgrupurile studiate; singurul subgrup a cărui albuminie medie a fost semnificativ redusă comparativ cu media generală a fost cel al pacienților cu T1DZ ($3,1 \text{ g/dl}$ vs $3,3 \text{ g/dl}$; $p < 0,01$). Asocierea dintre hipoalbuminemie și examenul clinic nutrițional normal (IMC) semnifică prezența preponderentă la pacienții diabetici a MPC de tip II (inflamatorie).

Hipoalbuminemia, în jurul valorii de $3,1 \text{ g/dl}$, a fost factor de risc pentru MP pentru întregul lot studiat ($3,1 \text{ g/dl}$ pentru grupul D vs $3,4 \text{ g/dl}$ pentru grupul S; $p < 0,001$), pentru pacienții de sex masculin (subgrupul M: $3,1 \text{ g/dl}$ vs $3,4 \text{ g/dl}$ $p = 0,004$) și respectiv pentru subpopulațiile M T2DZ ($3,1 \text{ g/dl}$ vs $3,5 \text{ g/dl}$; $p < 0,001$) și M HD.

Pentru pacienții din subgrupul F hipoalbuminemia nu a constituit factor de risc pentru MP. Scăderea PT, la valori de aproximativ 6 g/dl , a fost în schimb factor de risc pentru MP pentru pacienții de sex feminin (subgrupul F: 6 g/dl vs $6,5 \text{ g/dl}$; $p = 0,007$) și pentru subpopulația F HD (6 g/dl vs $6,6 \text{ g/dl}$; $p < 0,001$).

Aceste date completează rezultatele publicate în literatura de specialitate conform cărora pacienții diabetici de sex masculin, în special cei inițiați prin HD prezintă mai frecvent MPC de tip II (inflamatorie), în timp ce la sexul feminin este mai probabilă MPC de tip I (de aport). Această diferență determinată de sexul pacienților are și o posibilă valoare terapeutică, la pacienții de sex feminin fiind recomandată monitorizarea a aportului alimentar caloric și proteic, pe când la pacienții de sex masculin este posibil să fie mai importantă inițierea prin DP (comparativ cu HD) și tratarea mai "agresivă" a afecțiunilor co-existente (în special cardiovasculare).

Relațiile dintre hipoproteinemia totală ca factor de risc pentru MP la pacienții de sex feminin au fost sinergice cu BUN crescut (peste 100 mg/dl), AM (HCO_3a mai mic de 12 mEq/l), valorile crescute ale potasemiei (peste 5,3 mEq/l) și scăderea Ht sub media subgrupului. Aceste date confirmă ipoteza de mai sus, asupra importanței aportului proteic la pacienții de sex feminin.

Relațiile dintre hipoalbuminemie ca factor de risc pentru MP și alți factori de risc au fost: antagonice cu Vin, pentru pacienții de ambele sexe; la pacienții de sex masculin au existat relații de tip sinergic cu creșterea markerilor hepatici de inflamație (TGO și feritinemia) și cu hiperfosfatemia.

Relația dintre hipoalbuminemie și markerii hepatici de inflamație (TGO și feritinemia peste 1000 $\mu\text{g/l}$), care a fost detectată în prezentul studiu pentru pacienții de sex masculin nu a fost descrisă în literatura avută la dispoziție, însă este dificil de interpretat în contextul distribuției non-normale a ultimelor două variabile și numărului de înregistrări valide relativ mic; această legătură ar putea fi explicată însă prin faptul că inflamația este principalul mecanism de inhibare a sintezei hepatice de albumine, deci de apariție a hipoalbuminemiei.

Faptul că în hipoalbuminemia nu este în prezentul studiu un factor de risc pentru MP la pacienții diabetici de sex feminin (deși este prezentă), aspect care nu a fost descris în literatura de specialitate, aduce un argument nou în favoarea semnificației hipoalbuminемiei ca marker de inflamație (și nu de denutriție proteică) la pacienții diabetici cu IRCT.

4.5. Acidoza metabolică

Pacienții diabetici inițiați pe dializă prezintă o acidoză metabolică (AM) ușoară ($\text{HCO}_3\text{a} = 17,7 \text{ mEq/l} \pm 5,8 \text{ mEq/l}$; $\text{pH} = 7,28$); această AM a fost mai severă pentru pacienții de sex feminin și mai puțin severă pentru pacienții de sex masculin, fără a se atinge însă semnificația statistică.

Valorile parametrilor studiați au arătat însă valori semnificativ mai severe ale AM, comparativ cu media generală, pentru pacienții inițiați pe HD ($\text{HCO}_3\text{a} = 16,7 \text{ mEq/l} \pm 5,8 \text{ mEq/l}$; $\text{pH} = 7,26$; $p < 0,01$), respectiv semnificativ mai puțin severe pentru pacienții inițiați prin DP ($\text{HCO}_3\text{a} = 20,2 \text{ mEq/l} \pm 5,2 \text{ mEq/l}$; $\text{pH} = 7,32$; $p < 0,01$). Aceste diferențe reflectă starea clinică și biologică mai severă a pacienților inițiați prin HD.

Severitatea AM este un factor de risc pentru MP pentru întregul lot studiat, valorile comparative pentru grupurile D vs S fiind: $\text{HCO}_3\text{a} = 15,3 \text{ mEq/l}$ vs $18,7 \text{ mEq/l}$; $p < 0,001$ și $\text{pH} = 7,24$ vs $7,30$; $p < 0,001$. Valorile parametrilor studiați au arătat o AM mai severă la grupul D comparativ cu grupul S, pentru toate subgrupurile studiate.

Datele prezentate completează datele din literatură, demonstrând că severitatea AM constituie un factor de risc important pentru pacienții diabetici inițiați pe dializă: valorile HCO_3a au fost de aproximativ 15 mEq/l pentru pacienții din grupul D și de peste 18 mEq/l pentru pacienții din grupul S.

