

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
”CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ  
FACULTATEA DE MEDICINĂ**



***”LOCUL CETODIETEI ÎN TRATAMENTUL BOLII RENALE  
CRONICE DIABETICE: IMPLICAȚII METABOLICE ȘI  
NUTRIȚIONALE, RISCUL CARDIOVASCULAR ȘI  
SUPRAVIEȚUIREA RENALĂ”***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător științific:**

**PROF.UNIV.DR.RADULIAN GABRIELA**

**Student – doctorand:**

**TEODORU ILEANA**

**2022**

## LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI

<b>BCR</b>	boala cronică de rinichi
<b>BRCd</b>	boala renală cronică diabetică
<b>CNAS</b>	casa națională de asigurări de sănătate
<b>DPCA</b>	dializa peritoneală cronică ambulatorie
<b>DPC</b>	denutriția protein-calorică
<b>DZ</b>	diabet zaharat
<b>eRFG</b>	rata de filtrare glomerulară estimată
<b>FSP</b>	forța de strângere a pumnului
<b>HD</b>	hemodializa
<b>HTA</b>	hipertensiunea arterială
<b>ICC</b>	insuficiență cardiacă congestivă
<b>IMC</b>	indicele de masă corporală
<b>i-PTH</b>	parathormonul intact
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
<b>KDOQI</b>	Kidney Disease :Improving Global Outcomes
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease (studiu de referință)
<b>nPNA</b>	echivalentul proteic al azotului total nou apărut normalizat
<b>PCR</b>	proteina C reactivă
<b>PNA</b>	echivalentului proteic al azotului total nou apărut
<b>PTH</b>	parathormonul
<b>RAC</b> sau <b>RACu</b>	raportul albumină/creatinină urinar
<b>RFG</b> sau <b>GFR</b>	rata de filtrare glomerulară
<b>SGA</b>	scorul de evaluare subiectivă globală a stării de nutriție
<b>TR</b>	transplant renal

## Cuprins

Lista lucrărilor științifice publicate .....	5
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI .....	8
I.PARTEA GENERALĂ.....	9
INTRODUCERE.....	9
1.CETODIETA.....	11
1.1.Cunoștințele actuale legate de cetodieta în boala renală cronică diabetică.....	11
1.2.Indicații și contraindicații ale cetodietei.....	22
1.3.Acțiunile cetoanalogilor aminoacizilor esențiali.....	22
2.DENUTRIȚIA PROTEIN-CALORICĂ ÎN BCRD.....	25
2.1.Definiție și monitorizare .....	25
2.2.Mecanismele de apariție și efectele denutriției protein-calorice.....	29
3.RISCUL CARDIOVASCULAR ÎN BCRD .....	31
3.1.Factorii de risc cardiovascular.....	31
3.2.Mecanisme și consecințe ale bolii cardiovasculare în BCRD.....	33
II.PARTEA SPECIALĂ.....	35
4.IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE SPECIFICE.....	35
4.1. Ipoteza de lucru.....	35
4.2. Obiective primare.....	35
4.3. Obiective secundare: .....	36
5.MATERIAL ȘI METODĂ .....	37
5.1. Designul studiului .....	37
5.2. Evaluarea complianței și stratificarea pacienților în funcție de complianță.....	38
5.3.Supraviețuirea renală, mortalitatea cardio-vasculară și declinul ratei de filtrare glomerulare .....	39
5.4.Evaluarea parametrilor nutriționali .....	40
5.5.Evaluarea parametrilor de inflamație .....	40

5.6.Evaluarea altor parametri investigați ai funcției renale.....	40
5.7.Evaluarea parametrilor metabolici .....	40
5.8.Metodele de analiza statistică.....	40
6.REZULTATE ȘI CONCLUZII .....	42
6.1. Complanța la cetodietă și formularea unor ”modele” de complianță .....	42
6.1.1.Evaluarea complianței și stratificarea pacienților în funcție de complianță.....	42
6.1.2.Posibilitatea formulării unor ”modele” de complianță.....	46
6.1.2.1.Analiza caracteristicilor pacienților la intrarea în studiu- alcătuirea unui ”model” pentru pacientul compliant. ....	46
6.1.2.2.Grafice tip ”bag” pentru formularea profilului complianților în funcție de aportul alimentar realizat.....	48
6.2. Supaviețuirea renală până la intrarea în program de suplere renală (hemodializă, dializă peritoneală sau transplant renal) și mortalitatea de cauză (non) cardiovasculară. ....	51
6.3. Declinul ratei filtratului glomerular ( exprimat în ml/min/1,73m <sup>2</sup> /an) .....	61
6.4.Model de predicție pentru curbele de declin al ratei de filtrare glomerulare și studiul comparativ al pantelor de descreștere pentru necomplianți și respectiv complianți.....	80
6.5.Evoluția nutrițională a pacienților .....	81
6.6.Evoluția inflamației .....	83
6.7.Evoluția altor parametri ai funcției renale.....	85
6.8.Evoluția metabolică a pacienților .....	89
7.IMPORTANȚA DATELOR OBTINUTE, CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI ORIENTĂRI DE PERSPECTIVĂ .....	92
BIBLIOGRAFIE .....	97
ANEXE.....	105

## I.PARTEA GENERALĂ

În contextul actualei pandemii de diabet zaharat (DZ), realizate în principal pe seama exploziei numărului de cazuri de diabet zaharat tip 2, când după estimările Federației Internaționale de Diabet, numărul diabeticilor a depășit pragul psihologic de 400 milioane pe plan mondial (1 din 11 persoane) și se află în continuă expansiune, nu este de mirare că dinamica apariției cazurilor de boală renală cronică urmează o evoluție similară, aceasta din urmă constituind una din cele mai importante complicații cronice ale DZ, atât din punct de vedere al resurselor materiale consumate dar și din punct de vedere al modificărilor de calitate a vieții pacientului cu DZ [1].

În țara noastră studiul PREDATORR ne oferă din 2014 o imagine îngrijorătoare asupra prevalenței diabetului zaharat- de peste 11% (din care 2,4% nediagnosticați) -, prevalență ce crește cu vârsta și este superioară la bărbați comparativ cu femeile. Studiul atrage totodată atenția asupra subdimensionării asistenței medicale de profil în afara marilor centre universitare, ceea ce contribuie evident la subestimarea prevalenței bolii [2]. Diabetul zaharat tip 2 este responsabil în lume pentru 42% din numărul total al cazurilor de boală renală cronică, doar 18% având ca etiologie hipertensiunea arterială, la o evaluare realizată în 2016 [3]. Până la 6 din 10 pacienți cu DZ tip 2 pot dezvolta BCR și au un risc de deces de cauză cardiovasculară de 6 ori mai mare decât să dezvolte boală renală cronică terminală [4]. Declinul funcției renale, evidențiat prin rata de filtrare glomerulară estimată (eRFG) și raportul urinar dintre albumină și creatinină (RACu) se asociază cu creșterea riscului cardiovascular, adică cu creșterea dramatică a evenimentelor cardiovasculare aterosclerotice sau non-aterosclerotice, a spitalizării și a mortalității [5].

Principala dificultate legată de boala renală diabetică, pe lângă riscul cardiovascular major, o constituie implicațiile sale complexe, multidisciplinare; ambele afecțiuni cronice ridică o problemă comună, anume denutriția protein-calorică, ce contribuie la rândul ei la creșterea exponențială a riscului de mortalitate cardiovasculară. Date citate în literatură afirmă că rata de progresie fără tratament a bolii renale cronice diabetice (BRCD) este de 9-14 ml/min/an pentru DZ tip 1 cu proteinurie [6] și ceva mai redusă pentru DZ tip 2 și proteinurie, de cca 6 ml/min/an [7]. Fabre și colab. remarcă apariția mai precoce a proteinuriei în tipul 2 de DZ, având însă o rată de progresie mai lentă a bolii renale, comparativ cu DZ de tip 1 [8]. Fără să afirm că este cea mai importantă, dieta rămâne

totuși piatra de temelie a oricărei abordări terapeutice corecte, în oricare afecțiune, în special în bolile cronice.

Cetodieta reprezintă o dietă sever hipoproteică, suplimentată cu o mixtură tabletată de aminoacizi și cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali, cu scopul de a încetini progresia BCR de orice etiologie din stadiul 4 al BCR. O multitudine de studii începând cu celebrul studiu MDRD au demonstrat utilitatea acestui tip de dietă asupra întârzierii progresiei BCR, iar alte studii au contestat utilitatea dietei amintite, ridicând problema denutriției protein-calorice, ale cărei riscuri și implicații ar putea depăși beneficiile aduse de o dietă sever hipoproteică [9]. Totuși, cheltuielile implicate în procesul de inițiere și menținere a pacientului cu metodele de supleere renală existente, precum și soluționarea tuturor complicațiilor ce pot decurge de aici sunt net superioare celor pe care le implică inițierea și monitorizarea pacienților pe acest tip de dietă. Dacă raportăm aceste două mari direcții terapeutice și la calitatea vieții pacienților, atunci balanța poate înclina semnificativ în favoarea cetodietei, desigur cu condiția ca pacientul să fie compliant și aderent pe termen lung. În literatura de specialitate nu există studii care să dovedească avantaje metabolice și nutriționale certe la pacienții diabetici cu BRCD aflați sub cetodietă, iar în țara noastră, cu excepția câtorva instituții medicale, pacienții cu BRCD sunt excluși de la acest tip de strategie alimentară.

Studiul actual își propune să obiectiveze avantajele utilizării cetodietei atât în prelungirea supraviețuirii renale, a reducerii declinului ratei de filtrare glomerulară, cât și a mortalității de cauză generală sau cardiovasculară, în obținerea altor avantaje metabolice și renale, în condițiile menținerii unui echilibru nutrițional adecvat. De asemenea, întrucât o asemenea dietă este dificil de menținut pe termen lung la pacienții diabetici, deja aflați de la diagnosticare sub o dietă restrictivă cronică, ținând cont de capacitățile cognitive, de profilul psihologic și cultural, de posibilitățile economice ale fiecărui pacient, mi-am propus identificarea unui eventual ”model” al pacientului compliant la cetodietă, a unui ”model de predicție” pentru declinul ratei de filtrare, în funcție de complianță.

Deși ghidul de bună practică medicală, referitor la evaluarea și intervenția nutrițională în boala cronică de rinichi, realizat de Societatea Română de Nefrologie și publicat sub egida Colegiului Medicilor din România în 2007, prevedea faptul că dieta sever hipoproteică (0,3-0,4g proteine/kg corp/zi) suplimentată cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali (Ketosteril<sup>®</sup> 1tb/5 kg corp/zi), denumită cetodietă, poate fi indicată în stadiul 4 pentru a încetini progresia BCR și amâna inițierea tratamentului substitutiv renal, în condiții de siguranță nutrițională la pacienți selecționați, același ghid indică în

mod explicit la tehnica dietei, diabetul zaharat ca fiind o contraindicație [10]. În 2020 grupul de lucru KDOQI (Kidney Disease Quality Outcome Initiative) al Kidney National Foundation și Academy of Nutrition and Dietetics din USA au publicat ghidul de nutriție în boala renală formulând prescripția dietei hipoproteice pentru frânarea progresiei bolii renale cronice (BCR stadiile 3-5 fara dializă) doar la pacienții fără diabet, astfel: aport proteic 0,28-0,43 g proteine/kg corp/zi suplimentat cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali sau doar aport proteic de 0,55-0,6 g/kg corp/zi, fără alte suplimentări, la pacienții stabili metabolic, fără diabet zaharat asociat (grad de evidență 2C). Pentru pacienții cu diabet zaharat și BCR stadiile 3-5 fără dializă există doar o recomandare sub formă de opinie, în ceea ce privește aportul proteic de administrat, cu 0,6-0,8 g proteine/kgcorp/zi, pentru evitarea denutriției și menținerea unui control metabolic și glicemic optim [11]. Cu toate acestea dezbaterile continuă și au fost numeroase studii și metaanalize ce au analizat utilitatea și siguranța administrării cetodietei la pacienții cu diabet zaharat și boala renală cronică avansată, ce dovedesc beneficiile utilizării acesteia în boala renală diabetică: întârzie declinul RFG [12,13,14,15,16,17,18], reduce eliminarea urinară de albumină [12,13,14,15,19] și ameliorează atât hiperparatiroidismul cât și osteodistrofia renală [20,21,22,23,24,25]. Mai mult, această dietă a dovedit o ameliorare a sensibilității la insulină [26], iar această insulinosensibilitate ar putea compensa excesul de glucide din aportul dietei, fără un impact negativ asupra necesarului insulinic (19,26,27). Studii recente dovedesc reducerea riscului relativ de BCR terminală și deces, în condițiile menținerii unei stări de nutriție bune în boala renală cronică diabetică [28,29,30,31].

În 2010 Societatea Internațională de Nutriție Renală și Metabolism (ISRNM) a definit criteriile [32] utilizate pentru diagnosticarea denutriției protein-calorice - ”acea stare în care masa adiposă și cea grasă sunt scăzute”- dacă cel puțin 3 din cele 4 grupe de criterii sunt întrunite concomitent și cel puțin un test caracteristic fiecărei categorii.

