

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**DIETA HIPOPROTEICĂ SUPLIMENTATĂ CU
CETOANALOGI AI AMINOACIZILOR ESENȚIALI LA
BOLNAVI CU NEFROPATIE DIABETICĂ AVANSATĂ
(BOALĂ DE RINICHI DIABETICĂ).**

**ROLUL UNEI PLATFORME DIGITALE INTERACTIVE DE
MONITORIZARE ȘI CONSILIERE DIETETICĂ**

REZUMAT

Conducător de doctorat:

CONF. UNIV. DR. GÎRNEAȚĂ LILIANA

Student doctorand:

CARMEN-ANTONIA BADEA (MOCANU)

2024

CUPRINSUL TEZEI

INTRODUCERE.....	- 9 -
PARTEA GENERALĂ.....	- 11 -
1. TERMINOLOGIA ȘI EPIDEMIOLOGIA BOLII CRONICE DE RINICHI ASOCIATĂ DIABETULUI ZAHARAT.....	- 12 -
2. FACTORII DE RISC ȘI PATOGENIA ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI ASOCIATĂ DIABETULUI ZAHARAT.....	- 14 -
2.1. FACTORII DE RISC.....	- 14 -
2.2. PATOGENIA BOLII CRONICE DE RINICHI ASOCIATĂ DIABETULUI ZAHARAT.....	- 16 -
2.2.1. . ROLUL HIPERGLICEMIEI ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI ASOCIATĂ DIABETULUI ZAHARAT.....	- 16 -
2.2.2. MODIFICĂRILE HEMODINAMICE ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI ASOCIATĂ DIABETULUI ZAHARAT.....	- 20 -
3. DIAGNOSTICUL, MANIFESTĂRILE CLINICE, EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL BOLII CRONICE DE RINICHI ASOCIATĂ DIABETULUI ZAHARAT.....	- 22 -
4. TRATAMENTUL BOLII CRONICE DE RINICHI DIABETICE.....	- 25 -
4.1. GESTIONAREA ÎNGRIJIRII PACIENȚILOR CU BCR ȘI DZ.....	- 25 -
4.2. MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ.....	- 25 -
4.3. CONTROLUL METABOLISMULUI GLUCIDIC.....	- 26 -
4.4. CONTROLUL PRESIUNII ARTERIALE ȘI AL ALBUMINURIEI.....	- 29 -
4.5. CONTROLUL METABOLISMULUI LIPIDIC.....	- 31 -
5. IMPACTUL NUTRIȚIEI ASUPRA BOLII CRONICE DE RINICHI.....	- 32 -
5.1. CARACTERISTICILE DIETELOR HIPOPROTEICE PREDOMINANT VEGETARIANE.....	- 34 -
5.2. SUPRAVIEȚUIREA RINICHIULUI ȘI SUPRAVIEȚUIREA BOLNAVILOR.....	- 36 -
5.3. ACIDOZA METABOLICĂ ȘI HIPERPOTASEMIA.....	- 37 -
5.4. ANOMALII ALE METABOLISMULUI MINERAL ȘI OSOS.....	- 37 -
5.5. CONTROLUL PRESIUNII ARTERIALE.....	- 38 -
5.6. CONTROLUL METABOLISMULUI LIPIDIC.....	- 38 -

5.7. ROLUL DIETELOR HIPOPROTEICE ASUPRA MICROBIOTEI INTESTINALE.....	- 38 -
CONTRIBUȚII PERSONALE.....	- 40 -
6. IPOTEZE DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE.....	- 41 -
7. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....	- 43 -
7.1. PLANUL DE STUDIU.....	- 43 -
7.2. CRITERII DE SELECȚIE.....	- 45 -
7.3. DESCRIEREA INTERVENȚIEI.....	- 46 -
7.4. CONSIDERAȚII ETICE.....	- 47 -
8. STUDIUL 1 - EFECTELE DIETEI HIPOPROTEICE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2 ȘI BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI AVANSATĂ.....	- 48 -
8.1. INTRODUCERE.....	- 48 -
8.2. PARAMETRII DE EVALUARE.....	- 54 -
8.3. ANALIZA STATISTICĂ	- 54 -
8.4. REZULTATE.....	- 55 -
8.4.1 PARAMETRII DE EFICACITATE.....	- 60 -
8.4.2. BALANȚA AZOTATĂ.....	- 63 -
8.4.3. METABOLISMUL MINERAL ȘI OSOS.....	- 64 -
8.4.4. PARAMETRII DE SIGURANȚĂ.....	- 66 -
8.4.5. ADERENȚA LA INTERVENȚIA NUTRIȚIONALĂ.....	- 66 -
8.5. SUB-ANALIZĂ COMPARATIVĂ ÎNTRE DIETA HIPOPROTEICĂ SUPLIMENTATĂ CU CETOANALOGI ȘI DIETA CONVENȚIONALĂ.....	- 67 -
8.6. DISCUȚII.....	- 72 -
8.6.1. PROTEINURIA.....	- 73 -
8.6.2. FILTRATUL GLOMERULAR	- 74 -
8.6.3. METABOLISMUL MINERAL ȘI OSOS.....	- 75 -
8.6.4. PARAMETRII DE SIGURANȚĂ.....	- 76 -
8.6.5. ADERENȚA LA INTERVENȚIA NUTRIȚIONALĂ	- 76 -
8.6.6. LIMITELE STUDIULUI.....	- 78 -
8.7. CONCLUZII.....	- 78 -