În literatură există date conform cărora pacienții diabetici cu IRC prezintă un grad mai redus de AM comparativ cu pacienții nediabetici; acestea nu sunt confirmate de rezultatele noastre, deoarece valorile HCO_3a care au fost asociate în literatură cu riscul de MP la pacienții nediabetici au fost aceleași (aproximativ 15 mEq/l) ca și pentru pacienții diabetici din prezentul studiu.

Din analiza subpopulațiilor din cadrul subgrupurilor principale (F și M) a reieșit că există următoarele diferențe între cele două sexe:

- AM a fost factor de risc pentru MP pentru subpopulația F T1DZ ($\text{HCO}_3\text{a} = 14,6 \text{ mEq/l}$ vs $18,8 \text{ mEq/l}$; $p = 0,006$; $\text{pH} = 7,25$ vs $7,30$; $p = 0,006$), însă nu și pentru subpopulația M T1DZ ($\text{HCO}_3\text{a} = 17 \text{ mEq/l}$ vs $19,2 \text{ mEq/l}$; $p = 0,15 \text{ NS}$ și $\text{pH} = 7,27$ vs $7,32$; $p = 0,06 \text{ NS}$);

- AM a fost factor de risc pentru MP pentru subpopulația M HD ($\text{HCO}_3\text{a} = 15,6 \text{ mEq/l}$ vs $18,3 \text{ mEq/l}$; $p = 0,003$; $\text{pH} = 7,22$ vs $7,30$; $p = 0,003$), însă nu și pentru subpopulația F HD ($\text{HCO}_3\text{a} = 14,6 \text{ mEq/l}$ vs $16,4 \text{ mEq/l}$; $p = 0,13 \text{ NS}$ și $\text{pH} = 7,22$ vs $7,29$; $p = 0,07 \text{ NS}$).

- parametrii AM nu constituie factor de risc pentru MP pentru pacienții diabetici inițiați prin DP, indiferent de sexul acestora.

Relațiile dintre parametrii AM și ceilalți factori de risc pentru MP studiați au fost constituite pe baza interdependenței fiziopatologice existente între AM, statusul nutrițional și funcția renală. Pentru ambele subgrupuri (F și M), au fost de asemenea relații de tip antagonic cu Vin (peste 60 de ani) și cu hipoalbuminemia (sub $3,1 \text{ g/dl}$).

Pentru subgrupul F a fost detectată o relație specifică antagonică cu Ht scăzut (sub 24%), în timp ce pentru subgrupul M a existat o asemenea relație cu P crescut (peste $6,5 \text{ mg/dl}$).

4.6. Retenția azotată și funcția renală restantă

Evaluarea rolului retenției azotate a fost făcută în prezentul studiu prin analiza BUN (azotul ureic sanguin) și a Cs (creatininemia); rata de filtrare glomerulară a fost estimată prin formula MDRD (RFG_e).

Valorile medii ale acestor parametri pentru lotul de pacienți studiat au fost: BUN 82,7 mg/dl $\pm$ 36,8 mg/dl; Cs 7,1 mg/dl $\pm$ 2,7 mg/dl; RFG_e 9,3 ml/min $\pm$ 5,9 ml/min. Valorile BUN au fost semnificativ mai mari pentru pacienții din subgrupul HD, respectiv semnificativ mai mici pentru pacienții din subgrupul DP comparativ cu media generală, reflectând astfel starea clinică diferită ca gravitate a pacienților din cele două subgrupuri; este de remarcat că ceilalți doi parametri studiați, Cs și RFG_e nu au avut valori semnificativ diferite, ceea ce corespunde unui grad de deteriorare al funcției renale similar pentru aceste subgrupuri. Aceste rezultate confirmă pentru pacienții diabetici datele recente din literatură conform cărora BUN este un marker compozit pentru funcția renală și statusul nutrițional (aportul dietetic de proteine și catabolismul proteic).

Valorile RFG_e au fost de asemenea diferite între subgrupurile F și M (7,7 ml/min vs 9,8 ml/min; $p < 0,01$), semnificând o funcție renală restantă mai redusă pentru pacienții de sex feminin la inițierea dializei; cu toate acestea, valorile Cs au fost mai reduse la pacienții din subgrupul F (6,6 mg/dl vs 7,4 mg/dl; $P = 0,13$, NS), ceea ce ar putea fi explicat prin masa musculară mai redusă la sexul feminin.

Corelațiile directe slabe care au fost găsite între BUN și Cs ($r = 0,52$) pentru întregul lot și pentru subgrupurile T1DZ și T2DZ aduc un argument în plus pentru determinarea complexă a BUN. Alte corelații directe au fost descrise între BUN și parametri ai AM (subgrupurile F și T1DZ) respectiv P (subgrupurile M, T2DZ și DP); aceste rezultate pot fi explicate prin faptul că AM și aportul crescut de proteine în dietă determină concomitent creșterea P și a BUN.

S-a constatat că BUN (la valori peste 100 mg/dl în grupul D comparativ cu 70-80 de mg/dl în grupul S) reprezintă un factor de risc puternic semnificativ pentru MP, atât pentru totalitatea pacienților diabetici cât și pentru toate subgrupurile studiate. În schimb, Cs și RFG_e nu au reprezentat factori de risc pentru MP pentru întregul lot și pentru niciunul dintre subgrupurile studiate.

BUN este factor de risc pentru MP pentru toate subpopulațiile din cadrul subgrupurilor principale F și M, la aceleași valori de mai sus, cu mențiunea că

pentru pacienții din subpopulația F T1DZ, Cs crescută a fost detectată de asemenea ca factor de risc pentru MP (6,3 mg/dl în grupul S vs 8,1 mg/dl în grupul D; $p = 0,009$).