Ghidul 2020 KDOQI de bună practică referitor la nutriția în BCR [11] specifică explicit faptul că pentru toți pacienții cu BCR se recomandă efectuarea screeningului nutrițional de rutină cel puțin bianual pentru decelarea pacienților la risc de denutriție protein-calorică (DPC) și că nu există dovezi solide pentru utilizarea unui mijloc de identificare al DPC în detrimentul altuia. Astfel, evaluarea nutrițională completă trebuie să cuprindă:

- istoricul de aport alimentar (diverse tipuri de chestionare alimentare)
- greutatea corporală (greutatea fără edeme sau greutatea fără edeme ajustată,etc) și IMC
- date biochimice (albumina serică, colesterolul seric, etc)

-măsurători antropometrice (grosimea pliului cutanat, suprafața masei musculare în treimea medie a brațului, circumferința brațului, forța de strângere a pumnului, etc)

-alte date clinice și de nutriție (scoruri compozite cum sunt scorul de evaluare subiectivă globală, scorul de malnutriție-inflamație, etc)

Tulburările metabolice și nutriționale asociate BCR cuprind o largă paletă de modificări: reducerea aportului de proteine și energie (anorexia, restricții alimentare, disfuncționalități ale organelor digestive, depresia), hipermetabolismul (consum energetic excesiv prin citokine sau insulinoresistență, alterări metabolice ale adiponectinei/rezistinei), tulburări hormonale complexe, acidoza metabolică, reducerea anabolismului (reducerea aportului de nutrienți, rezistența la hormonul de creștere/factorul de creștere insulinică 1, deficiența de testosteron, reducerea hormonilor tiroidieni), sedentarismul [33, 34].

Factorii de risc cardiovascular implicați în BCRD sunt factorii binecunoscuți, tradiționali dar și factori non-tradiționali, strict legați de prezența și evoluția BCR. Toți acești factori conduc în final la instalarea bolii cardiace ischemice, insuficienței cardiace, bolii cerebro-vasculare, la progresia BCR și în final la decesul de cauză cardiovasculară [35,36]. Mecanismele ce concură la progresia afectării cardiovasculare, comune DZ și BCR sunt: hipertensiunea, dislipidemia aterogenă, disfuncția endotelială, hipercoagulabilitatea, inflamația cronică și stresul oxidativ [37]. Complicațiile cardiovasculare raportate la pacienții cu BCRD variază pe o plajă patologică largă; mai concret ne referim atât la boli aterosclerotice cum sunt boala coronariană, ICC, accidentul vascular cerebral ischemic și boala arterială periferică cât și la evenimentele cardiovasculare non-aterosclerotice ca: hipertrofia ventriculară stângă, aritmiile, moartea subită, accidentul vascular cerebral hemoragic și calcificările arteriale și valvulare [38, 39].

## **II.PARTEA SPECIALĂ**

### **4.IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE SPECIFICE**

Scopul prezentei lucrări este să demonstreze că pacienții cu BCRD pot respecta cetodieta pe termen lung, în condiții de siguranță nutrițională, foarte importantă fiind atât respectarea cu strictețe a prescripțiilor de dietă cât și a numărului de tablete de cetoanalogi. Consecințele respectării cetodietei sunt: prelungirea supraviețuirii pacienților, reducerea declinului ratei filtrării glomerulare, cât și alte beneficii metabolice și renale.

*Criterii de includere în studiu:*



- pacienți adulți cu diabet zaharat tip 1 sau 2
- pacienți stabili ponderal în ultimele 6 luni
- eRFG (ecuația MDRD)  $\leq 30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
- albumină serică  $\geq 3\text{g}/\text{dl}$
- absența unei infecții active sau a patologiei severe cum este ICC cls III-IV, ciroza hepatică sau altă patologie cronică severă
- tratament antihipertensiv și antidiabetic stabil în ultimele 3 luni, având terapie de minim 3 luni cu blocați ai receptorilor de angiotensina (BRA)/ inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)
- toleranță digestivă bună, nemodificată în ultimele 3 luni
- pacienți apti să consimtă în scris și să înțeleagă prescripția de cetodietă/ pacienți aflați deja în tratament medical nutrițional cu cetodietă

*Criterii de excludere:*

- pacienți sub 18 ani, gravide sau femei care alăptează
- hipercalcemie (calciu seric total  $> 10,2\text{ mg}/\text{dl}$ )
- afecțiuni cu tulburare de fond a metabolismului aminoacizilor
- pacienți neoplazici, pacienți cu tulburări digestive sau motorii ce nu pot realiza aportul alimentar prescris
- alergie la oricare dintre componentele tabletelor cu cetoanalogi Ketosteril<sup>®</sup>.

**- Obiective principale:**

- 1- formularea unui ”model” de complianță a pacienților la cetodietă.
- 2- durata supraviețuirii renale până la atingerea unui obiectiv compozit, constituit din intrarea în program de supleere renală (HD, DPCA sau TR) sau până la deces de orice cauză. Determinarea mortalității de cauză cardiovasculară și globală a pacienților supuși cetodietei, la 4 ani. Evaluarea printr-un follow-up a mortalității non-/ cardiovasculare la 8 ani, a necesității de supleere renală, comparativ la pacienții stratificați la 4 ani în complianți și necomplianți.

3–rata de declin a filtratului glomerular exprimat în  $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{an}$

**- Obiective secundare:**

- 1–evaluarea statusului nutrițional și inflamator al pacienților supuși cetodietei
- 2–evaluarea unor beneficii suplimentare ale cetodietei, referitor la: menținerea diurezei, controlul tensional, echilibrul acido-bazic și ionic, echilibrul fosfo-calcic, controlul glicemic și lipidic.

## 5.MATERIAL ȘI METODĂ

### Designul studiului

Studiul s-a desfășurat în compartimentul de nefrologie al INDNBM "N.Paulescu", în perioada 2013-2017, cu recrutarea pe parcursul a 30 zile a 40 de pacienți (bărbați și femei) și monitorizarea lor pe parcursul a 4 ani, având un caracter prospectiv intervențional, open-label, urmat de un follow-up pe încă 4 ani al pacienților (telefonic), pentru determinarea supraviețuirii renale fără supleere renală și a statusului vital - decesul de cauză (non) cardiovasculară. Populația țintă este reprezentată de pacienți diabetici adulți, cărora li se propune intervenția medical-nutrițională de cetodietă. Pacienții recrutați sunt naivi sau incluși deja în tratament dietetic cu cetodietă, având minim 3 luni de terapie cu blocați de receptori de angiotensină/inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. La momentul 0 (baseline) se evaluează caracteristicile demografice, educaționale și ocupaționale ale pacienților, precum și aspecte legate de situația familială, starea funcțională și comorbiditățile asociate. Intervenția medical nutrițională (cetodietă), a constat în dietă sever hipoproteică cu 0,4 g proteine/kgcorp/zi, suplimentată cu cetoanalogii aminoacizilor esențiali acreditați de CNAS și Societatea Română de Nefrologie, eliberați în regim de gratuitate-Ketosteril<sup>®</sup>. Suplimentul s-a administrat în cantitate de 1tb/5 kgcorp/zi. Pentru profilaxia denutriției protein-calorice la pacienții monitorizați, la momentul inițial al intrării în studiu, toți pacienții au fost spitalizați și evaluați periodic din punct de vedere nutrițional, precum și deplețiți volemic în caz de necesitate, iar greutatea luată în calcul pentru determinarea indicelui de masă corporală IMC ( $IMC = W_{ef}/H^2$ ) a fost greutatea fără semne clinice de retenție hidro-salină denumită greutate efectivă  $W_{ef}$  și  $H$ =înălțimea în metri. Pentru cei la care nu s-a reușit acest deziderat, pentru obținerea  $W_{ef}$  s-a utilizat formula de estimare a greutății fără edeme  $W_{fe}$  astfel:

- $W_{ef} = W_{fe}$ , dacă se situează între 95-115% din mediana masei corporale standard  $W_s$
- $W_{ef} = W_{fe}$  ajustată =  $W + 0,25 (W_s - W)$ , dacă se situează în afara intervalului menționat unde  $W$  reprezintă greutatea actuală măsurată pe cântar. Tabelele cu interpretarea maselor corporale standard se pot regăsi în Anexa II din ghidul de bună practică medicală realizat de Societatea Română de Nefrologie și publicat sub egida Colegiului Medicilor din România [10]. Pentru calculul necesarului caloric și proteic s-a utilizat următoarea strategie:
- pentru  $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$  prescripția energetică a fost de 30 kcal/kgcorp/zi la vârsta  $\geq 60$  ani și de 35 kcal/kgcorp/zi la vârsta  $< 60$  ani. S-au calculat două variante de necesar energetic, utilizându-se greutatea  $W_{ef}$  și respectiv  $W_i$  greutatea ideală. Cantitatea de energie cea mai

mare obținută a fost cea recomandată, iar pe baza greutateii utilizate în calculul cuantumului energetic prescris a fost realizată și prescripția de proteine. Nu s-au făcut restricții calorice pentru supraponderali.

Formulele de calcul pentru greutatea ideală au fost următoarele:

-Bărbați:  $50 + 0,75(H-150) + (V-20)/4$

-Femei:  $[50 + 0,75(H-150) + (V-20)/4] \times 0,9$

unde H= înălțimea, V= vârsta

-pentru  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  prescripția energetică s-a calculat pe baza greutateii Wef și cu 30 kcal/kgcorp/zi, din care pentru vârstele de  $\geq 60$  ani, fiind vorba de vârstnici, obezi și sedentari, s-au scăzut 500 kcal din totalul energetic obținut. Pe baza acestei greutăți s-a calculat și necesarul proteic. Pentru ambele categorii de IMC în dieta sever hipoproteică, cantitatea zilnică de proteine administrată efectiv trebuie să se încadreze în intervalul 0,3-0,5 g/kgcorp/zi, cu precizările că limita inferioară admisă a fost de minim 0,3 g/kgcorp/zi și cea maxim admisă strict  $< 0,5 \text{ g/kgcorp/zi}$ , iar cuantumul prescris pacienților a fost de 0,4 g/kgcorp/zi.

#### **Evaluarea complianței și stratificarea pacienților în funcție de complianță**

Evaluarea complianței a avut drept coordonate: pe de-o parte evaluarea aportului alimentar, iar pe de altă parte evaluarea numărului de tablete de cetoanalog administrate de către pacient. Numărul de tablete a fost evaluat trimestrial la fiecare vizită a pacientului, începând din a 3-a lună. Complianța la aportul alimentar recomandat a fost evaluată subiectiv la 3 luni pe perioada de acomodare și dialog dietetic (acces zilnic la consiliere dietetică și psihologică la specialiștii noștri). De la 6 luni din momentul includerii în studiu, la 12 luni, apoi anual, complianța alimentară a fost evaluată pe baza chestionarului alimentar (aportul de proteine și calorii) și al calculării echivalentului proteic al azotului alimentar total nou apărut PNA (aportul de proteine). La fiecare vizită pacienții au avut acces la consilierea nutrițională și psihologică

Stratificarea pacienților în complianți și necomplianți a fost realizată la sfârșitul studiului (încheierea studiului prin supleere renală sau deces); această complianță finală a fost definită astfel: maxim o dată nerespectarea nr. de tablete administrate; maxim 1 dată depășirea cantității maxim admise de proteine și maxim 1 dată nerealizarea nr. de calorii prescrise (li s-a permis să consume mai multe kcal, dar nu și mai puține), pe toata perioada participării la studiu.

## **Supraviețuirea renală, mortalitatea cardio-vasculară și declinul ratei de filtrare glomerulare**

La sfârșitul fiecărui an de monitorizare se calculează:

- variația ratei de filtrare estimate între momentul 0 al intrării în studiu și anul la care se face calculul ( $\Delta$ MDRD 0 -an) în ml/min/1,73m<sup>2</sup>
  - intervalul de supraviețuire (luni) de la momentul 0 la anul la care se face referire (R.survival 0- an). Se calculează Declinul GFR 0-an adică=  $\Delta$ MDRD 0-an/R.survival 0-an.
- La ieșirea din studiu, adică atingerea endpointului compozit (supleere renală/deces) se calculează:

- $\Delta$ MDRD 0-FIN, Supraviețuirea 0-final, Declin 0-FIN

Pe parcursul celor 4 ani de studiu se cuantifică :

- dacă a intrat în program de hemodializă (HD), dializă peritoneală (DPCA) sau TR.
- decesul de cauză cardiovasculară (Exit CV) sau non-cardiovasculară (Exit non-CV)

La follow-up telefonic după 8 ani de la baseline se înregistrează dacă:

- face/nu face dializă
- a decedat de cauză cardiovasculară sau de alta cauză

Sunt specificate cazurile care au fost pierdute din evidență pe parcursul studiului (lipsa posibilității de monitorizare a parametrilor a impus oprirea studiului pentru acești pacienți).

### **Evaluarea parametrilor nutriționali**

- la baseline și trimestrial pe baza parametrilor uzuali ca greutatea în kg și IMC în kg/m<sup>2</sup>, dar și biologici cum sunt albuminemia și proteinemia (g/dl).
- la baseline, apoi anual pe baza parametrilor speciali antropometrici circumferința brațului (CB), în cm și forța de stângere a pumnului (FSP) exprimată în kgF.
- la baseline și semestrial pe baza scorificării SGA (scorul de evaluare subiectivă globală).

### **Evaluarea parametrilor de inflamație**

- la baseline, trimestrial: proteina C reactivă (mg/l), fibrinogenul (mg/dl), feritina (ng/ml)
- la baseline și semestrial numărul de leucocite (elemente/mmc)

### **Evaluarea altor parametri ai funcției renale investigați**

- la baseline și trimestrial: diureza (ml/zi), tensiunea arterială sistolică (mmHg), rata de filtrare glomerulară (ml/min/1,73mp), calculată prin formula MDRD4 – pentru estimarea ratei de filtrare glomerulare (RFGe), raportul urinar albumină/creatinină (RACu sau simplu RAC) în mg/g creatinină, bicarbonatul seric (mmol/l), sodiul (Na) și potasiul (K) în mmol/l, calciul (Ca) și fosforul (P) în mg/dl, parathormonul intact (iPTH) în pg/ml, hemoglobina serică (g/dl) și respectiv hematocritul (%).

- la baseline și semestrial: fosfataza alcalină în UI/l.