9. STUDIUL 2 – EFECTELE DIETEI HIPOPROTEICE LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU BOALĂ DE RINICHI DIABETICĂ AVANSATĂ.....	- 80 -
9.1. INTRODUCERE	- 80 -
9.2. PARAMETRII DE EVALUARE	- 81 -
9.3. ANALIZA STATISTICĂ.....	- 82 -
9.4. REZULTATE.....	- 83 -
9.4.1. PARAMETRII DE EFICACITATE.....	- 91 -
9.4.2. PARAMETRII SECUNDARI.....	- 94 -
9.4.3. PARAMETRII DE SIGURANȚĂ.....	- 96 -
9.4.4. ADERENȚA LA INTERVENȚIA NUTRIȚIONALĂ.....	- 96 -
9.5. DISCUȚII.....	- 97 -
9.5.1. PROTEINURIA.....	- 97 -
9.5.2. FILTRATUL GLOMERULAR.....	- 98 -
9.5.3. CONTROLUL PRESIUNII ARTERIALE.....	- 98 -
9.5.4. EVENIMENTELE VASCULARE.....	- 98 -
9.5.5. PARAMETRII DE SIGURANȚĂ.....	- 99 -
9.5.6. ADERENȚA LA INTERVENȚIA NUTRIȚIONALĂ.....	- 99 -
9.6. LIMITELE STUDIULUI.....	- 100 -
9.7. CONCLUZII.....	- 100 -
10. STUDIUL 3 – PERSPECTIVE DE VIITOR ASUPRA UTILIZĂRII PLATFORMELOR DIGITALE LA PACIENȚII CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI – PROPUNERE DE PROTOCOL DE STUDIU.....	- 101 -
10.1. INTRODUCERE.....	- 101 -
10.2. IPOTEZE DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI.....	- 107 -
10.3. PLANUL DE STUDIU.....	- 108 -
10.4. CRITERII DE SELECȚIE.....	- 110 -
10.5. DESCRIEREA INTERVENȚIEI.....	- 111 -
10.6. PARAMETRII DE EVALUARE.....	- 112 -
10.7. NORME DE BIOETICĂ.....	- 115 -
10.7. ANALIZA STATISTICĂ.....	- 115 -
10.8. DISCUȚII.....	- 117 -
10.9. LIMITE.....	- 118 -

10.10. CONCLUZII.....	- 118 -
11. CONCLUZII GENERALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	- 119 -
BIBLIOGRAFIE.....	- 122 -
ANEXE.....	- 142 -
ANEXA 1 – REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI KETOSTERIL.....	- 142 -
ANEXA 2 – EXEMPLU DE CONȘIȚĂMÂNT INFORMAT.....	- 148 -

IPOTEZE DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă cea mai frecventă etiologie a bolii cronice de rinichi (BCR) [1]. Astfel, dintre pacienții cu nefropatie diabetică clinic manifestă, reducerea filtratului glomerular (FG) este de 2-20 mL/min/an [2]. Prin urmare, jumătate dintre pacienți ajung la stadiul final de BCR în 10 ani [2].

În plus, 22% dintre pacienții care se află în tratamentul substitutiv al funcției rinichilor (TSFR) sunt diabetici [1]. Prin urmare, există un interes crescut în reducerea degradării funcției rinichilor și a amânării inițierii TSFR la această categorie de bolnavi. Acest lucru se poate face atât prin controlul metabolismului glucidic, dar și al factorilor de risc în progresia BCR, independenți de controlul glicemiei, cum sunt presiunea arterială, controlul greutateii și controlul complicațiilor secundare din BCR. Astfel, este recomandată o abordare multifactorială.