Relațiile dintre BUN și ceilalți factori de risc studiați pot fi sistematizate astfel:

- comune pentru ambele subgrupuri principale (F și M): relație de tip antagonic cu Vin (peste 60 de ani);
- pentru subgrupul F: relație sinergică cu PT redusă (sub 6 g/dl); relație sinergică cu AM (HCO_3a de aproximativ 15 mEq/l); relație antagonică cu Ht (sub 24%);
- pentru subgrupul M: relație antagonică cu hipoalbuminemia (sub 3,2 g/dl); relația antagonică cu AM (HCO_3a de aproximativ 13 mEq/l); relație antagonică cu P (peste 6,5 mg/dl); relație sinergică cu TGO (peste 40 U/l).

Aceste date, care permit afirmația că tulburările metabolice complexe caracteristice asocierii dintre diabetului zaharat și IRC (manifestate prin creșterea BUN) sunt mai importante în determinarea MP la pacienții diabetici inițiați pe dializă decât gradul de alterare a funcției renale (cuantificat prin Cs și RFG_e) nu au fost până în prezent menționate în literatura de specialitate și pot constitui o ipoteză de lucru pentru studii viitoare. Aceste rezultate aduc de asemenea date noi în chestiunea relativ controversată în literatură a momentului optim și a criteriilor de inițiere a dializei: este posibil ca statusul metabolic (aportul vs rata de catabolism proteic, AM, anemia, hiperfosfatemia, etc.) al pacienților diabetici la momentul inițierii dializei să fie mai semnificativ pentru prognosticul pe termen scurt al acestora comparativ cu funcția renală restantă.

4.7. Sindromul anemic

În prezentul studiu, pentru cei 788 de pacienți diabetici inițiați pe dializă valorile medii ale parametrilor sindromului anemic au fost: Hb 8,45 g/dl $\pm$ 1,9 g/dl; Ht 25,3% $\pm$ 5,8%. Pentru principalele subgrupuri studiate nu au fost constatate diferențe semnificative statistic comparativ cu aceste valori, deși pacienții de sex feminin au avut valori mai mici (Hb 8,2 g/dl $\pm$ 1,8 g/dl; Ht 24,8% $\pm$ 5,6%), iar pacienții de sex masculin au avut valori mai mari comparativ cu aceeași medie generală (Hb 8,6 g/dl $\pm$ 2 g/dl; Ht 25,7% $\pm$ 6%). Aceste date

confirmă datele din literatură conform cărora anemia este mai severă la sexul feminin pentru același grad de deteriorare a funcției renale.

După calcularea coeficienților de corelație (Pearson) s-a observat că pentru pacienții de sex masculin corelația directă dintre Hb și Ht este mai puternică ($r = 0.98$) comparativ cu pacienții de sex feminin ($r = 0,78$); aceasta dovedește că, în timp ce pentru primii anemia este normocromă și normocitară (determinată exclusiv de deficitul de eritropoietină), pentru sexul feminin există abateri de la această regulă, care pot avea la origine deficite nutriționale (Fe, proteine, acid folic, vitamina B₁₂, etc.).

Severitatea anemiei este factor de risc pentru MP la pacienții diabetici inițiați pe dializă din lotul studiat ($N = 788$), valorile parametrilor studiați fiind semnificativ diferite la grupul D comparativ cu grupul S: Hb 8,1 g/dl vs 8,6 g/dl ($p = 0,01$); Ht 24% vs 25,8% ($p < 0,001$). De asemenea, anemia a fost factor de risc pentru MP pentru următoarele subgrupuri de pacienți:

- subgrupul F: Ht 23,2% vs 25,8% ($p = 0,007$);
- subgrupul T2DZ: Hb 8,1 g/dl vs 8,7 g/dl ($p = 0,01$).

Nu au fost detectate diferențe semnificative ale valorilor parametrilor sindromului anemic între grupurile D și S pentru pacienții de sex masculin (subgrupul M). Această diferență legată de sexul pacienților, conform căreia anemia este mai severă și este factor de risc pentru MP la sexul feminin, pare a fi determinată de factori nutriționali (denutriție proteică de aport mai severă la sexul feminin).

Parametrii sindromului anemic sunt de asemenea factori de risc pentru MP pentru pacienții diabetici din următoarele subpopulații ale subgrupului F (valorile sunt redată ca medii pentru grupul D comparativ cu grupul S):

- subpopulația F T2DZ: Ht 23,2% vs 25,7% ($p = 0,005$);
- subpopulația F HD: Ht 23% vs 26% ($p = 0,007$).

Asocierile dintre severitatea anemiei și alți factori de risc pentru MP (constatate pentru pacienții de sex feminin) au fost legate de asemenea de factori cu semnificație nutrițională: BUN, AM și PT.

Datele din prezentul studiu aduc argumente în favoarea ipotezei că gravitatea mai mare a anemiei, precum și rolul specific al acesteia ca factor de risc pentru MP la pacienții diabetici de sex feminin inițiați pe dializă sunt "modulate" de malnutriția proteică (de aport) asociată. Aceste relații nu sunt

menționate în literatura de specialitate și pot constitui punctul de pornire pentru un studiu prospectiv.

4. 8. Tulburările metabolismului fosfo-calcic (MFC)

Pentru lotul de 788 de pacienți diabetici inițiați pe dializă din prezentul studiu valorile medii ale parametrilor MFC au fost următoarele: Ca 8,1 mg/dl $\pm$ 1,1 mg/dl; P 5,9 mg/dl $\pm$ 2 mg/dl; Ca*P 47,8 $\pm$ 15,7. Pentru subgrupurile principale nu au fost constatate diferențe semnificative ale valorilor parametrilor MFC.

Valorile Ca au fost sub limitele normale, în jurul mediei de 8 mg/dl, ceea ce este *diferit de rezultatele din literatură*, care consemnează în general tendința la hipercalcemie; explicația probabilă a acestei diferențe este lipsa terapiei cu calcitriol în perioada de predializă la pacienții din lotul studiat.

Valorile P au fost crescute moderat, situându-se între 6 și 7 mg/dl pentru subgrupurile M, T2DZ și DP, ceea ce poate fi asociat cu riscul cardiovascular crescut; aceste date completează rezultatele din literatură privind asocierea dintre hiperfosfatemie și sexul masculin. Datorită modificărilor cu sens opus ale Ca și P, produsul Ca*P s-a încadrat în limite normale pentru subgrupurile principale studiate.