### **Evaluarea parametrilor metabolici**

- la baseline și trimestrial: glicemia a jeun (md/dl), hemoglobina glicozilată % (HbA1c), colesterolul total (mg/dl)

- la baseline și semestrial: doza totală de insulină/zi (UI/zi), HDL-colesterolul, trigliceridele și acidul uric, măsurate în mg/dl.

### **Metodele de analiza statistică**

În privința statisticii descriptive variabilele continue au fost exprimate ca medie  $\pm$  deviație standard (DS), iar cele categoriale procentual. Toate variabilele au fost testate pentru distribuție normală utilizând testul Kolmogorov-Smirnov. Modelul linear general pentru măsurători repetate ANOVA a fost utilizat pentru testarea în dinamică a diferențelor mediilor parametrilor de analizat. Testele parametrice (ANOVA, Independent Samples t-Test) și testele neparametrice pentru variabilele independente (Kruskal Wallis, Mann-Whitney U), au fost aplicate pentru testarea diferențelor dintre grupuri (complianți/necomplianți). Testele neparametrice pentru măsurători repetate au fost aplicate pentru testarea diferențelor dintre valorile parametrilor la 12, 24, 36 și 48 de luni comparativ cu valorile acestora la momentul includerii în studiu. Testul Cochran a fost aplicat pentru testarea intragrup, în dinamică a diferențelor statistice pentru variabilele categoriale. Testul  $\chi^2$  a fost aplicat pentru testarea diferențelor statistice dintre grupuri (compliant/necompliant) pentru variabilele necategoriale. Datele au fost analizate utilizând SPSS 26.0 pentru Windows, iar  $p \leq 0,05$  a fost considerat semnificativ statistic. Alte particularități ale prelucrărilor statistice vor fi detaliate la fiecare subcapitol din obiectivele de interes ale studiului.

## **6.REZULTATE ȘI CONCLUZII**

### **6.1. Complanța la cetodietă și formularea unor ”modele” de complianță**

#### **6.1.1.Evaluarea complianței, stratificarea pacienților în funcție de complianță**

Evoluția în ansamblul întregului lot de pacienți, a aderenței la aportul alimentar prescris și al respectării numărului de tablete de cetoanalog indicate (Fig.6.1): dacă aderența la numărul de tablete a fost obținută mai rapid (peste 90% dintre pacienții lotului la 12 luni) și în proporție maximă de 100% din pacienți la 36 luni, nu același lucru s-a întâmplat cu aderența la dieta prescrisă, ce atinge doar 80% la 36 de luni, iar la sfârșitul celor 4 ani de evaluare ajunge la doar 90,9%. Cea mai slabă complianță pe toate criteriile a fost prezentă la 6 luni, ceea ce semnifică faptul că acest moment de la inițierea cetodietei

este esențial de a fi susținut logistic, în sensul acordării de consiliere nutrițională și psihologică a pacienților pentru obținerea de beneficii pe termen lung.

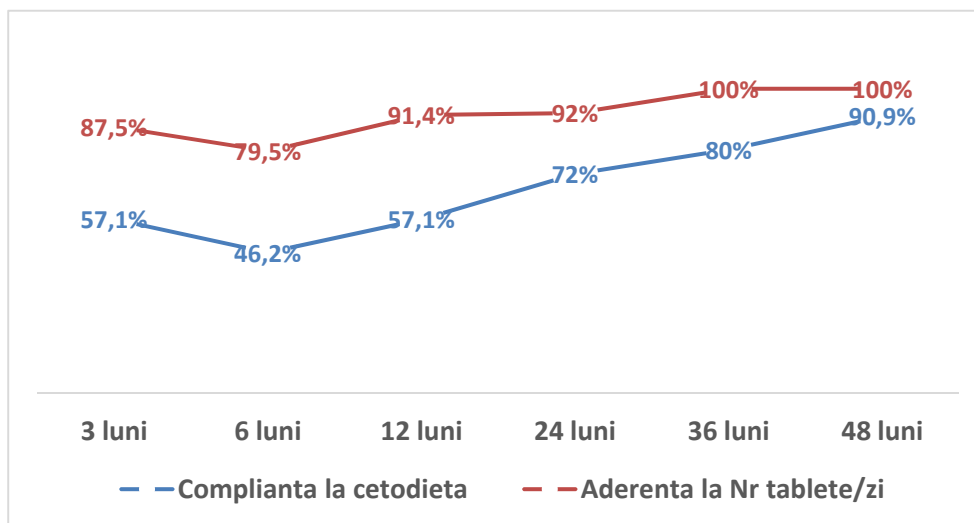


Figura 6.1. Procentul % de pacienți complianți la dietă și aderenți la nr. tablete pe parcursul monitorizării:

În cadrul întregului lot de pacienți recrutați observăm că aportul proteic determinat prin chestionarul alimentar a fost maxim în primele 6 luni de studiu, ulterior acesta reducându-se semnificativ în primul an ( $48,0 \pm 19,9$  g/zi vs.  $48,5 \pm 20,3$  g/zi,  $p < 0,05$ ); același trend descrescător s-a menținut anual, până la 36 de luni de studiu (la 2 ani  $40,8 \pm 11,6$  g/zi vs.  $48,0 \pm 19,9$  g/zi,  $p < 0,05$  și respectiv la 3 ani  $38,2 \pm 12,8$  g/zi vs.  $40,8 \pm 11,6$  g/zi,  $p < 0,05$ ). Similar s-a întâmplat cu aportul de proteine rezultat din formula PNA, maxim în primele 6 luni și semnificativ redus în primul an ( $49,4 \pm 19,4$  g/zi vs.  $50,4 \pm 20,3$  g/zi,  $p < 0,05$ ), apoi semnificativ mai mic în al 2-lea an față de primul ( $43,8 \pm 14,1$  g/zi vs.  $49,5 \pm 19,4$  g/zi,  $p < 0,05$ ), nu și în cel de-al treilea an.

Dacă ne referim la aportul caloric alimentar, chestionarul alimentar pune în evidență o unică zonă de reducere calorică semnificativă, de la anul 2 la anul 3 de studiu ( $2252,9 \pm 475,1$  kcal/zi vs.  $2319,9 \pm 409,5$  kcal/zi,  $p < 0,05$ ), precedată și urmată de absența unor oscilații semnificative ale mediei caloriilor ingerate.

Primele diferențe semnificative statistice între pacienții complianți și cei necomplianți în ce privește respectarea dietei, au apărut la 6 luni. La 6 luni aportul alimentar proteic este semnificativ statistic mai mic la complianți; acesta se poate observa atât din chestionarul alimentar (complianți  $35 \pm 5,6$  g/zi vs. necomplianți  $60,1 \pm 21,3$  g/zi,  $p < 0,05$ ), cât și prin determinarea PNA (complianți  $36,6 \pm 4,8$  g/zi vs. necomplianți  $62,2 \pm$

62,2 g/zi,  $p < 0,05$ ). La 12 luni se înregistrează diferențe semnificative ale aportului alimentar, atât din punct de vedere proteic – decelate prin chestionarul alimentar (complianți  $35,9 \pm 5,7$  g/zi vs. necomplianți  $60,8 \pm 21,7$  g/zi,  $p < 0,05$ ) și prin determinarea PNA (complianți  $37,6 \pm 4,5$  g/zi vs. necomplianți  $61,8 \pm 21,5$  g/zi,  $p < 0,05$ ) - cât și din punct de vedere caloric (complianți  $2440,4 \pm 366,6$  kcal/zi vs. necomplianți  $2120,1 \pm 459,3$  kcal/zi, cu  $p < 0,05$ ). Aceste diferențe statistic semnificative s-au menținut și la 24 luni.

La 36 de luni diferențele încep să se estompeze, astfel că doar în urma determinării PNA se mai poate obiectiva o diferență semnificativă a aportului proteic între cele două categorii de pacienți (complianți  $35,9 \pm 6,1$  g/zi vs. necomplianți  $55,1 \pm 8,5$  g/zi, cu  $p < 0,05$ ).

După ce recurgem însă la stratificarea finală, la sfârșitul întregii perioadei de urmărire, doar 45% dintre participanți au fost complianți (18 din 40), ținând cont concomitent de toate criteriile de complianță formulate (cele două criterii concomitent respectate pe tot parcursul monitorizării, anume: C = respectare dietă concomitent cu NT = respectarea numărului de tablete ceoanalog). Împărțind pacienții definitiv în complianți și necomplianți, în intervalul temporal dintre intrarea în studiu și final (suplere renală/exitus/ieșire din studiu), se observă că nu mai există diferențe statistic semnificative decât în privința aportului proteic mediu realizat, așa cum reiese din tabelul 6.1.

Între pacienții complianți pe tot parcursul evoluției în studiu și cei necomplianți au existat diferențe semnificative statistic doar în ceea ce privește aportul mediu de proteine, astfel aportul evaluat pe baza chestionarului alimentar indică la complianți  $35,4 \pm 5,1$  g/zi vs. necomplianți  $60,0 \pm 19,1$  g/zi, cu  $p < 0,05$ , iar pe baza determinării PNA se obține la complianți o valoare medie a aportului proteic de  $36,9 \pm 4,6$  g/zi vs. necomplianții la care se obține  $61,7 \pm 18,9$  g/zi, cu  $p < 0,05$ .

Tabel.6.1. Parametri caracteristici ai complianței la cetodietă

Parametri caracteristici complianței la cetodietă	Total		Complianța generală (C+NT)			
			Da		Nu	
	Medie	DS	Medie	DS	Medie	DS
Aport proteic mediu/chestionar (g/zi)	48,7	18,9	35,4 <sup>#</sup>	5,1	60,0	19,1
Aport proteic mediu/PNA (g/zi)	50,2	18,8	36,9 <sup>#</sup>	4,6	61,7	18,9
Aport proteic mediu prescris (g/zi)	30,1	3,6	30,7	3,9	29,6	3,3
Aport caloric mediu/chestionar (Kcal/zi)	2271,6	438,8	2422,3	375,0	2142,3	456,4
Aport caloric mediu prescris (Kcal/zi)	2344,7	335,6	2389,2	378,3	2308,2	300,4
<sup>#</sup> $p < 0,05$ pentru complianți vs. necomplianți						

Reprezentând grafic cele specificate în tabelul de mai sus, se poate observa în Figura 6.2, diferența între cantitatea proteică prescrisă și cea realizată (obiectivată prin chestionarul proteic sau formula PNA), fiind evident semnificativ mai mare în situația pacienților necomplianți, comparativ cu cei complianți. Nu același lucru se constată în cazul aportului caloric (Figura 6.3), ambele categorii de pacienți reușesc să respecte per global aportul caloric alimentar prescris, în proporții similare.

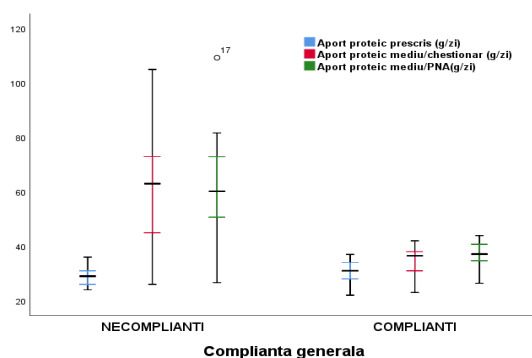


Figura 6.2. Caracteristicile mediilor aportului proteic (g/zi) în loturile de complianți și necomplianți (comparativ cu prescripția primită- figurată cu bleu)

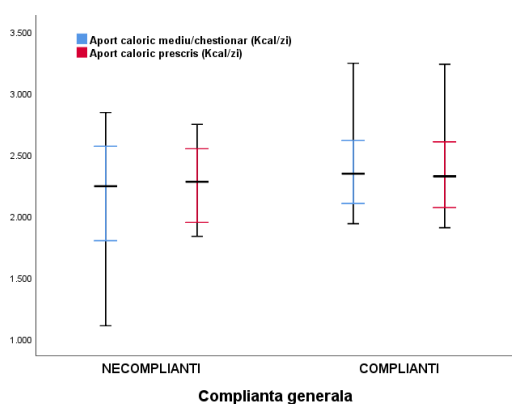


Figura 6.3. Caracteristicile mediilor aportului caloric (kcal/zi) în loturile de complianți și necomplianți (comparativ cu prescripția primită- figurată cu roșu)

## 6.1.2. Posibilitatea de estimare a unor "modele" de complianță

### 6.1.2.1. Analiza caracteristicilor pacienților la intrarea în studiu- alcătuirea unui "model" pentru pacientul compliant.

La momentul includerii în studiu (baseline), pacienții au fost analizați atât din punct de vedere al caracteristicilor demografice, familiale, socio-profesionale, funcționale cât și din punct de vedere al comorbidităților asociate. La sfârșitul studiului, după alocarea



pacienților în cele două categorii- complianți și necomplianți- s-au comparat caracteristicile: relevanță statistică cu  $p < 0,05(*)$  au avut studiile superioare și existența unei alte persoane aflate în îngrijire, drept caracteristici semnificative pentru grupul de pacienți complianți. La limita semnificației statistice cu  $p = 0,054$  s-au situat obezitatea și insuficiența cardiacă congestivă, având o discretă preponderență în grupul pacienților necomplianți, constatare sustenabilă din punct de vedere clinic, întrucât pacienții cu obezitate au o aderență în general redusă la orice tip de dietă, cu atât mai mult la cetodietă, iar pacienții cu insuficiență cardiacă realizează în general un aport inadecvat caloric. Pentru a putea avea putere statistică relevantă este necesar un număr mai mare de pacienți recrutați, care ar putea da relevanță acestor constatări și permite extrapolarea la întreaga populație de pacienți cu BRCD.