Interesul actual este îndreptat și spre modificarea stilului de viață, inclusiv spre rolul nutriției în BCR.

Populația occidentală care consumă carne roșie procesată are un aport proteic peste nivelul optim considerat necesar pentru a atinge un echilibru nutrițional (1,35 g proteine/kg-zi versus 0,8 g/kg-zi). Mai mult decât atât, a fost raportat că alimentația de tip *Western*, cu un conținut crescut de carne roșie procesată, a fost asociată cu progresia accelerată a BCR, de trei ori mai mare decât cea considerată în limite fiziologice ($-3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) și cu creșterea proteinuriei [3,4].

În studiul ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), în care au participat 14882 de pacienți cu filtrat glomerular estimat (FGe) inițial peste $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, consumul predominant de carne roșie procesată a fost asociat cu o reducere de până la 25% a funcției renale [5]. În contrast, pacienții care au abordat dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), cu un consum redus de carne și un consum crescut de legume, fructe și alimente cu conținut scăzut de grăsimi, au avut un risc cu 14% mai mic de a dezvolta BCR [6]. Mecanismul central prin care dieta hiperproteică poate influența negativ funcția rinichilor este unul hemodinamic. Un aport ridicat de proteine determină vasodilatația arteriolei aferente, crescând presiunea intraglomerulară și, astfel, progresia glomerulosclerozei [4]; în timp ce dietele cu conținut scăzut de proteine

favorizează vasoconstricția arteriolei aferente, scăzând presiunea intraglomerulară și rata de progresie a BCR [7].

Conform literaturii, există un real beneficiu în adoptarea dietelor hipoproteice (DHP) la pacienții non-diabetici cu BCR, astfel că intervenția nutrițională reduce declinul funcției rinichilor, ameliorează controlul presiunii arteriale (PA) și al metabolismelor acido-bazic, electrolic și mineral și osos. Calitatea aminoacizilor pare să influențeze controlul PA. Nivelurile crescute de metionină și alanină din ser, prezente la pacienții care consumă preferențial proteine animale, au fost asociate cu valori PA mai mari. Pe de altă parte, nivelurile crescute de treonină și histidină din ser, prezente la pacienții vegani și vegetarieni, au fost asociate cu valori ale PA mai bine controlate [8]. Proteinele vegetale sunt, în general, neutre din punct de vedere al pH-ului. Prin urmare, creșterea consumului de legume contribuie la obținerea unui control mai bun al echilibrului acido-bazic [9]. În plus, deși dietele vegane și vegetariene au un conținut crescut de potasiu, hiperpotasemia este relativ rară, datorită conținutului crescut de fibre care permite doar o cantitate mică de potasiu să fie reabsorbită [9,10]. Mai mult decât atât, proteinele din plante conțin niveluri mai mari de fosfor în comparație cu proteinele animale, dar cu toate acestea, doar o treime din fosfatul din alimentele de origine vegetală este biodisponibil, spre deosebire de fosforul de origine animală care are o biodisponibilitate mai mare. [11–13].

În acest sens, DHP poate amâna inițierea TSFR [11,14–19].

Cu toate acestea, pentru pacienții diabetici și cu BCR, există un număr mic de studii, cu număr redus de pacienți, urmăriți pe o perioadă scurtă de timp, iar rezultatele sunt controversate [20–25]. Pe de altă parte, există rezultate conform cărora DHP pot reduce proteinuria și valorile PA – factori de risc care impactează progresia BCR. În acest sens, se pare că presiunea arterială medie (PAM) ar putea fi redusă cu 13 mmHg printr-o abordare multifactorială optimă, inclusiv o intervenție dietetică bazată în principal pe DHP vegetariene [26].

O altă provocare în adoptarea DHP este menținerea compliancei pe termen lung la intervenția nutrițională. Având în vedere că pentru pacienții diabetici există deja indicația de dietă redusă în carbohidrați, aderența la asocierea unei alte restricții nutriționale poate fi și mai redusă comparativ cu populația non-diabetică, motiv pentru care beneficiile DHP pot fi mascate prin nerespectarea planului nutrițional propus.