După calcularea coeficienților de corelație (Pearson) au fost obținute următoarele rezultate semnificative ($p < 0,01$): pentru pacienții din subgrupul M, P a fost direct corelat cu BUN ($r = 0,56$) și cu Cs ($r = 0,55$); pentru pacienții din subgrupul T2DZ, P a fost de asemenea direct corelat cu BUN ($r = 0,57$); pentru pacienții din subgrupul DP, P a fost corelat cu BUN ($r = 0,55$) și cu pH ($r = -0,54$). Corelația directă dintre P și BUN se poate explica prin dependența lor comună de aportul proteic din dietă; corelația directă dintre P și Cs este probabil rezultatul mecanismului de eliminare renală a P, dependent de RFG; corelația inversă dintre P și pH este efectul eliberării P din os sub acțiunea AM (scăderea pH).

S-a constatat că hipocalcemia (sub 7,8 mg/dl) și hiperfosfatemia (peste 6,4 mg/dl) sunt factori de risc pentru MP a pacienților diabetici inițiați pe dializă: Ca 7,8 mg/dl vs 8,2 mg/dl, $p = 0,003$; P 6,4 mg/dl vs 5,9 mg/dl, $p = 0,01$. Dintre subgrupurile principale aceleași modificări ale parametrilor MFC sunt factori de risc pentru: subgrupul M (P 6,7 mg/dl vs 5,9 mg/dl; $p < 0,001$); subgrupul T2DZ:

(Ca 7,7 mg/dl vs 8,1 mg/dl; $p = 0,002$); subgrupul HD (Ca 7,8 mg/dl vs 8,2 mg/dl, $p = 0,005$; P 6,4 mg/dl vs 5,6 mg/dl, $p = 0,008$).

Pentru subpopulațiile din cadrul subgrupurilor principale au fost detectate următoarele diferențe semnificative ale valorilor parametrilor MFC pentru grupul D comparativ cu grupul S: subpopulația M T2DZ (Ca 7,7 mg/dl vs 8,2 mg/dl; $p = 0,008$); subpopulația M HD (P 6,7 mg/dl vs 5,6 mg/dl; $p = 0,004$); subpopulația M DP (P 7,4 vs 6,2 mg/dl; $p = 0,008$).

Relațiile dintre efectul tulburărilor MFC ca factor de risc pentru MP (pentru subgrupul M) și alți factori de risc au fost următoarele:

- relație antagonică a P cu BUN (peste 100 mg/dl);
- relație antagonică a P cu pH (sub 7,24);
- relația antagonică a P și $Ca \cdot P$ cu Vin (peste 60 de ani);
- relație antagonică a P cu hipoalbuminemia (sub 3,1 g/dl);
- relația sinergică a Ca și P cu TGO (peste 40 U/l).

Din aceste date rezultă că tulburările MFC (în special hiperfosfatemia) au efect de factor de risc pentru MP numai pentru pacienții de sex masculin și pentru subpopulațiile din cadrul acestui subgrup, cu excepția subpopulației M T1DZ. Această diferență legată de sexul pacienților diabetici, ca și relațiile existente între hiperfosfatemie și markerii complexului malnutriție – inflamație (BUN, albuminemie) la acești pacienți, date care nu au fost găsite în literatura de specialitate, pot avea valoarea unor ipoteze de lucru pentru studii viitoare.

5. CONCLUZII

În prezenta lucrare au fost studiate particularitățile epidemiologice, patogenetice clinice și evolutive ale pacienților diabetici cu IRC terminală, inițiați pe dializă. Pentru acest scop au fost analizate date provenind de la 788 de pacienți diabetici care au fost inițiați pe dializă în cadrul Centrului de dializă al IDNBM "N. Paulescu" din București într-o perioadă de 10 ani, între ianuarie 1996 și decembrie 2005. Pacienții au fost clasificați în subgrupuri și în subpopulații, pe baza a trei criterii "naturale": sexul, tipul diabetului și metoda de dializă la inițiere.

Având în vedere convenția general acceptată că MP (în primelșe 12 săptămâni după inițierea dializei) nu este legată de dializă ci de starea pacientului la inițierea acesteia (deci constituie o componentă a sindromului IRCT), am pus

accentul pe detectarea factorilor de risc pentru MP în cadrul parametrilor clinici și biologici studiați.

În final a fost aplicată regresia logistică multiplă pentru cele două grupuri (D și S), în urma căreia au fost calculate scorurile de discriminare, care permit explicarea clasificării în funcție de factorii de risc detectați și predicția evoluției pacienților în momentul inițierii dializei (cu o probabilitate a corectitudinii clasificării calculată).

5.1. Caracterizarea generală a lotului studiat

1. Lotul studiat în prezenta lucrare a fost compus din 788 de pacienți diabetici, ale căror caracteristici epidemiologice medii la inițierea dializei au fost:

- vârsta medie la inițierea dializei (Vin): 55,8 ani $\pm$ 13,6 ani; minimum 18 ani; maximum 87 ani;
- vârsta de debut a diabetului zaharat: 39,9 ani $\pm$ 16,8 ani;
- durata diabetului zaharat: 15,7 ani $\pm$ 8,4 ani;
- durata medie a dializei: 63,8 săptămâni.

2. MP a pacienților diabetici inițiați pe dializă a fost consemnată în prezentul studiu la 237 de pacienți (30%, grupul D), proporție care este de 2,5 – 3 ori mai mare comparativ cu datele din literatură, atât cu cele referitoare la pacienți diabetici cât și nediabetici.

Această diferență este determinată în cea mai mare măsură de inițierea tardivă (IT) a dializei, care s-a înregistrat la 64.6% dintre pacienți (comparativ cu 20 – 25% în literatură); riscul relativ (RR) pentru MP asociat cu IT la pacienții din prezentul studiu a fost de 2,2 ($p < 0,001$), ușor mai mare decât în datele publicate pentru pacienții nediabetici ($RR = 1,5 - 1,8$).