#### **6.1.2.2. Grafice tip "bag" pentru formularea profilului complianților în funcție de aportul alimentar realizat**

Deoarece din analiza complianței la cetodietă reiese clar faptul că principala provocare este constituită nu de respectarea și menținerea numărului de tablete zilnice de cetoanalog, ci în principal de realizarea și menținerea unui aport zilnic corect de proteine și calorii, îmi voi îndrepta atenția către aceste ultime elemente potențial predictive pentru un outcome pozitiv al pacienților. Graficele bag (sac) reprezintă extensii bivariate (tip box&whiskers bi-dimensional), analoge diagramei cu casete unidimensionale (box plot univariat) și permite vizualizarea rapidă a locației, dispersiei, asimetriei și a valorilor aberante. Reprezintă o metodă de analiză exploratorie a datelor. Variabilele luate în discuție sunt reprezentate de cantitățile medii de proteine (g/zi) reieșite din estimările chestionarului alimentar respectiv din determinarea PNA, precum și cantitatea medie de kcal (kcal/zi), rezultată din același chestionar alimentar. Orice dreaptă dusă prin punctul mediană (punctul cu cea mai mare adâncime Tukey) împarte planul în două jumătăți în care se găsesc un număr egal de puncte. Ecuația dreptei este " $aX + bY + c = 0$ ", unde  $X = \text{kCal media/ chestionar}$ ,  $Y = \text{Pr. media/ chestionar}$ , iar  $a, b, c$  sunt parametri stabiliți prin analiza discriminantă.

Zona albastru închis conține punctele care sunt în intervalul intercuartilic (interval cuprins între prima și a treia cuartilă; lungimea acestuia este notată cu IQR).  $IQR = \text{valoarea cuartilei 3} - \text{valoarea cuartilei 1}$ , adică lungimea intervalului în care se găsesc 50% din valorile ordonate ale variabilei.

Zona albastru deschis reprezintă punctele care sunt în intervalul  $LL = \text{prima cuartilă} - 1,5 \times IQR$  și  $UL = \text{a treia cuartilă} + 1,5 \times IQR$ ; restul punctelor sunt considerate posibil aberante. Dimensiunea bag-ului arată asimetria (skewness) densităților ce au generat datele. Așa cum se poate vizualiza în figura 6.4, dreapta trasată prin punctul mediană sugerează că cele două cohorte, complianții și necomplianții, pot fi separate cu eroare mică de această dreaptă. Aceasta înseamnă că se poate continua cu succes o modelare a profilului membrilor celor două cohorte folosind doar variabilele kCal media/chestionar și Pr.media/chestionar astfel: se înlocuiește în ecuația dreptei valorile celor două variabile ale individului, iar dacă rezultatul obținut este un număr pozitiv, atunci individul este necompliant (**reprezentat cu roșu**), iar dacă rezultatul este un număr negativ atunci individul este compliant (**reprezentat cu verde**). Orientarea sacului indică o corelație pozitivă, dacă sacul este orientat în sus; în cazul nostru atât reprezentarea Pr.media/chestionar vs. kCal media/chestionar, cât și Pr.media/PNA vs. kCal media/chestionar au orientare pozitivă, cu dispersie, asimetrie și valori aberante similare, deci sunt comparabile ca modalitate de a previziona (non)compliance pacienților prin introducerea valorilor amintite, la un moment dat în timpul evoluției pacienților.

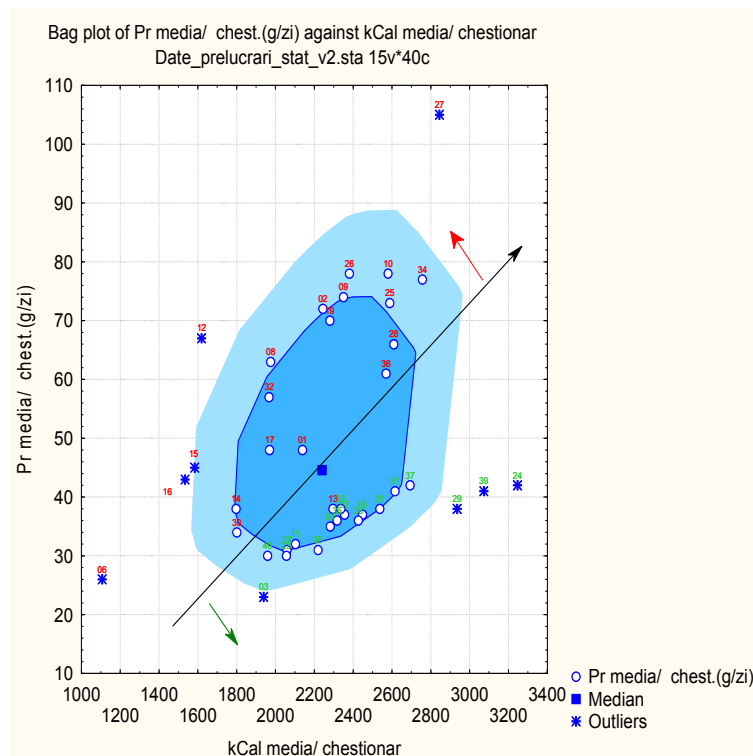


Figura 6.4.Reprezentarea bag a (ne)complianților funcție de Pr media/chest și kCal media/chestionar

Evident că obținem un grafic similar dacă corelăm  $Pr.media/PNA=Y$  cu  $kCal.media/chestionar=X$ , astfel obținem următorul grafic de tip bag din figura 6.5

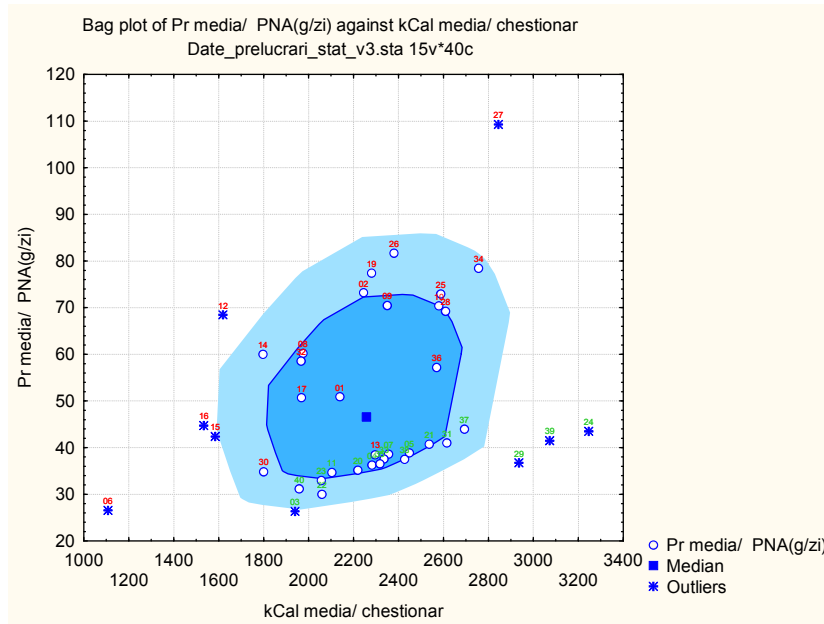


Figura 6.5. Reprezentarea bag a (ne) complianților funcție de Pr media/PNA și kCal media/chestionar

Determinarea aportului de proteine mediu prin intermediul chestionarului alimentar este echivalenta cu cea realizată prin determinarea sa din PNA, fapt demonstrat și de aspectul liniar al bag-ului obținut dacă  $X= Pr.media/chestionar$  și  $Y= Pr.media/PNA$  (Figura 6.6), ceea ce înseamnă că cele două variabile sunt redundante.

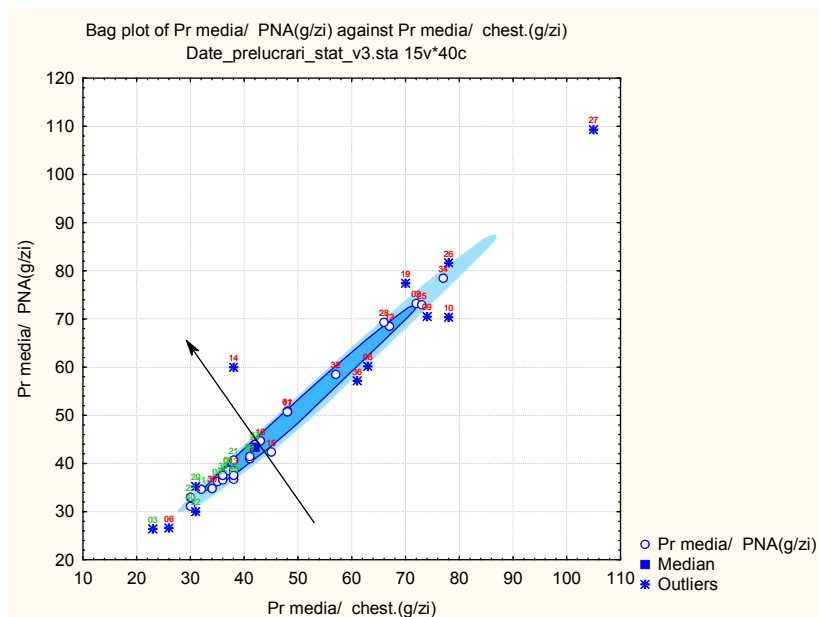


Figura.6.6. Reprezentarea bag a (ne)complianților funcție de Pr media/PNA și Pr media/chestionar

## **6.2. Supraviețuirea renală până la intrarea în program de suplere renală (HD, DPCA sau TR) și mortalitatea de cauză (non)cardiovasculară.**

În perioada de 4 ani de urmărire, dintre cei 40 pacienți incluși în studiu, 27 pacienți (73.0%) au intrat în program de suplere renală (hemodializă la 11 pacienți, dializă peritoneală la 9 pacienți sau transplant renal la un pacient), iar 9 pacienți au decedat de cauză cardiovasculară (dintre care la 3 pacienți a survenit decesul după ce s-a inițiat dializa).

La pacienții complianți la cetodietă, în cei 4 ani de urmărire clinico-biologică, s-a înregistrat un procent semnificativ mai mic de decese sau includere în program de suplere renală (40.0%) comparativ cu pacienții necomplianți (95.5%). Aceleași diferențe semnificative s-au menținut și la ultima vizită telefonică efectuată la interval de 8 ani de la includerea în studiu (50.0% decese și terapie de suplere renală la pacienții complianți vs. 85,7% decese și terapie de suplere renală, la pacienții necomplianți;  $p < 0,05$ ). Pacienții complianți au avut o rată semnificativ mai mică a deceselor comparativ cu cei necomplianți, atât pe parcursul celor 4 ani de studiu (6,7% vs 36,4%,  $p < 0,05$ ), cât și la 8 ani de la includerea în studiu (17,6% vs 78,6%,  $p < 0,05$ ).

Pe parcursul primilor 4 ani, întreaga mortalitate a necomplianților (100% adică 8 din 8 decese) a fost reprezentată de cauze cardiovasculare, dintre care 2 pacienți hemodializați și 6 pacienți fără suplere renală, așa cum la nivelul complianților unicul decedat înregistrat a fost de asemenea de cauză cardiovasculară. Spitalizările pentru evenimente cardiovasculare majore au fost prezente în număr egal la complianți și necomplianți (câte 2 cazuri).

Ultima vizită efectuată telefonic la 8 ani evidențiază în grupul de necomplianți 7 din 11 (63,63%) decese ca fiind de cauză cardiovasculară, toți pacienții fiind dializați (5 hemodializați și 2 în dializă peritoneală); în grupul complianților însă din cele 2 noi decese 1 decedat (50%) are cauză cardiovasculară, la un pacient aflat în hemodializă.

Pentru a demonstra avantajele pacienților complianți asupra celor necomplianți pe obiectivele principale de supraviețuire renală și mortalitate, în sensul generalizării observațiilor făcute pe cohorta monitorizată la întreaga populație am ales următoarele metode de statistică matematică:

- *Analiza de supraviețuire* pentru a evidenția importanța cetodietei în prelungirea *duratei supraviețuirii renale până la intrarea în programul de suplere renală/deces*;
- *Analiza dispersională* pentru a evidenția importanța cetodietei în scăderea *ratei de declin a filtratului glomerular*.

Prelucrările statistice de mai jos au fost făcute cu pachetul de programe *StatSoft, Inc.* (2007). *Statistica (data analysis software system), version 8.0.* [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com).

### ***Analiza de supraviețuire***

Testarea exploratorie și testarea ipotezei-tehnicile analizei de supraviețuire- includ metode descriptive ce estimează distribuția timpilor de supraviețuire dintr-un lot, metode de comparare a supraviețuirii în două sau mai multe grupuri, precum și tehnici de adaptare a modelelor liniare sau nonliniare de regresie la datele supraviețuire. Metodele tipice ale analizei de supraviețuire includ tabelul de mortalitate, distribuția supraviețuirii, estimarea funcției de supraviețuire *Kaplan-Meier* și tehnici adiționale de comparație a supraviețuirii în două sau mai multe grupuri."Supraviețuirea" înseamnă în acest context durata supraviețuirii renale până la intrarea în programul de suplere renală sau până la decesul de orice cauză; această durată, măsurată în luni, este specificată de variabila "***Suprav 0-fin***" din datele de intrare. În acest studiu ***Suprav 0-fin*** reprezintă valori de selecție asupra variabilei *T*. Cenzorizarea la dreapta este specificată de variabila binară "***CENSOR***" din datele de intrare și este codificată cu "*NU*" dacă pacientul a terminat perioada de observație fără să intre în programul de suplere renală sau să decedeze și cu "*DA*" în caz contrar. În sensul generalizării observațiilor făcute pe cohorta monitorizată la întreaga populație, pacienții cohorței au fost monitorizați din punct de vedere al complianței față de cetodieta recomandată. Monitorizarea a fost codificată prin variabila binară "***Compliant***" din datele de intrare; variabila este codificată cu "*DA*" dacă pacientul a respectat protocolul recomandat și cu "*NU*" în caz contrar. Pentru o analiză mai aprofundată a legăturii dintre respectarea dietei și a numărului de tablete recomandate / prescrise a fost introdusă variabila discretă "***Comp+NT***" cu următoarele valori: 0 dacă pacientul nu a respectat dieta și nici numărul de tablete indicat; 1 dacă pacientul nu a respectat dieta dar a luat numărul de tablete prescris; 3 dacă pacientul a respectat dieta și a luat numărul de tablete prescris. Variabila ***Compliant***, respectiv variabila ***Comp+NT*** împart cohorta în două, respectiv trei, subgrupuri permițând studiul comparativ al funcțiilor de supraviețuire al celor două / trei subgrupuri.