Principala cauză a IT a fost trimiterea tardivă pentru consultul nefrologic: 81% dintre cazurile IT.

3. Vin medie pentru lotul studiat a fost direct corelată cu vârsta medie de debut a DZ ($r = 0,82$), ceea ce presupune o durată medie aproximativ constantă între debutul DZ și apariția IRC terminale (de aproximativ 15 – 16 ani); acesta este un argument în favoarea bolii renale diabetice ca fiind principala etiologie a IRC la pacienții diabetici.

Vin mai înaintată este un factor de risc pentru MP la pacienții din lotul studiat (59,1 ani vs 54,4 ani; $p < 0,001$), iar efectul său ca factor de risc poate fi

influențat (sinergic, respectiv antagonic) de factori care sunt legați direct sau indirect de statusul metabolismului proteic: BUN (sub 80 mg/dl sau peste 100 mg/dl); AM (HCO_3a peste 18 mEq/l sau sub 15 mEq/l) și albuminemie (peste 3,5 g/dl sau sub 3,25 g/dl).

4. Starea de nutriție a pacienților diabetici la inițierea dializei a fost relativ bună, conform parametrilor antropometrici: IMC $25,6 \text{ kg/m}^2 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$; minima $15,6 \text{ kg/m}^2$; maxima $53,6 \text{ kg/m}^2$.

Parametrii caracteristici metabolismului proteic au avut următoarele valori medii: albuminemia: $3,3 \text{ g/dl} \pm 0,68 \text{ g/dl}$; PT: $6,35 \text{ g/dl} \pm 0,79 \text{ g/dl}$. Aceste valori se situează în domeniul hipoalbuminemiei dar sunt normale pentru PT, ceea ce poate însemna că hipoalbuminemia este determinată mai probabil de inflamație (inhibarea sintezei) decât de denutriție proteică de aport.

Ambii parametri de mai sus sunt factori de risc pentru MP a pacienților diabetici dializați, valorile medii fiind semnificativ diferite pentru grupurile D vs S: albuminemia $3,1 \text{ g/dl}$ vs $3,4 \text{ g/dl}$ ($p < 0,001$); PT 6 g/dl vs $6,5 \text{ g/dl}$ ($p = 0,007$).

Relațiile dintre hipoalbuminemie și alți factori de risc au fost: antagonice cu Vin (peste 60 de ani).

5. Acidoza metabolică (AM) a fost descrisă la pacienții diabetici inițiați pe dializă: HCO_3a $17,7 \text{ mEq/l} \pm 5,8 \text{ mEq/l}$; pH $7,28 \pm 0,11$. Chiar dacă aparent este vorba despre o formă ușoară (stadiu incipient), studiul prezent a demonstrat că alterarea echilibrului acido-bazic ar putea avea o pondere mare în evoluția pacienților diabetici inițiați pe dializă, atât *per se* cât și datorită interacțiunilor complexe cu ceilalți factori de risc metabolici. Aceste date confirmă și completează rezultatele acelor studii din literatură care susțin necesitatea menținerii prin terapie a unui echilibru acido-bazic riguros la pacienții dializați (HCO_3a de peste 22 mEq/l, chiar de 26 mEq/l).

AM este factor de risc pentru MP pentru pacienții diabetici din lotul studiat, cu o severitate semnificativ mai mare la grupul D comparativ cu grupul S: HCO_3a $15,3 \text{ mEq/l}$ vs $18,7 \text{ mEq/l}$ ($p < 0,001$); pH $7,24$ vs $7,30$ ($p < 0,001$).

Efectul AM ca factor de risc pentru MP a fost influențat de relațiile cu ceilalți factori de risc: relații antagonice cu Vin (peste 60 de ani); relații antagonice cu hipoalbuminemia (sub $3,1 \text{ g/dl}$).

6. Parametrii sindromului de retenție azotată și ai funcției renale restante studiați în prezenta lucrare au fost BUN, Cs și RFG_e (estimată prin formula

MDRD). Valorile medii pentru lotul studiat au fost: BUN 82,7 mg/dl $\pm$ 36,8 mg/dl; Cs 7,1 mg/dl $\pm$ 2,7 mg/dl; RFG 9,3 ml/min $\pm$ 5,9 ml/min.

Între BUN și Cs a fost detectată o corelație directă relativ slabă ($r = 0,52$), ceea ce ar putea fi consecința unei determinări mai complexe a BUN la pacienții diabetici cu IRC terminală (în afară de reducerea funcției renale) comparativ cu a Cs. Această ipoteză este întărită de faptul că BUN este factor de risc pentru MP la pacienții din lotul studiat (77,9 mg/dl la grupul D vs 99,8 mg/dl la grupul S; $p < 0,001$), în timp ce Cs și RFG nu au valori semnificativ diferite între grupurile D și S. În acest context se poate afirma că tulburările metabolice complexe asociate DZ de lungă durată și IRC sunt mai importante în determinarea MP decât nivelul de alterare a funcției renale la inițierea dializei.

BUN a prezentat o relație de tip antagonic cu Vin, explicabilă prin creșterea ratei de catabolism proteic odată cu vârsta.

7. Parametrii sindromului anemic studiați au fost Hb și Ht. Valorile medii ale acestora pentru pacienții din lotul studiat au fost: Hb 8,45 g/dl $\pm$ 1,9 g/dl; Ht 25,3% $\pm$ 5,8%.

Anemia este factor de risc pentru MP a pacienților diabetici inițiați pe dializă, cei doi parametri având valori semnificativ mai mici în grupul D comparativ cu grupul S: Hb 8,1 g/dl vs 8,6 g/dl ($p = 0,01$); Ht 23,2% vs 25,4% ($p = 0,007$); se poate observa că dintre acești doi parametri Ht este aparent mai sensibil pentru detectarea riscului de MP comparativ cu Hb.

8. Parametrii metabolismului fosfo-calcic (MFC) studiați au fost Ca, P și produsul $Ca \cdot P$. Valorile medii ale acestor parametri pentru lotul studiat au fost: Ca 8,1 mg/dl $\pm$ 1,1 mg/dl; P 5,9 mg/dl $\pm$ 2 mg/dl; $Ca \cdot P$ 47,8 $\pm$ 15,7.

Dintre tulburările MFC, hipocalcemia (7,8 mg/dl la grupul D vs 8,2 mg/dl la grupul S; $p = 0,003$) și hiperfosfatemia (6,4 mg/dl la grupul D vs 5,9 mg/dl la grupul S) sunt factori de risc pentru MP a pacienților diabetici inițiați pe dializă în prezentul studiu.

La pacienții diabetici din lotul studiat prezența hipocalcemiei (un aspect relativ neobișnuit la inițierea dializei) poate fi expresia deficitului sever de vitamină D, precum și a lipsei terapiei de substituție cu calcitriol în perioada de predializă. Hiperfosfatemia este în schimb un factor de risc cunoscut pentru mortalitatea pacienților dializați, datorită riscului cardiovascular (calcificări vasculare).

9. Aplicarea regresiei logistice multiple lotului de pacienți studiat pentru discriminarea între grupurile D și S a rezultat în două modele posibile:

a) Primul model are avantajul unui număr mai mare de pacienți incluși ($N = 354$), al simplității și a explicat în proporție de 86% clasificarea pacienților în grupurile D și S, prin trei variabile: BUN, albuminemia și Vin; probabilitatea de corectitudine a clasificării prin acest model este de aproximativ 25% pentru grupul D și de 98% pentru grupul S.

Ecuatiile de calcul a scorurilor de discriminare, care permit predicția clasificării unui pacient nou sunt:

$$0,054 \times \text{BUN} + 6 \times \text{Alb} + 0,31 \times \text{Vin} - 23,5, \text{ pentru grupul D};$$

$$0,032 \times \text{BUN} + 6,8 \times \text{Alb} + 0,28 \times \text{Vin} - 20,6, \text{ pentru grupul S}.$$

Din mărimea coeficienților atașați variabilelor în aceste formule se poate deduce că albuminemia este cel mai important parametru pentru predicție.

b) Cel de-al doilea model are avantajul unei probabilități mai bune de corectitudine a clasificării (40% pentru grupul D și 95% pentru grupul S). Acest model este în schimb mai puțin fiabil, deoarece a inclus numai 168 de pacienți, mai complicat și dificil de aplicat în practică deoarece cuprinde opt variabile. El poate deveni însă util pe măsura creșterii cantității de date disponibile și pentru studii viitoare.

Din datele de mai sus se poate constata că, indiferent de variabilele incluse în modelele de regresie logistică, probabilitatea de corectitudine a clasificării este aproape absolută pentru grupul S și relativ mică pentru grupul D; această constatare poate fi un argument pentru determinarea mult mai complexă a MP comparativ cu supraviețuirea la 12 săptămâni după inițierea dializei. Altfel spus, este posibil ca cele două concepte să nu aibă o determinare „în oglindă”, respectiv ca unele variabile să fie semnificative pentru MP și altele (mai puține ca număr) pentru supraviețuire. *Această ipoteză deschide astfel discuția asupra ponderii relative a parametrilor studiați pentru evoluția pacienților și poate constitui un domeniu important pentru cercetări viitoare.*

5.2. Particularitățile IRCT asociate cu sexul pacienților diabetici

Pentru analiza relației dintre MP și sexul pacienților diabetici inițiați pe dializă, grupul de studiu a fost împărțit în două subgrupuri principale: subgrupul F (pacienții de sex feminin) și subgrupul M (pacienții de sex masculin). În concepția

inițială a studiului am considerat că sexul pacienților este cel mai semnificativ criteriu de clasificare, deoarece este cel mai natural (nu este susceptibil de erori). În continuare, toate procedurile statistice au fost aplicate pentru aceste subgrupuri, iar rezultatele au fost comparate cu cele ale întregului lot și între cele două subgrupuri.

Subgrupul F a fost constituit din 335 de pacienți (42,5%) iar subgrupul M din 453 de pacienți (57,5%); proporția mai mare a pacienților de sex masculin în cadrul pacienților inițiați pe dializă, inclusiv diabetici, confirmă în general datele din literatură.

1. Din datele prezentate a rezultat că sexul feminin poate fi considerat în sine un factor de risc pentru MP la pacienții diabetici inițiați pe dializă ($RR = 1,45$; $p = 0,016$).

Excesul de risc pentru MP se păstrează pentru pacienții de sex feminin cu T2DZ comparativ cu pacienții de sex masculin cu T2DZ ($RR = 1,56$; $p = 0,02$); de asemenea, sexul feminin constituie un factor de risc pentru MP puternic semnificativ în cazul pacienților diabetici inițiați pe DP ($RR = 3,11$; $p = 0,002$). În același timp, nu a fost detectat un exces de risc pentru MP la pacienții diabetici de sex feminin cu T1DZ și la cei inițiați prin HD.

Datele existente în literatura de specialitate consemnează un RR de mortalitate mai mare pentru pacienții de sex feminin, unele studii atribuind acest risc unor „dezavantaje” socio-economice. *Completările aduse acestor date de către prezentul studiu, referitoare la pacienții diabetici de sex feminin cu T2DZ și la cei inițiați prin DP ar putea întări această ipoteză, deoarece se referă la pacienți cu vârstă mai înaintată (T2DZ) și respectiv cu DP (care are o „componentă” socială mai importantă).*

Totuși, așa cum se va arăta în continuare, această ipoteză trebuie discutată în contextul unor particularități metabolice complexe care determină riscul de MP.