### ***Estimarea ne-parametrică a funcției de supraviețuire prin metoda Kaplan-Meier***

Metoda Kaplan-Meier este metoda ne-parametrică de referință pentru estimarea funcției de supraviețuire; este ne-parametrică pentru că funcția de supraviețuire este estimată fără nici o ipoteză asupra ratei de mortalitate instantanee, rata de hazard.

Figura 6.7. reprezintă graficul funcției de supraviețuire, pentru întreaga cohortă, estimată cu metoda Kaplan-Meier. Se observă că, pentru această cohortă, probabilitatea de supraviețuire la jumătatea studiului, adică 28 luni, este de 60%.

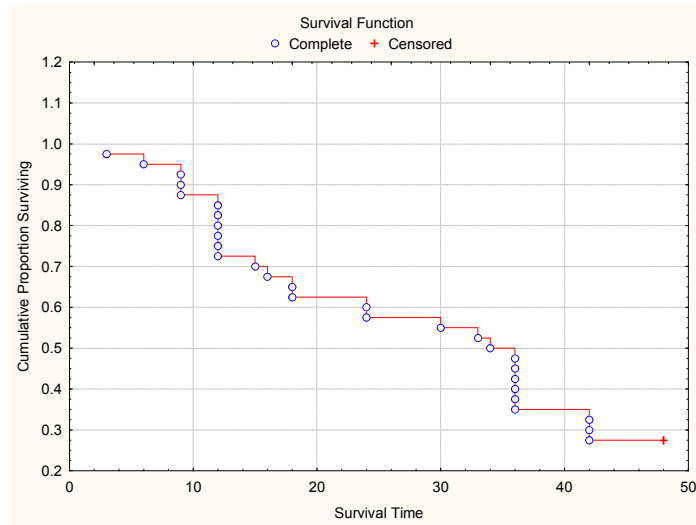


Figura 6.7. Funcția de supraviețuire a pacienților întregului lot studiat

Funcția de supraviețuire pentru cele două grupuri date de variabila *Compliant* este prezentată în Figura 6.8. În cazul complianților la dietă se observă că probabilitatea de supraviețuire la 48 de luni (sfârșitul studiului) este de 55%, iar la necomplianți aceasta scade sub 10%. Grupul necompliant are o supraviețuire de doar 60% la 12 luni, adică în primul sfert al perioadei de studiu.

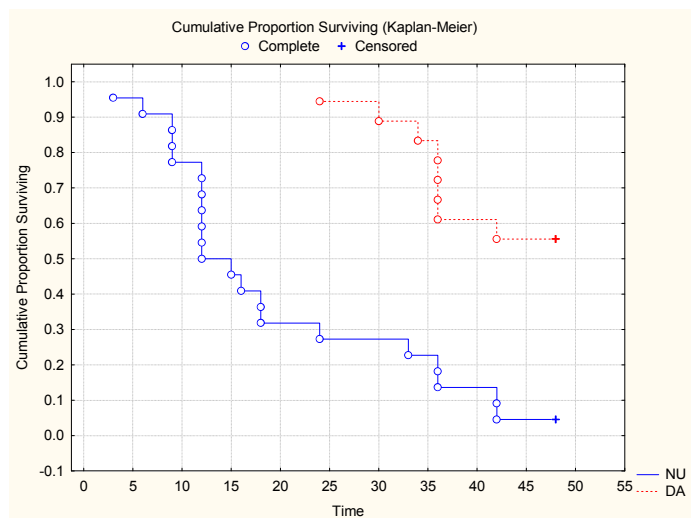


Figura 6.8. Funcțiile de supraviețuire pentru cele 2 subgrupe ale cohorței: **NU**(albastru)= necomplianți; **DA**(roșu)= complianți

Funcția de supraviețuire (luni de viață) pentru cele trei grupuri date de **Comp+NT** este prezentată în Figura 6.9. Figura arată că probabilitatea de supraviețuire de 55% la sfârșitul studiului este atinsă doar de cei care au respectat dieta și medicația, în timp ce pacienții care au respectat doar numărul de tablete de cetoanalog au o probabilitate de supraviețuire la sfârșitul studiului de 10%, iar cei care nu au respectat nici dieta și nici medicația au probabilitatea de supraviețuire 0, de fapt această probabilitate este atinsă la 35 de luni adică după aprox. 2/3 din timpul studiului.

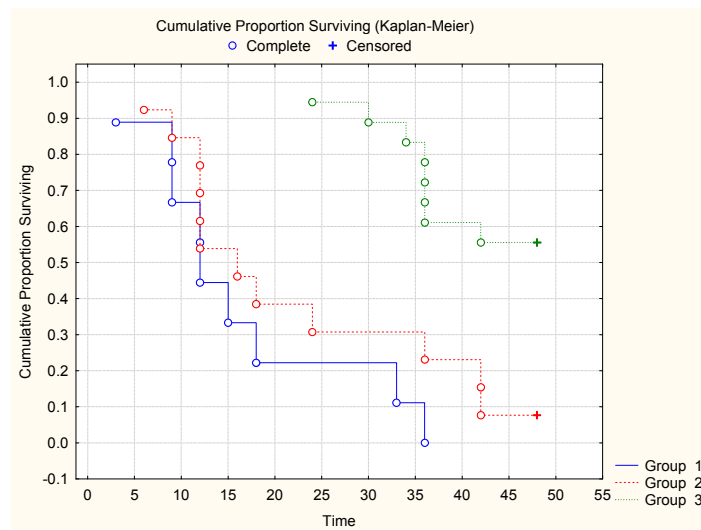


Figura 6.9. Funcțiile de supraviețuire pentru cele trei subgrupuri ale coortei  
 Grup 1 (albastru) = total necomplianți ; Grup 2 (roșu) = parțialcomplianți; Grup 3 (verde) = total complianți

Grupurile 1 și 2 au o funcție de supraviețuire comparabilă, fără diferențe semnificative, până la 33 de luni, după care la scurt timp se produce o epuizare rapidă a întregului contingent al grupului de necomplianți. Grupul 3 de complianți are desigur cea mai bună funcție de supraviețuire semnificativ diferită de celelalte 2 grupuri menționate până la 42 luni, după care contingentul pacienților complianți evoluează aparent paralel cu grupul 2, cel al pacienților care respectă doar cantitatea corectă de tablete de cetoanalog, nu și aportul alimentar recomandat (Figura 6.9)

Graficele din Figura 6.10 și 6.11 prezintă proporțiile de supraviețuire (pe ordonată intervalul în luni) din subgrupele din graficele figurilor 6.8 și 6.9. Noutatea pe care o evidențiază, comparativ cu graficele de mai sus, este aceea că arată stabilitatea numărului de supraviețuitori (aproape toți) din grupa complianților. O sugestie de cercetări ulterioare

ar fi aceea de a găsi cauza scăderii proporției complianților la 60% la 35 de luni de la începerea studiului, aprox. 2/3 din perioada de derulare a acestuia.

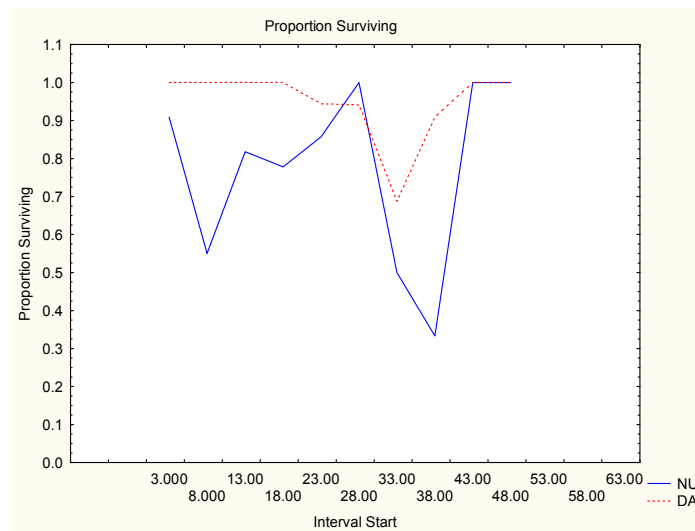


Fig.6.10 Proporțiile de supraviețuire pentru cele două subgrupuri ale cohortei:

**NU**(albastru)=necomplianți ; **DA**(roșu)=complianți

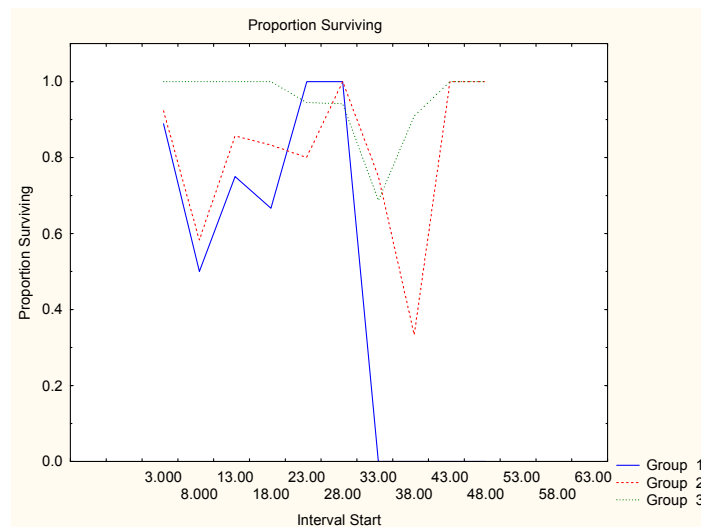


Figura 6.11. Proporțiile de supraviețuire pentru cele trei subgrupe ale cohortei:

Legenda: **Group 1**= Complianța alimentară=0 (nu) și respectare număr tablete NT=0 (nu);

**Group 2**= Complianța alimentară=0 (nu) și respectare număr tablete NT=1(da);

**Group 3**= Complianța alimentară=1(da) și NT=1(da);

Statistica descriptivă sintetizată în tabelul 6.2 susține numeric observațiile din grafice. Este evident faptul că pacienții cu complianță completă (mediana 48 luni, cu o medie de  $41,88 \pm 7,8$  luni) au o supraviețuire mai bună decât necomplianții (mediana de 12



luni, cu o medie de  $16,33 \pm 14,58$  luni,  $p < 0,05$ ), chiar în situația în care numărul de cazuri cenzorizate este mai mare în grupul de complianți (10 din 18) versus necomplianți (0 din 9). Situația pacienților parțial complianți (nu respectă dieta ci doar nr.de tablete de cetoanalog prescrise), cu un număr de 1 caz cenzorizat din 13, descrie o evoluție similară a funcției de supraviețuire cu cea a necomplianților (mediana 16 luni, cu o medie de  $22,23 \pm 14,58$  luni).

Tabelul 6.2

Descriptive statistics for eachgroup (Date_prelucrari_stat_v2.sta)						
	Median	Mean	Std.Dv.	No.uncsd	N.censrd	Total N
<b>0</b>	12.00000	16.33333	11.13553	9	0	9
<b>1</b>	16.00000	22.23077	14.58397	12	1	13
<b>3</b>	48.00000	41.88889	7.80565	8	10	18
<b>Total</b>	35.00000	29.75000	15.67907	29	11	40

Așa cum se poate remarca și din Figura 6.11 proporția de supraviețuire scade imediat după 3 luni pentru grupurile 1 și 2 și este minimă în intervalul 30-40 luni pentru toate cele trei grupuri, cu epuizarea întregului contingent de necomplianți (grupul 1) la 35 de luni. După 45 de luni, proporțiile de supraviețuire pentru cele două grupe de complianți 3 și parțial complianți 2 sunt perfect superpozabile. Aceste date sugerează importanța deosebită pe care o are un aport corect de cetoanalogi asupra supraviețuirii cumulate și a proporției de supraviețuire a pacienților, chiar dacă prescripțiile de dietă nu sunt respectate cu strictețe în domeniul sever hipoproteic. Elementul principal îl constituie administrarea corectă a cetoanalogilor, fapt susținut și de studiul național realizat de Chen în 2021 [30].

#### ***Compararea funcțiilor de supraviețuire***

Figura 6.8 prezintă graficele funcțiilor de supraviețuire obținute pe baza observațiilor asupra cohortei investigate în acest studiu. Întrebarea firească este: *vizibila diferență dintre grafice este una întâmplătoare sau una semnificativă, în sensul că este specifică întregii populații cu boală renală cronică diabetică?*

Răspunsul la această întrebare se obține, printre altele, cu *testul logrank*, un test ne-parametric deoarece timpii de supraviețuire nu sunt distribuiți gaussian. Testul se bazează pe ordonarea rangurilor timpilor de supraviețuire (rankordering); el compară rangul (ordinea) timpilor de deces în cele două grupe. Ipoteza nulă  $H_0$  este că rangul timpilor de deces sunt distribuiți aleator între cele două grupe pe măsura apariției lor. Diferențele între

decesele observate și cele așteptate în ipoteza  $H_0$  sunt apoi calculate până la ultimul deces. Suma diferențelor este împărțită la abaterea standard a acestei sume: aceasta este statistica testului logrank. Rezultatul pentru graficul din Figura 6.8 este dat de valoarea obținută pentru  $p \ll 0.05$ , mai exact  $p = 0.00003$ , ceea ce arată că ipoteza nulă este respinsă cu o probabilitate aprox. egală cu 1, adică cele două curbe diferă semnificativ. Deci complianța la procedura dietă + tablete (cetodietă) este semnificativ eficace pentru bolnavii cu BRCD.

### 6.3. Declinul ratei filtratului glomerular ( exprimat în ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an)

Analiza multivariată a declinului ratei de filtrare glomerular după 1 an și pana la încheiere studiului de 4 ani relevă o serie de rezultate deosebit de interesante.

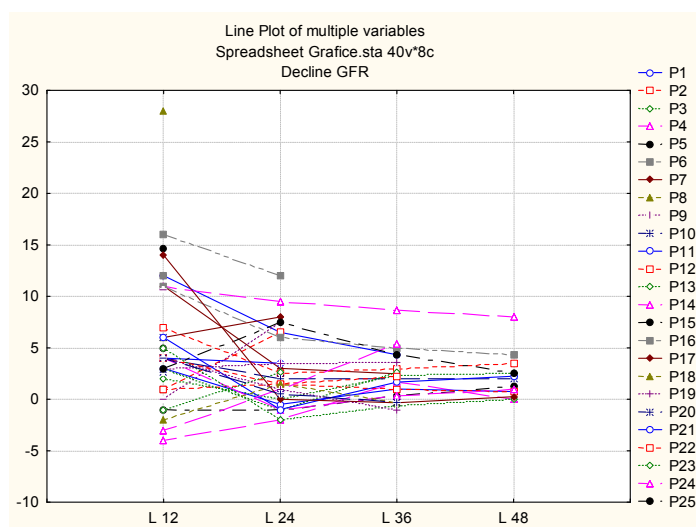


Figura 6.12. Declinul RFG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an), pe abscisă, pentru pacienții (P1-P25) care au supraviețuit  $\geq 24$  luni (L24)

În Figura 6.12 se evidențiază faptul că dintre cei 25 de pacienți (P1-P25) ce au supraviețuit fără suplere renală cel puțin 24 de luni (L24), 7 erau necomplianți (28%) și 18 erau complianți (72%), iar după 36 de luni declinul RFG se stabilizează între 5 și 0 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an pentru majoritatea pacienților reprezentați, aceștia făcând parte 78,5% din grupul pacienților complianți (11 din 14) și 21,5% din grupul noncompliant (3 din 14).

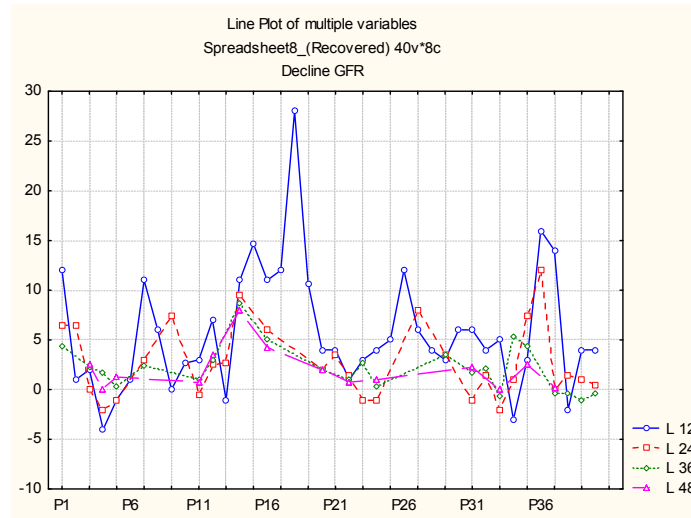


Figura 6.13. Mediile declinului RFG(ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an) pacienților din întregul lot, la 1an (L12), 2 ani (L24), 3 ani (L36) și respectiv 4 ani (L48)

Figura 6.13 indică cel mai mare declin al RFG în primul an pentru majoritatea pacienților lotului. Pe măsură ce trec anii, declinul RFG se reduce , astfel că după al 4-lea an declinul RFG se încadrează pentru toți pacienții în viață, între 0 și 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an. Relevant este faptul că după cel de-al 3-lea an rămân în viață fără suplere renală preponderent pacienții complianți (a se vedea și analiza de supraviețuire).

### ***Analiza ANOVA bi-factorială***

Scopul analizei varianței (*ANOVA*) constă în a testa diferențele semnificative dintre medii prin analiza varianțelor. Mai exact, prin fragmentarea variației totale pe diferite surse (asociate cu un efect diferit în design), vom putea să comparăm varianța datorată variabilității inter-grup cu cea datorată variabilității intra-grup. Sub ipoteza nulă (că nu există diferențe între mediile grupurilor în populație), varianța estimată pe baza variabilității intra-grup, ar trebui să fie cam aceeași cu varianța estimată din variabilitatea inter-grup. Se compară declinul RFG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an), în cele două loturi complianți vs. necomplianți pe parcursul lunilor de monitorizare figura 6.14.

Efectul factorului ”Compliant” este semnificativ; în timp ce efectul factorului ”Luna” și al interacțiunii celor doi factori este nesemnificativ. Aceasta și explică de ce, în analiza ulterioară, mediile de selecție pt ”Compliant / ne-Compliant” vor fi semnificativ diferite spre deosebire de mediile pe ”Luni” care nu vor fi diferite.

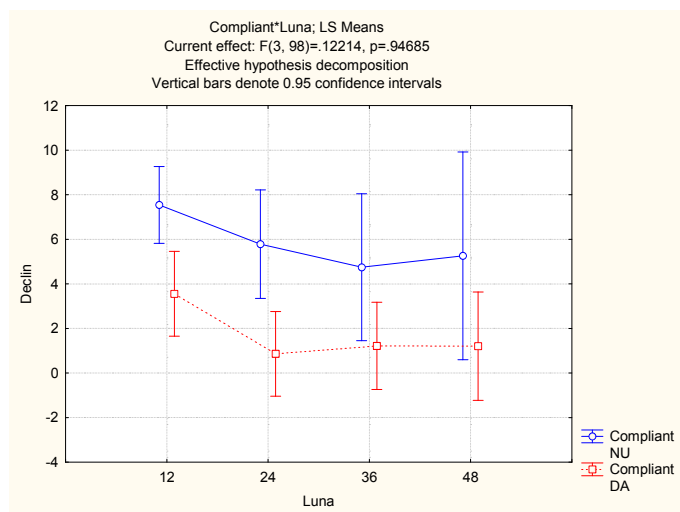


Figura 6.14. Declinul RFG (valorile mediilor în ml/min/an), pe abscisă, funcție de: complianță (DA/NU) și momentul evaluării (luni de la baseline), pe ordonată

Într-adevăr urmărind în tabelul 6.3. se observă o diferență statistic semnificativă ( $p=0,00004$ ) a mediei ratei de declin a RFG în grupul pacienților complianți ( $1,77 \pm 0,35$  ml/min/ $1,73m^2$ /an) versus necomplianți ( $6,52 \pm 0,84$  ml/min/ $1,73m^2$ /an).

Tabelul 6.3. Declinul RFG funcție de complianță

Compliant; Weighted Means (Rata declin v3.stw) Current effect: F(1, 98)=18.333, $p=0.00004$ Effective hypothesis decomposition						
	Compliant	DeclinGFR Mean	DeclinGFR Std.Err.	DeclinGFR - 95.00%	DeclinGFR +95.00%	N
1	NU	6.521905	0.847280	4.810787	8.233022	42
2	DA	1.772969	0.359014	1.055536	2.490401	64

Tabelul 6.4. Declinul RFG funcție de luni supraviețuire

Luna; Weighted Means (Rata declin v3.stw) Current effect: F(3, 98)=2.5803, $p=0.05786$ Effective hypothesis decomposition						
	Luna	DeclinGFR Mean	DeclinGFR Std.Err.	DeclinGFR -95.00%	DeclinGFR +95.00%	N
1	12	5.749500	0.971833	3.783782	7.715218	40
2	24	2.729655	0.690582	1.315061	4.144249	29
3	36	2.140000	0.485726	1.132665	3.147335	23
4	48	2.073571	0.572661	0.836413	3.310730	14

Spre deosebire de acesta, în tabelul 6.4 nu se observă o diferență statistic semnificativă a declinului RFG de la un an la altul, decât de la anul 1 la 2 ani ( $5,74 \pm 0,97$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an versus  $2,72 \pm 0,69$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an,  $p=0,057$ )

O ipoteză esențială în analiza varianței (ANOVA și testul t pentru diferențele mediilor) este faptul că varianțele din interiorul diferitelor grupuri sunt similare (omogene). În orice caz este important să realizăm că presupunerea omogenității varianțelor de obicei nu este crucială pentru ANOVA precum alte ipoteze, în special în cazul design-urilor echilibrate (n egal) și faptul că aceste teste nu sunt atât de robuste în sine.

### *6.3.1. Teste statistice pt egalitatea mediilor declinului pe eșantioane independente date de variabila Compliant*

Dacă analizăm mediile declinului ratei de filtrare glomerulară la diferitele momente ale evoluției, la 1 an, 2 ani, 3 și respectiv 4 ani între cele două cohorte, complianți și necomplianți, observăm o diferență semnificativă statistic ( $p < 0,05$ ) la toate aceste momente, însă puterea testului diferă în funcție de neomogenitatea eșantioanelor.

*Testul Levene (omogenitatea dispersiilor).* Dacă testul Levene este statistic semnificativ, atunci ipoteza dispersiilor omogene este respinsă.

Testul *F* a raportului dispersiilor (*F-ratio – Variances*). Dispersia datorată variabilității dintre grupuri/ dispersia dată de variabilitatea din interiorul grupului. Statistica va fi lua o valoare mare dacă variabilitatea inter-grupuri este mare față de variabilitatea intra-grup, ceea ce este improbabil să se întâmple dacă mediile populațiilor din grupuri au toate aceeași valoare.

Se observă o medie a declinului GFR0-1 an de  $3,55 \pm 4,14$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an la complianți vs.  $7,54 \pm 6,98$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  la necomplianți,  $p=0,039$ . Puterea mediocră a testului  $=0,6847$  se datorează unor eșantioane foarte neomogene ( $p$ - Variances =  $0,033$  și  $p$ - Levene =  $0,028$ ). Similar, comparând mediile declinului GFR0-2 ani, la complianți cu  $0,861 \pm 2,4$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an vs. necomplianți cu  $5,787 \pm 3,5$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ , obținem  $p=0,0001$  semnificativ statistic și o excelentă putere a testului  $=0,985$  ( $p$ -Variances=  $0,163$  și  $p$ -Levene=  $0,134$ ). Mediile declinului RFG la 3 ani sunt  $1,218 \pm 1,55$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an la complianți vs.  $4,75 \pm 2,25$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an, cu un  $p=0,00035$ , semnificativ statistic și o excelentă putere a testului  $=0,9432$ , ca și în situația anterioară la 2 ani ( $p$ -Variances=  $0,231$  și  $p$ -Levene=  $0,545$ ). Analiza la 4 ani a mediilor declinului GFR0-4, la complianți  $1,204 \pm 0,967$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an vs. necomplianți  $5,26 \pm 2,404$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an, cu  $p=0,0005$  și o putere a testului foarte bună  $=0,9675$ , chiar dacă eșantioanele sunt neomogene ( $p$ -Variance= $0,0357$  și  $p$ -Levene= $0,0151$ ), situație care se datorează volumelor de selecție

mici (3/11). Aceasta din urmă face ca semnificația statistică să fie discutabilă. La fel și pentru analiza declinului ratei de filtrare glomerulară pe intervalul baseline-endpoint primar RFG0-Fin, se etalează diferențe semnificative statistic între mediile declinului RFG pentru complianți și necomplianți. Astfel, complianții au o medie a declinului de  $1,32 \pm 1,4$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an, comparativ cu necomplianții cu  $7,55 \pm 5,87$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an și  $p=0,000087$ , dar având eșantioane foarte neomogene ( $p$ -Variances= 0,0000 respectiv  $p$ -Levene= 0,00606), deci discutabilă ca putere a testului.

### *6.3.2. Teste statistice pentru egalitatea mediilor declinului pe eșantioane independente date de variabila "supleere renală" (Supl.renală)*

Testele statistice realizate pentru egalitatea mediilor declinului RFG pe eșantioanele independente date de supleerea renală au demonstrat că între declinul ratei de filtrare glomerulară RFG0-Fin al celor care au atins obiectivul final fără supleere renală (Supl.renală=NU), cu  $2,2 \pm 3,61$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an și cei supleși renal (Supl.renală=DA) cu  $7,06 \pm 5,79$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an există o diferență statistică semnificativă,  $p=0,00326$ . Același lucru poate fi observat și la 2 ani ( $1,3 \pm 2,84$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an vs.  $4,6 \pm 4,05$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an,  $p=0,015$ ), la 3 ani ( $1,0 \pm 1,55$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an vs.  $4,1 \pm 2,26$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ ,  $p=0,0008$ ), respectiv la 4 ani ( $1,2 \pm 1,19$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  vs.  $4,1 \pm 2,77$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an). La 1 an de urmărire nu există nicio diferență statistic semnificativă, ceea ce sugerează că o cetodieta respectată în totalitate, pe termen lung își face simțite beneficiile, din punct de vedere al amânării supleerii renale, după cel puțin 1 an de dietă. În concluzie asistăm la un impact semnificativ al cetodietei asupra întârzierii inițierii supleerii renale, de la un an la altul, numai în situația pacienților complianți și după primul an de terapie. Efectul este susținut la cote comparabile ulterior, pe tot parcursul perioadei de până la 4 ani de monitorizare.