2. Inițierea tardivă (IT) a dializei a fost mai frecventă la pacienții de sex masculin comparativ cu cei de sex feminin (67,7% vs 60,3%; $p = 0,01$), iar riscul de MP asociat cu IT a fost mai mare tot pentru sexul masculin ($RR = 2,9$ vs 1,8). Această diferență statistică rezultă din faptul că majoritatea pacienților IT au fost cei inițiați în urgență pe HD, iar la acești pacienți RR de MP a fost semnificativ mai mare pentru sexul masculin ($RR = 6,66$), comparativ cu sexul feminin ($RR = 2,5$) și cu RR pentru întregul lot studiat ($RR = 4,26$). *Se poate*

deci afirma că pentru sexul masculin riscul de MP la inițierea dializei este specific legat de inițierea dializei în urgență, prin HD; această particularitate este posibil datorată comorbidităților cardiovasculare severe.

3. Vin este factor de risc pentru MP la ambele sexe, însă corelația directă dintre Vin și vârsta la debutul DZ este semnificativ mai puternică la sexul feminin ($r = 0,82$) comparativ cu sexul masculin ($r = 0,56$); această diferență poate fi transcrisă ca o predictibilitate mai mare la pacienții de sex feminin comparativ cu cei de sex masculin a apariției IRC terminale după o anumită durată de evoluție a DZ.

Altfel spus, este posibil ca la sexul feminin IRC terminală să fie determinată într-o măsură mai mare de boala renală diabetică, pe când la pacienții de sex masculin etiologia IRC să fie mai complexă (nefropatie hipertensivă, glomerulonefrite cronice, etc.). Această ipoteză este întărită și de faptul că la pacienții de sex feminin efectul Vin ca factor de risc pentru MP a fost "modulat" de gradul de echilibrare metabolică a DZ (HbA1c: 7% pentru grupul S vs 8,7% pentru grupul D; $p = 0,004$), în timp ce pentru pacienții de sex masculin efectul Vin a fost sinergic cu factori de risc cardiovasculari (P: 5,7 mg/dl la grupul S vs 6,7 mg/dl la grupul D, $p = 0,004$; produsul Ca*P: 46 la grupul S vs 55 la grupul D, $p = 0,007$), respectiv de severitatea IRC (Cs: 6,8 mg/dl la grupul S vs 8,1 mg/dl la grupul D, $p = 0,008$).

Determinarea precisă a etiologiei IRC la pacienții diabetici, plecând de la această ipoteză, necesită un studiu care să coroboreze datele clinice cu cele anatomo-patologice (puncție-biopsie renală). Această problemă este controversată în literatura de specialitate și este de mare actualitate în contextul creșterii "explozive" a incidenței și prevalenței IRC asociate cu DZ.

4. Analiza parametrilor statusului nutrițional (albuminemia și proteinemia totală) a demonstrat de asemenea existența unor diferențe importante legate de sexul pacienților diabetici. Astfel, pentru pacienții de sex masculin hipoalbuminemia este factor de risc pentru MP (3,1 g/dl vs 3,4 g/dl; $p = 0,004$), în timp ce pentru pacienții de sex feminin același rol este deținut de scăderea PT (6 g/dl vs 6,5 g/dl; $p = 0,007$).

Dat fiind faptul că hipoalbuminemia pacienților dializați este marker al MPC de tip II (inflamatorie), pe când scăderea PT este în special marker de reducere a aportului proteic (MPC tip I, neinflamatorie), *este posibil ca tipul de*

malnutriție proteică să fie diferențiat astfel la cele două sexe la pacienții diabetici inițiați pe dializă. În sprijinul acestei ipoteze vin și datele legate de faptul că la pacienții de sex feminin efectul de factor de risc al malnutriției este asociat cu factori de risc legați de aportul proteic (BUN, AM și potasemia), pe când la pacienții de sex masculin efectul de factor de risc al hipoalbuminemiei este asociat cu markeri inflamatori (TGO și feritinamia crescute).

Faptul că malnutriția protein – calorică are probabil patogeneză diferită pentru cele două sexe la pacienții diabetici inițiați pe dializă este important din punct de vedere conceptual și din punct de vedere clinic (consecințe terapeutice).

5. AM este un factor de risc pentru MP la pacienții diabetici de ambele sexe, însă parametrii studiați au prezentat o gravitate mai mare a acidozei metabolice la pacienții de sex feminin comparativ cu media generală și cu pacienții de sex masculin.

AM este factor de risc pentru MP la subpopulația F T1DZ (HCO_3a 14,6 mEq/l la grupul D vs 18,8 mEq/l la grupul S; $p = 0,006$), dar nu și pentru subpopulația M T1DZ; în schimb, AM este factor derisc pentru MP la subpopulația M HD (HCO_3a 15,6 mEq/l la grupul D vs 18,3 mEq/l la grupul S), dar nu și la subpopulația F HD.

Pentru subgrupul F efectul AM ca factor de risc pentru MP este influențat de PT și Ht, iar pentru subgrupul M același efect este influențat de P; *aceste date confirmă relațiile detectate pentru parametrii statusului nutrițional.*

6. Dintre parametrii sindromului de retenție azotată (și ai funcției renale restante), RFG_e (7,7 ml/min vs 9,8 ml/min; $p < 0,01$), și Cs (6,6 mg/dl vs 7,4 mg/dl; $p = 0,13$, NS), au avut valori mai mici pentru pacienții de sex feminin comparativ cu cei de sex masculin, deci se poate afirma că pacienții diabetici de sex feminin au fost inițiați pe dializă având un grad de deteriorare a funcției renale mai sever, în timp ce valorile mai mici ale creatininemiei pot fi explicate prin masa musculară mai redusă. RFG_e și Cs nu au fost detectați ca factori de risc pentru MP la pacienții diabetici inițiați pe dializă

BUN constituie factor de risc pentru MP pentru pacienții diabetici de ambele sexe, însă *efectul acestui parametru ca factor de risc a fost influențat la pacienții de sex feminin de parametri asociați cu aportul nutrițional (AM, PT, Ht), pe când la pacienții de sex masculin aceste asocieri au fost cu parametri sugestivi pentru inflamație (hipoalbuminemia și TGO).*

7. Valorile parametrilor sindromului anemic au arătat o severitate mai mare a anemiei la pacienții diabetici de sex feminin comparativ cu cei de sex masculin, atât pentru Hb (8,2 g/dl vs 8,6 g/dl) cât și pentru Ht (24,8% vs 25,7%).