### **6.4. Model de predicție pentru curbele de declin al ratei de filtrare glomerulare. Studiul comparativ al pantelor de descreștere (complianți/necomplianți)**

Modelul general de regresie polinomială al curbelor de "Declin al ratei de filtrare glomerulare" ce aproximează cel mai bine evoluția declinului ratei de filtrare glomerulară este reprezentat de ecuația  $D(t) = a_0 + a_1 * t + a_2 * t^2$ . Mulțimea pentru estimarea coeficienților  $a_0$ - $a_2$  este de forma  $\{t, m(t)\}$ , cu  $t=12, 24, 36, 48$  luni iar  $m(t)$  este media ratei declinului la momentul  $t$ . Ecuația tangentei la  $D(t)$  este  $D'(t)=a_1+2*a_2*t$  iar unghiul de urcare / coborâre al curbei declinului în ultimele două momente de timp este  $\arctan[D'(36)]$ ,  $\arctan[D'(48)]$  cu  $D'(t)$  considerate grade trigonometrice.

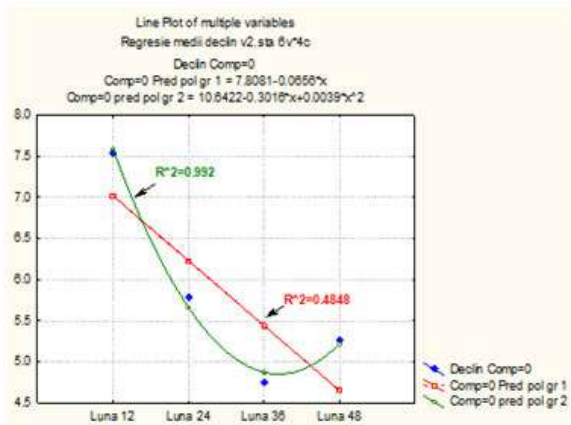


Fig.6.15.Declinul RFG/ panta de declin- necomplianți

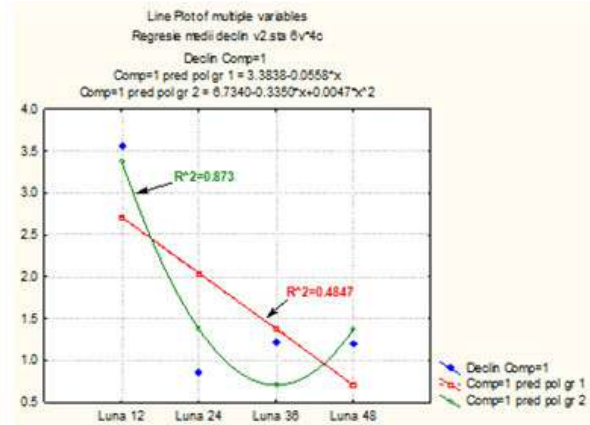


Fig.6.16.Declinul RFG/ panta de declin- complianți

Cu aceasta coeficienții pentru:

Grupul 1 necomplianți

Grupul 2 complianți

$$a_0 = 10.64$$

$$6.73$$

$$a_1 = -0.301$$

$$-0.335$$

$$a_2 = 0.004$$

$$0.005$$

$$D'(36) = -0.013$$

$$0.03$$

$$\arctan = -8 \text{ (172)}$$

$$-2 \text{ grade hexazecimale}$$

$$D'(48) = 0.083$$

$$0.15$$

$$\arctan = 5$$

$$9 \text{ grade hexazecimale}$$

În acest mod, la orice moment  $t$  putem previziona panta ratei de declin a filtrării glomerulare, distinct pentru pacienții complianți și respectiv pentru necomplianți. Astfel pentru  $t = 36$  luni și respectiv  $t = 48$  de luni, panta este diferită pentru necomplianți ( $-8$  și respectiv  $5$  grade hexazecimale) versus complianți ( $-2$  și respectiv  $9$  grade hexazecimale).

### 6.5.Evoluția nutrițională a pacienților

Pe parcursul studiului nu s-a constatat deteriorarea stării de nutriție **pentru întregul lot analizat**. În grupul pacienților complianți s-au produs ameliorări semnificative statistice ale stării de nutriție față de baseline: la 2 ani referitor la circumferința brațului ( $33,2 \pm 5,8$  cm vs.  $31,3 \pm 4,3$  cm,  $p < 0,05$ ) și respectiv la 4 ani dacă evaluăm IMC ( $30,0 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $28,5 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). În grupul pacienților necomplianți există o creștere semnificativă la 6 luni ( $4,4 \pm 2,6$  puncte) vs. baseline ( $3,8 \pm 2,2$  puncte) a scorului SGA ( $p < 0,05$ ), ce ar putea reflecta dificultățile de complianță și aderență la dietă a acestora.

Dacă comparăm complianții cu necomplianții se observă cum complianții au valori semnificativ statistic ( $p < 0,05$ ) mai mari ale albuminemiei de la 3 luni ( $4,4 \pm 0,3$  g/dl vs.  $4,0 \pm 0,4$  g/dl), la 1 an ( $4,4 \pm 0,3$  g/dl vs.  $4,1 \pm 0,3$  g/dl) și la 3 ani ( $4,3 \pm 0,4$  g/dl vs.  $3,9 \pm 0,3$  g/dl), precum și ale proteinemiei de la 3 luni ( $7,3 \pm 0,5$  g/dl vs.  $7,0 \pm 0,4$  g/dl), iar

ulterior în cea mai mare parte a celui de-al 3-lea an, la 30 luni ( $7,2 \pm 0,5$  g/dl vs.  $6,9 \pm 0,2$  g/dl), la 33 luni ( $7,2 \pm 0,5$  g/dl vs.  $6,7 \pm 0,5$  g/dl) și respectiv 36 luni ( $7,1 \pm 0,4$  g/dl vs.  $6,6 \pm 0,3$  g/dl). Toate aceste date duc la confirmarea siguranței nutriționale în administrarea cetodietei pe termen lung, la pacienții cu BRCD. Respectarea cetodietei în sensul cel mai strict, cu corectitudinea aportului alimentar și al suplimentării cetoanalogilor, ar putea chiar ameliora eventuale deficiențe nutriționale proteice survenite în BRCD, înaintea inițierii cetodietei.

#### **6.6.Evoluția inflamației**

Nu au fost diferențe semnificative statistic nici comparând complianți cu necomplianți, nici la comparația dintre baseline cu momentele 1, 2, 3 sau 4 ani ale tuturor parametrilor, decât în lotul pacienților complianți. La complianți fibrinogenul a crescut semnificativ față de baseline la 3 și 4 ani ( $475,5 \pm 116,8$  mg/dl și respectiv  $554,0 \pm 128,4$  mg/dl vs. baseline cu  $421,5 \pm 84,9$  mg/dl,  $p < 0,05$ ), neînsoțit însă și de creșterea VSH, feritinei serice (valori optime) sau a PCR, semnificația acestei creșteri nefiind cunoscută.

#### **6.7.Evoluția altor parametri renali**

Întregul lot de pacienți a avut o creștere a hemoglobinei și hematocritului de la o vizită la alta din anul 3 și 4, precum și o scădere a valorilor de tensiune arterială de la o vizită la alta în cel de-al 2-lea și al 4-lea an, fără a căpăta totuși semnificație statistică raportat la valorile medii de la baseline. Diureza și potasemia nu au suferit modificări semnificative statistic pe tot parcursul studiului, la diverse momente, nici față de baseline, nici pe cele două cohorte- complianți și necomplianți, ceea ce vine să confirme încă odată faptul că o dietă eminentă vegetariană nu determină creșteri ale potasemiei la pacienții cu BRCD (valori normale potasiu seric =  $3,6-5,2$  mmol/l). Cu o diferență față de baseline statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ) vedem la **complianți**:

-bicarbonatul mai mare: la 1 an  $26,3 \pm 4,8$  mmol/l și respectiv  $25,9 \pm 3,8$  mmol/l la 3 ani, vs.  $23,9 \pm 4,4$  mmol/l, valoarea medie la baseline.

-calciu seric mai mare dar menținut în plaja de normalitate ( $8,6 - 10,2$  mg/dl): la 2 ani  $9,8 \pm 0,5$  mg/dl, respectiv tot  $9,8$  mg/dl la 3 ani, vs.  $9,3 \pm 0,5$  mg/dl, la baseline.

-i-PTH mai mic: la 2 ani  $75,1 \pm 42,1$  pg/ml, la 3 ani  $77,3 \pm 42,4$  pg/ml și respectiv la 4 ani  $74,3 \pm 27,2$  pg/ml vs. valoarea medie la baseline de  $128,3 \pm 83,2$  pg/ml.

-Fosfataza alcalină mai mare în ce de-al 4-lea an: la 42 luni  $95,4 \pm 28,2$  UI/l și la 48 de luni  $92,7 \pm 24,3$  UI/l vs. valoarea medie la baseline de  $84,1 \pm 30,1$  UI/l (dar în limite normale!), probabil patternul unei activități metabolice osoase crescute (Fosfataza alcalină normală =  $35 - 104$  UI/l).



Cu o diferență față de baseline statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ) vedem la **necomplianți**:

-calciu seric mai mare doar la 2 ani (dar în limite normale):  $9,6 \pm 0,5$  mg/dl vs. baseline  $9,3 \pm 0,5$  mg/dl

-Ht% mai mic la 3 ani:  $32,0 \pm 7,4\%$  vs. baseline  $35,9 \pm 4\%$ , martor sensibil al creșterii volumului circulant sanghin, nefiind însoțită de o scădere paralelă a hemoglobinei serice.

Dacă comparăm loturile de complianți versus necomplianți vom observă că au existat de la baseline diferențe statistic semnificative în ceea ce privește RAC urinar, mai mare la pacienții necomplianți ( $2432,5 \pm 1824,2$  mg/g creatinină vs.  $932,6 \pm 1477,5$  mg/g creatinină la baseline,  $p < 0,05$ ), diferențe care s-au păstrat, pierzând semnificația statistică doar după cel de-al 3-lea an ( $3036,2 \pm 3075,3$  mg/g creatinină non-complianții vs.  $512,6 \pm 565,1$  mg/g creatinină complianții,  $p < 0,05$ ), datorită reducerii RAC urinar la pacienții necomplianți, pattern păstrat până la sfârșitul celor 4 ani de urmărire. Semnificația acestui fapt ar fi eficiența unei diete hipoproteice asupra hiperfiltrării și excreției urinare de albumină în general, dar și reducerea RFG, mai accentuată la necomplianți, comparativ cu pacienții complianți. Continuând comparația complianți vs. necomplianți se constată:

- fosforul seric dozat semnificativ mai mic (valoare normală= 2,7- 4,5 mg/dl): la 9 luni cu valoare medie de  $3,8 \pm 0,6$  mg/dl vs.  $4,4 \pm 0,8$  mg/dl și  $p < 0,05$ ; la 15 luni cu o medie de  $3,7 \pm 0,4$  mg/dl vs.  $4,3 \pm 0,8$  mg/dl și  $p < 0,05$ . Diferențele dispar în cel de-al 3-lea an, pe măsură ce aderența întregului lot studiat la dietă crește, după cum se constată și la analiza complianței și anume- la 36 de luni aderența la numărul de tablete este de 100%, iar complianța la aportul alimentar prescris este de 80%, pentru ca la 48 de luni să atingă 90,9% complianță alimentară și tot 100% aderență la cetoanalogi.

### **6.8.Evoluția metabolică a pacienților**

Toți pacienții lotului studiat au avut HbA1c ameliorată de la o vizită la alta, în cea de-a doua jumătate a studiului, de la 21 la 45 de luni. Toți pacienții lotului au înregistrat valori mai mici ale glicemiei a jeun de la o vizită la alta în primele 6 luni. Dacă vom compara pacienții complianți vs. necomplianți observăm diferențe statistic semnificative:

- glicemia a jeun mai mică la 3 luni ( $121,3 \pm 41,1$  mg/dl vs.  $169 \pm 56$  mg/dl,  $p < 0,05$ ), la 39 luni ( $133,9 \pm 47,5$  mg/dl vs.  $242,7 \pm 69,5$  mg/dl,  $p < 0,05$ ) și la 42 de luni ( $115,8 \pm 23,3$  mg/dl vs.  $288,3 \pm 126,8$  mg/dl,  $p < 0,05$ ).

- HbA1c% mai mică în grupul complianților: la 9 luni ( $6,7 \pm 1,0\%$  vs.  $7,5 \pm 1,4\%$ ,  $p < 0,05$ ), la 15 luni ( $6,8 \pm 1,0\%$  vs.  $8,2 \pm 1,8\%$ ,  $p < 0,05$ ), la 18 luni ( $6,8 \pm 1,1\%$  vs.  $8,3 \pm 1,1\%$ ,  $p < 0,05$ ), la 21 luni ( $7,0 \pm 1,3\%$  vs.  $8,3 \pm 1,0\%$ ,  $p < 0,05$ ), la 24 luni ( $6,8 \pm 1,1\%$  vs.  $8,4 \pm 1,1\%$ ,  $p < 0,05$ ), la 27 luni ( $7,0 \pm 1,2\%$  vs.  $8,2 \pm 1,1\%$ ,  $p < 0,05$ ), la 30 luni ( $7,0 \pm 1,1\%$  vs.  $8,6$

$\pm 1,6\%$ ,  $p<0,05$ ) și la 42 de luni ( $6,9 \pm 1,3\%$  vs.  $8,6 \pm 0,1\%$ ,  $p<0,05$ ), deci pe întreg parcursul derulării studiului, la majoritatea momentelor de analiză controlul glicemic al pacienților complianți a fost mai bun.

Pacienții complianți au avut valori mai mici ale colesterolului total comparativ cu necomplianții, chiar după primele 3 luni, însă pragul statistic de  $p<0,05$  a fost atins doar la 42 de luni ( $142,3 \pm 36,2$  mg/dl vs.  $220,7 \pm 24,6$  mg/dl,  $p<0,05$ ). Numai pacienții complianți au avut o scădere semnificativă statistic față de baseline a colesterolului total pe termen lung: la 2 ani și la 4 ani de tratament ( $136,2 \pm 33,1$  mg/dl și respectiv  $138,8 \pm 39,3$  mg/dl vs baseline cu  $163,6 \pm 53,4$  mg/dl,  $p<0,05$ ). Complianții au avut la 2 ani o semnificativă reducere a acidului uric față de baseline ( $5,3 \pm 1,0$  mg/dl vs  $6,2 \pm 1,8$  mg/dl,  $p<0,05$ ). În schimb, pacienții necomplianți au o reducere a HDL-colesterolului semnificativă statistic față de baseline la 2 ani ( $44,4 \pm 6,8$  mg/dl vs.  $47,3 \pm 9,2$  mg/dl,  $p<0,05$ ) și tot la 2 ani au necesitat o doză insulinică mai mare versus baseline ( $60,7 \pm 59,2$  UI/zi vs.  $46,8 \pm 37,6$  UI/zi,  $p<0,05$ ), dovedind un control metabolic mai dificil pe termen lung.

## **7.IMPORTANȚA DATELOR OBȚINUTE, CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI ORIENTĂRI DE PERSPECTIVĂ**

În lumina datelor obținute se poate afirma cu fermitate că cetodieta poate fi pusă în practica curentă și implementată cu succes la pacienții cu BRCD, fără riscuri nutriționale, cu obținerea unui status nutrițional ameliorat față de baseline, dacă este respectată cu strictețe, iar evaluarea atentă a tuturor caracteristicilor demografice, socio-familiale și profesionale, a comorbidităților și a stării funcționale a celor cărora dorim să le propunem acest tip de dietă este la fel de importantă ca și evaluarea permanentă a aportului alimentar de calorii și proteine pentru succesul terapiei nutriționale. Studii viitoare cu cohorte mai mari de pacienți vor putea confirma și alte ”caracteristici de succes” ale pacienților, alături de cele identificate în acest studiu (capitolul 6.1.2.1).

Cea mai slabă complianță la cetodietă a fost observată la 6 luni (46,2% pentru aportul alimentar corect de calorii și proteine și 79,5% pentru aderența la tabletele de cetoanalog), moment ce reprezintă un bun predictor pentru evoluția viitoare a pacienților (complianții la 6 luni rămân în cea mai mare parte complianți pe tot parcursul studiului). În lumina celor constatate este justificată propunerea de a susține obligatoriu cel puțin la 6 luni de la inițierea cetodietei o ședință de educație a pacientului, cu o echipă complexă (diabetolog, nefrolog, dietetician/ asistent dietetician și psiholog), în care să se formuleze

soluții adecvate profilului individual. Pe baza datelor oferite de chestionarul alimentar și calculul PNA putem aplica modelul de predicție pentru a stabili la oricare moment în timp dacă pacientul vizat este unul compliant sau unul necompliant. Acest lucru poate fi realizat cu ușurință, trimestrial sau lunar, de către asistentul de nutriție sau de un medic antrenat să realizeze un chestionar alimentar- așa cum am prezentat în capitolul 6.1.2.2.

Chiar dacă este obținută și menținută în proporție de 100% după 3 ani la toți pacienții mai ușor decât dieta sever hipoproteică, administrarea corectă și suficientă de cetoanalog este cel puțin la fel de importantă ca și respectarea dietei, fapt dovedit de analiza supraviețuirii și a proporțiilor de supraviețuire comparative, la pacienții complianți, parțial complianți cu respectarea doar a suplimentului de cetoanalogi și respectiv necomplianți, din capitolul 6.2. Cetoanalogii adăugați la o dietă hipoproteică pot face diferența dintre viață și moarte la toți pacienții studiați, determinând o proporție cumulativă a supraviețuirii după 45 luni de tratament similară cu a pacienților perfect complianți, însă păstrează totuși o proporție de supraviețuire mai mică în intervalul 30-40 de luni, situată între grupul de complianți și cel de necomplianți. Toate acestea sunt în consens cu concluziile publicate de studiul național taiwanez publicat în 2021 de Chen și colaboratorii în care se arată asocierea utilizării cetoanalogilor cu rate mai mici ale mortalității de orice cauză, necesar mai redus de hemodializă permanentă și rată mai mică a complicațiilor cardiovasculare [30]. În plus studiul de față arată că suplimentarea unei diete hipoproteice – nu neapărat sever hipoproteice- cu cetoanalogi este net superioară ca și supraviețuire renală/globală față de regimul hipoproteic simplu, fie el și sever hipoproteic (cap. 6.2).

Doar pacienții complianți au avut o rată de declin a RFG semnificativ mai mică față de baseline pe tot parcursul studiului, mai accentuată între primul și al doilea an, au avut mortalitate mai mică și necesar de supleere renală semnificativ statistic mai mici decât necomplianții, la care toate decesele înregistrate au avut cauze cardiovasculare. Se poate genera un grafic de declin ce ar predicționa cu maximă precizie evoluția RFG la orice moment al evoluției sale, în funcție de (non) complianța pacientului investigat, așa cum am indicat în capitolul 6.4.

Remarcabilă și nouă este obiectivarea ameliorării unor parametri metabolici: mai mult decât glicemii a jeun și valori HbA1c net ameliorate pe tot parcursul studiului, complianții au avut valori ale albuminemiei și ale proteinelor serice semnificativ mai mari decât necomplianții după primele 3 luni de tratament și doar în grupul de complianți s-au înregistrat ameliorări semnificative ale IMC și ale circumferinței brațului. Doar pacienții

complianți au avut scăderi semnificative statistic față de baseline în ceea ce privește nu numai acidul uric seric, ci și colesterolemia.

Principala limitare a studiului constă în numărul redus de pacienți studiați; totodată nu este un studiu randomizat, iar pacienții supuși cetodietei standard sunt comparați cu un lot în care se regăsesc atât pacienți ce nu reduc suficient aportul proteic, cât și cei ce nu realizează un suficient aport caloric sau nu au aport adecvat de cetoanalogi (din considerente etice pacienții necomplianți nu au fost excluși de la utilizarea cetoanalogilor).

Concluzia clară este că cetodietă administrată corect aduce în BRCD beneficii acestor pacienți similare cu cele dovedite până în prezent la nediabetici, dar în plus se pot obține beneficii suplimentare metabolice și glicemice, cu impact favorabil asupra evoluției diabetului asociat și a riscului cardiovascular pe care-l implică, fără apariția denutriției protein-calorice. Prin administrarea cetodietei în BRCD crește supraviețuirea renală, se prelungește viața de calitate obținută pentru pacient, dar se reduc și costurile de sănătate publică. Costurile lunare pentru suplerea renală prin dializă sunt de: 7293 RON pentru HD convențională și de 4832 RON pentru DPCA standard, deci orice lună câștigată fără suplere renală reprezintă o semnificativă reducere a cheltuielilor bugetare din sănătate [40, 41]. Este necesară mobilizarea și reorganizarea resurselor umane și materiale disponibile pentru susținerea și monitorizarea dietei acestor pacienți, prin intermediul unor echipe complexe și eficiente, formate din nefrolog, diabetolog, nutriționist/ asistent de nutriție și psiholog, așa cum am realizat în INDNBM ”Prof.Dr.N.Paulescu”.

## BIBLIOGRAFIE

- 1.American Diabetes Association.11.Microvascular Complications and Foot Care:Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44 (Supl.1):S151-S167, 2021.
- 2.Moța M, Popa S.G, Moța E, Mitrea A. et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *Journal of Diabetes*, 8 (3):336-344, May 2016.
- 3.Xie Y, Bowe B, Mokdad A.H. et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and nutritional trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney International*, 94:567-581, 2018.

4. Jitraknatee J, Ruengorn C, Nochaiwong S. Prevalence and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among type 2 Diabetes Patients: A Cross-Sectional Study in Primary Care Practice. *Scientific Reports*, 10 (1):6205, 2020. doi:10.1038/s41598-020-63443-4.
5. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 3 (Suppl):1-150, 2013.
6. Sampson M J, Griffith V S, Drury P L. Blood pressure, diet and the progression of nephropathy in patients with type 1 diabetes and hypertension. *Diabetic Med*, 11:150-154, 1993.
7. Gall M A, Nielsen F S, Smidt U M, et al. The Course of kidney function in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 36:1071-1078, 1993.
8. Fabre J, Balant L P, Dayer P G, et al. The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. *Kidney International*, 21:730-773, 1982.
9. Waugh N R, Robertson A. Treatment of diabetic nephropathy: low-protein diet. *Management of Diabetic Nephropathy*. Martin Dunitz Ltd, London, 2003, ISBN 1 84184 076 9.
10. Mircescu G, Covic A, Serafinceanu C, Stancu S H, Moța E. Evaluare și intervenție nutrițională în Boala Cronică de Rinichi. *Ghiduri de practică medicală*. Curtea Veche, București, 2007. ISBN 978-973-9467-87-2, 1-133.
11. Ikizler T A, Burrowes J D, Byham-Gray L D, et al. KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am. J. Kidney Dis.* 76(3)(suppl1): S1-S107, 2020.
12. Barsotti G, Cupisti A, Barsotti M, Sposini S, Palmieri D, Meola M, Lenti C, Morelli E. Dietary treatment of diabetic nephropathy with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 13 (Suppl.8): 49-52, 1998.
13. Barsotti G, Giardella F, Morelli E, Cupisti A, Mantovanelli A, Giovannetti S. Nutritional treatment of renal failure in type I diabetic nephropathy. *Clin. Nephrol.* 29: 280-287, 1988.
14. Barsotti G, Navalesi R, Giampietro O, et al. Effects of vegetarian, supplemented diet on renal function, proteinuria and glucose metabolism in patients with "overt" diabetic nephropathy and renal insufficiency. *Contr. Nephrol.*, 65: 87-94, 1988.
15. Brouhard B H, La Grone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am. J. Med.*, 89: 427-431, 1990.

16. Pedrini M T, Levey A S, Lau J L, et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases in a meta analysis. *Ann. Intern. Med.*, 124:627-632, 1996.
17. Walker J D, Bending J J, Dodds R A, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet*, 16: 1411-1415, 1989.
18. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, 324: 78-84, 1991.
19. Ciavarella A, De Mizio G, Stefoni S, et al. Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care*, 10: 407-423, 1987.
20. Aparicio M, Combe C, Lafarge M H, et al. In advanced renal failure, dietary phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism independent of changes in the level of calcitriol. *Nephron*, 63: 122-123, 1993.
21. Barsotti G, Morelli E, Guiducci A, et al. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low-protein and low-phosphorus diet. *Nephron*, 30: 310-313, 1982.
22. Dullaart R P F, Beusekamp B J, Meijer S, et al. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care*, 16: 483-492, 1993.
23. Lafarge M H, Combe C, Fournier A, et al. Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. *Kidney Int.*, 42: 1217-1225, 1992.
24. Lindenau K, Abendroth K, Kokot F, et al. Therapeutic effect of ketoacids on renal osteodystrophy. *Nephron*, 55:133-135, 1990.
25. Mitch W E, Maroni B J. Nutritional considerations in the treatment of chronic uremia. *Min. Electrolyte Metab.*, 24:285- 289, 1998.
26. Gin H, Aparicio M; Potaux L, et al. Low-protein, low-phosphorus diet and tissue insulin sensitivity in insulin dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Nephron*, 57: 411-415, 1991.
27. Gin H, Combe C, Rigalleau V, et al. Effects of a low-protein, low-phosphorus diet on metabolic insulin clearance in patients with chronic renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 59: 663-666, 1994.
28. Ootoda T, Kanasaki K, Koya D. Low- Protein Diet for Diabetic Nephropathy. *Curr. Diab. Rep.*, 14(9): 523, 2014, [https://doi.org/ 10.1007/s11892-014-0523-z](https://doi.org/10.1007/s11892-014-0523-z).

29. Bellizzi V, Calella P, Hernández J N, et al. Safety and effectiveness of low-protein diet supplemented with ketoacids in diabetic patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrology*, 2018, <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0914-5>.
30. Chen H Y, Sun C Y, Lee C C, et al. Ketoanalogue supplements reduce mortality in patients with pre-dialysis advanced diabetic kidney disease: A nationwide population-based study. *Clinical Nutrition*, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.045>.
31. Lafarge H H, Combe C, Fournier A, Aparicio M. Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. *Kidney Int.*, 42: 1217-1225, 1992.
32. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*, 73:391-398, 2008.
33. Carrero J J, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of Renal Nutrition*, 23, No 2: 77-90, 2013.
34. Serafinceanu C. Nutriție clinică umană. Manual pentru studenți și rezidenți. *Editura Medicală*, p 213-216, București, 2012.
35. Liu M, Li X-C, Lu L, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur. Rev. for Med. and Pharmacol. Sci.*, 18:2918-2926, 2018.
36. Carracedo J, Alique M, Vida C, et al. Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Patients With Chronic Kidney Disease: A Process Related to Accelerated Senescence. *Front. Cell Dev. Biol.*, 8: 185, 2020.
37. Pálsson R, Patel U D. Cardiovascular Complications of Diabetic Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 21(3):273-280, 2014.
38. Go A S, Chertow G M, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N. Engl. J. Med.*, 351(13): 1296-1305, 2004.
39. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet*, 388: 276-284, 2016.
40. Programul Național de Supleere a Funcției Renale la Bolnavii cu insuficiență renală cronică. <https://cnas.ro/wp-content/uploads/2021/08>.
41. Ordinul CNAS nr.180/2022 din 30.03.2022 pentru aprobarea normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate curative pentru 2022-2023. Publicat în MO Nr.318/31.03.2022.