Corelația directă dintre Hb și Ht a fost mai puternică pentru pacienții de sex masculin ($r = 0,98$) decât pentru cei de sex feminin ($r = 0,78$). Această diferență poate proveni din faptul că *pentru pacienții de sex masculin anemia este produsă practic exclusiv prin deficitul de Epo (deci este normocromă și normocitară), în timp ce la pacienții de sex feminin în etiopatogeneza anemiei intervin diferiți factori nutriționali (deficit de Fe, acid folic, etc.), factori care pot provoca hipocromie sau/și micro-macrocitoză și altera astfel corelația Hb – Ht.* Această ipoteză completează concluzia de mai sus conform căreia la pacienții de sex feminin este prezentă MPC de aport.

Anemia constituie factor de risc pentru MP la pacienții diabetici de sex feminin (Ht 23,2% la grupul D vs 25,8% la grupul S; $p = 0,007$); de asemenea, anemia este factor de risc pentru unele dintre subpopulațiile din cadrul subgrupului F: subpopulația F T2DZ (Ht 23,2% la grupul D vs 25,7% la grupul S; $p = 0,005$) și subpopulația F HD (Ht 23% la grupul D vs 26% la grupul S; $p = 0,007$). În schimb, anemia nu este factor de risc pentru pacienții diabetici de sex masculin și nici pentru subpopulațiile din cadrul acestui subgrup. *Această diferență semnificativă permite ipoteza că gravitatea anemiei ca factor de risc pentru MP la pacienții diabetici este dată de componenta nutrițională a acesteia și nu de IRC.*

Relațiile dintre parametrii sindromului anemic și ceilalți factori de risc (AM, PT, BUN) confirmă interacțiunile metabolice complexe care determină riscul pentru MP la pacienții diabetici de sex feminin.

8. Parametrii MFC studiați (Ca, P și $Ca \cdot P$) au avut valori medii asemănătoare pentru cele două sexe la pacienții diabetici inițiați pe dializă: modificările patologice constatate au fost hipocalcemia (de aproximativ 8 mg/dl) și hiperfosfatemia (peste 6 mg/dl).

Tulburările MFC nu sunt factori de risc pentru MP la pacienții diabetici de sex feminin inițiați pe dializă; pentru pacienții de sex masculin în schimb hiperfosfatemia este un factor de risc pentru MP (P 6,7 mg/dl la grupul D vs 5,9 mg/dl la grupul S; $p < 0,001$).

De asemenea, hiperfosfatemia constituie factor de risc pentru MP la unele dintre subpopulațiile subgrupului M: subpopulația M HD (P 6,7 mg/dl la grupul D vs 5,6 mg/dl la grupul S; $p = 0,004$) și subpopulația M DP (P 7,4 la grupul D vs 6,2 mg/dl la grupul S; $p = 0,008$). Hipocalcemia este factor de risc pentru MP la subpopulația M T2DZ (Ca 7,7 mg/dl la grupul D vs 8,2 mg/dl la grupul S; $p = 0,008$).

Datele de mai sus completează datele existente în literatură, conform cărora hiperfosfatemia este mai frecventă la pacienții dializați de sex masculin, inclusiv la pacienții diabetici și este asociată cu risc de mortalitate cardiovasculară.

Efectul hiperfosfatemiei ca factor de risc pentru MP la pacienții de sex masculin a fost influențat de factori de risc asociați cu aportul dietetic de proteine (AM și BUN), respectiv cu sindromul inflamator (hipoalbuminemia și TGO).

9. În urma aplicării regresiei logistice multiple pentru cele două subgrupuri F și M au rezultat două modele diferite.

a) Pentru pacienții din subgrupul F (sex feminin) modelul de regresie logistică a inclus patru variabile: Vin, albuminemia, calcemia (Ca) și bicarbonatul plasmatic actual (HCO_3a). Acest model explică includerea (clasificarea) pacienților de sex feminin într-unul dintre cele două grupuri în proporție de 76%.

Numărul total al subiecților incluși în acest model a fost de 163; probabilitatea de corectitudine a clasificării au fost de 31,5 % pentru grupul D și de 92 % pentru grupul S.

Ecuatiile de discriminare rezultate au fost următoarele:

$0,63 \times \text{HCO}_3\text{a} + 0,39 \times \text{Vin} + 4,1 \times \text{Ca} + 6,15 \times \text{Alb} - 42,2$, pentru grupul D;

$0,77 \times \text{HCO}_3\text{a} + 0,35 \times \text{Vin} + 4,56 \times \text{Ca} + 7 \times \text{Alb} - 47,3$, pentru grupul S.

b) Pentru pacienții din subgrupul M (sex masculin) modelul de regresie logistică a inclus patru variabile: albuminemia, azotul ureic sanguin (BUN), bicarbonatul plasmatic (HCO_3a) și transaminaza glutamico-oxaloacetică (TGO). În acest model clasificarea în grupurile D și S pentru pacienții de sex masculin este explicată în proporție de aproximativ 79 %.

Numărul subiecților incluși în acest model a fost de 143; probabilitatea de corectitudine a clasificării au fost de 37,5 % pentru grupul D și de 99,2 % pentru grupul S.

Ecuatiile de discriminare rezultate au fost următoarele:

$7,8 \times \text{Alb} + 0,09 \times \text{BUN} + 0,72 \times \text{HCO}_3 + 0,06 \times \text{TGO} - 26,3$, pentru grupul D;

$8,5 \times \text{Alb} + 0,08 \times \text{BUN} + 0,86 \times \text{HCO}_3 + 0,02 \times \text{TGO} - 27,2$, pentru grupul S.