Un alt aspect care nu trebuie neglijat reprezintă gestionarea pacienților vârstnici cu DZ și BCR. Vârstnicii reprezintă o categorie de bolnavi fragili și frecvent asociază comorbidități importante, precum cele cardio-vasculare. O preocupare suplimentară în utilizarea DHP la această categorie de pacienți o reprezintă posibilitatea unui risc mai mare de malnutriție protein-calorică.

Datele din literatură sunt controversate, în sensul că pare că există o relație directă între reducerea proteinuriei și complianța la DHP, dar pe de altă parte, poate crește riscul de mortalitate cardio-vasculară [27].

Un factor care influențează puternic rezultatele DHP la populația cu BCR este reprezentat de complianța redusă la intervenția nutrițională. Conform studiilor, aproximativ 20% dintre pacienții eligibili și care pot beneficia de DHP sunt aderenți [28]. Prin urmare, creșterea aderenței la DHP poate avea un impact cu adevărat important în reducerea declinului funcției rinichilor.

Astfel, platformele digitale pot aduce beneficii prin educarea pacienților cu privire la patologia lor, prin oferirea unor recomandări personalizate, prin automonitorizare și prin urmărirea în timp real a progresului, atât de către pacient, cât și de echipa medicală [29]. Pe de altă parte, aceste beneficii pot fi întâlnite doar la pacienții care sunt familiarizați cu platformele digitale. Acest lucru depinde și de nivelul educațional al pacienților. În plus, acuratețea datelor depinde de datele introduse în platformă de către pacient. Mai mult decât atât, aplicabilitatea este redusă pentru pacienții care nu utilizează tehnologia [29].

Cu toate acestea, conform datelor din literatură, studiile care au urmărit efectul platformelor digitale au avut rezultate pozitive cu privire la îmbunătățirea calității vieții pacienților și la ameliorarea fatigabilității prin programele de monitorizare a activității fizice. [30]. Mai mult decât atât, utilizarea aplicațiilor digitale a fost asociată cu creșterea autonomiei, asigurarea unui suport social, dar și reducerea duratei de spitalizare, îmbunătățind astfel calitatea vieții pacienților cu boli cronice, inclusiv BCR și DZ [31].

La momentul actual, rolul intervenției digitale este stabilit pentru pacienții în program de dializă. Prin utilizarea unei platforme interactive, pacientul poate monitoriza nivelul de fosfați, sare sau greutatea interdialitică. Studiile au raportat o eficiență similară între aplicațiile digitale și consilierea nutrițională, în a reduce nivelul fosfatului seric, a optimiza nivelul de PA și a crește aderența la tratament [32–34]. În plus, a crescut și nivelul de cunoaștere și de conștientizare a patologiei asociate [35].

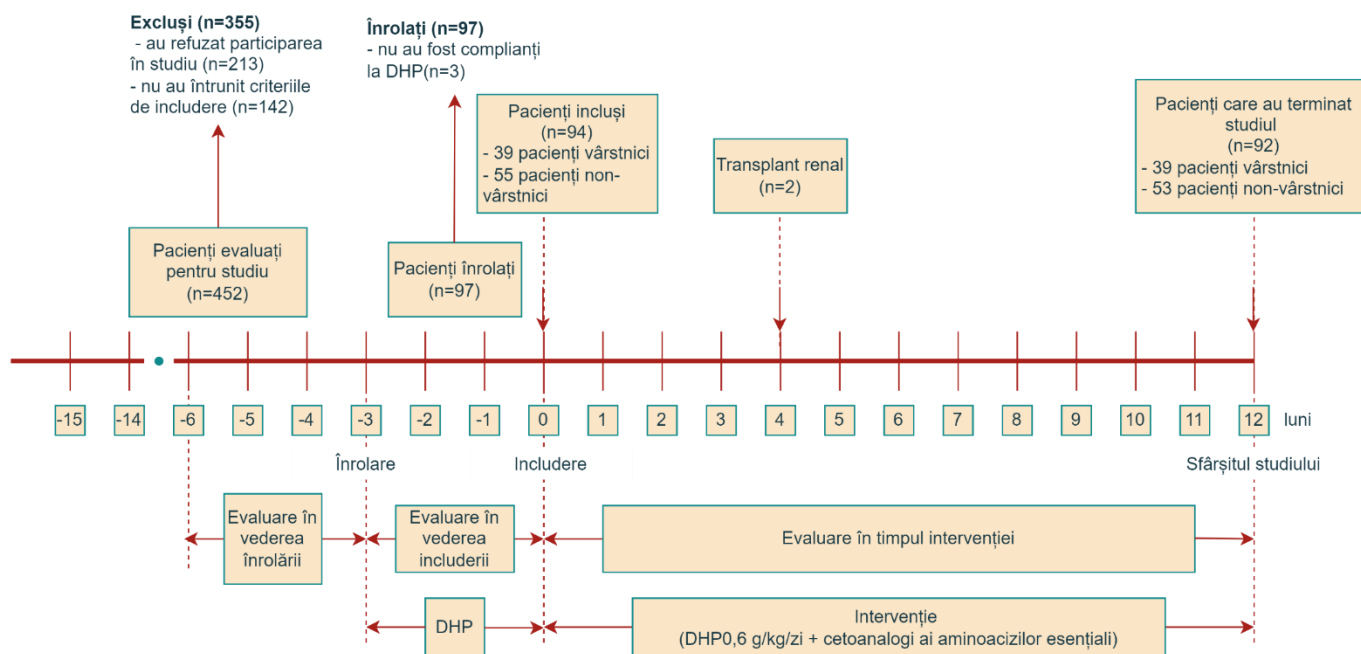
Prin urmare, ne propunem următoarele obiective:

1. Evaluarea efectelor dietelor hipoproteice suplimentate cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali cu privire la variația proteinuriei și a funcției rinichilor la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și boală cronică de rinichi
2. Evaluarea eficienței și siguranței utilizării dietelor hipoproteice suplimentate cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali la pacienții vârstnici (>65 de ani) cu diabet zaharat tip 2 și boală cronică de rinichi
3. Crearea unui model de platformă digitală care poate contribui la creșterea aderenței la diferite tipuri de intervenție nutrițională pentru pacienții cu boală cronică de rinichi

METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

A fost efectuat un studiu intervențional, prospectiv, unicentric, necontrolat pe o perioadă de 15 luni.

Studiul a fost alcătuit din trei faze (Figură 1).



Figură 1 - Diagrama de studiu

Toți pacienții cu DZ tip 2 internați într-un an pentru BCR (n=452) în Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila” au fost evaluați pentru includere.

Pacienții care au îndeplinit criteriile de selecție, au acceptat intervenția nutrițională și au semnat consimțământul informat, au intrat într-o fază de evaluare în vederea înrolării, cu durată de 3 luni în care a fost evaluată stabilitatea funcției rinichilor și a proteinuriei lunar. Pacienții care au avut variații ale funcției rinichilor și ale proteinuriei mai mici de 10%, au fost luați în considerare. Astfel, 97 de pacienți au fost înrolați în studiu.

În faza de evaluare în vederea includerii, pacienții înrolați au primit consiliere nutrițională cu inițierea unei diete hipoproteice (DHP 0,6 g/kg-zi), predominant vegetariană. Inițial, complianța la DHP a fost monitorizată bilunar, ulterior lunar. Dintre pacienții înrolați, 3 nu au fost aderenți la DHP. Doar pacienții complianți la DHP au fost incluși în studiu (n=94).

În faza de intervenție (12 luni), DHP a fost suplimentată cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali (CA) – 1 tabletă la 10 kg (greutate uscată). Pacienții au fost monitorizați lunar (**Figură 1**). În perioada de intervenție, 2 pacienți au fost transplantați renal (considerentele au fost legate de disponibilitatea grefei, nu de necesitatea inițierii TSFR). Prin urmare, 92 pacienți au finalizat studiul [26,36,37].

Pacienții adulți (>18 ani) cu diabet zaharat de tip 2 și proteinurie de domeniu nefrotic au fost luați în considerare pentru includerea în studiu.

Criteriile de includere au fost:

- Pacienți adulți (>18 ani)
- Diagnostic de DZ tip 2
- BCR stadiul 4-5 (FGe <30 mL/min/1.73 m², ecuația MDRD4) [38] – stabilă (variații ± 10%)
- Proteinurie >3g/g creatinină urinară – stabilă (variații ± 10%)
- Status nutrițional bun apreciat prin Scorul de Evaluare Subiectivă Globală- SGA A [39]
 - albumina serică >3.5 g/dL cu o variație mai mică de 5% în timpul fazei de evaluare.
- Acceptarea și semnarea consimțământului informat

Criteriile de excludere au fost:

- Asocierea unor elemente care sugerează suprapunerea altor nefropatii cu necesitatea instituirii tratamentului specific (creșterea rapidă a proteinuriei și scăderea abruptă a FGe, prezența hematiilor dismorfice)
- Absența complicațiilor microangiopatice
- Prezența comorbidităților importante (insuficiență cardiacă decompensată, boală arterială periferică severă, ciroză hepatică, malabsorbție, infecții la momentul evaluării pentru înrolare și includere, neoplazii active și boli sistemice care la momentul evaluării pentru înrolare sau includere au necesitat tratament imunosupresor)
- Necesitatea TSFR la momentul evaluării pentru înrolare și includere

Alegerea legumelor, fructelor, leguminoaselor și cerealelor a fost efectuată cu acordul pacienților. Pentru a îmbunătăți complianța la intervenția nutrițională, au fost permise 5 mese pe săptămână care includeau proteină de origine animală.

A fost recomandat un aport de carbohidrați de 200g/zi, iar tratamentul antidiabetic a fost ajustat de către diabetolog. Niciun pacient nu a primit inhibitori de co-transportor sodiu-glucoză-2 (iSGLT2).

De asemenea, a fost recomandat aport hiposodat (<2 g sodiu sau <5 g sare).

Aportul caloric zilnic recomandat a fost de 25-30 kcal/kg (greutate corporală uscată), individualizat în funcție de vârsta pacientului, sex, indicele de masă corporală (IMC) actual și de nivelul de activitate fizică.

Tratamentul convențional pentru BCR a fost prescris conform Ghidurilor de Bună Practică [40–43]. Suplimentele de fier și agenții stimulanți ai eritropoietinei au fost administrați conform indicației de ghid [43]. Pentru controlul metabolismului mineral și osos au fost utilizate suplimente de calciu, chelatori de fosfați, suplimentare cu derivați de vitamina D sau activatori de receptori de vitamina D, conform recomandărilor [42].

Indicația de inițiere a TSFR a fost evaluată la fiecare vizită. Decizia de a iniția TSFR a fost luată de către Comitetul de Etică al Spitalului, ținând cont de starea clinică a fiecărui pacient, independent de investigatori.

Pentru controlul valorilor PA și al hipercolesterolemiei, a fost administrat tratament antihipertensiv (inclusiv inhibitori de sistem renină-angiotensină-aldosteron - iSRAA ± diuretic, în funcție de indicație blocanți de canale de calciu sau beta-blocanți), respectiv hipolipemiant (statină ± fibrat). Prezența iSRAA sau a diureticului de ansă în schema de tratament a fost evaluată la fiecare monitorizare.

STUDIUL 1 - EFECTELE DIETEI HIPOPROTEICE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2 ȘI BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI AVANSATĂ

Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a evalua rolul DHP suplimentate cu CA asupra variației funcției rinichilor și a proteinuriei la pacienți cu DZ tip 2 și BCR avansată.

Parametrii principali de eficacitate au fost proteinuria și variația FGe de la înrolare până la finalul studiului (EOS).

Proteinuria a fost măsurată prin colectarea urinei în 24 de ore și exprimată ca g/g creatinină urinară.

Filtratul glomerular a fost estimat pe baza creatininei serice, vârstei, sexului și etniei folosind ecuația MDRD4 [8]. Creatinina serică a fost măsurată prin metoda enzimatică.

Parametrul secundar de eficacitate a fost variația PA.

Presiunea arterială sistolică și diastolică au fost măsurate conform ghidurilor ESH-EHC [21], iar presiunea arterială medie (PAM) a fost calculată ca $PAM = PAS + 1/3(PAD - PAS)$ [193].

Hipertensiunea a fost definită fie ca o presiune arterială peste 140/90 mmHg, fie ca administrare de medicamente antihipertensive. Hipertensiunea necontrolată a fost definită ca PAM peste 97 mmHg (echivalent cu obiectivul recomandat de 130/80 mmHg).

Parametrii de siguranță au făcut referire la starea nutrițională - aportul de energie, SGA, IMC, albumina serică și proteina C reactivă (PCR), și la controlul glicemiei (HbA1c).

Aderența pacienților la dietă a fost evaluată folosind excreția de uree urinară și prin utilizarea jurnalului alimentar (3 zile/săptămână) pentru aportul de energie.

Complianța la DHP a fost definită ca diferențe mai mici de $\pm 10\%$ între nivelurile recomandate și cele estimate de aport proteic și de aport energetic.

Datele obținute la înrolare, includere, 3, 6 și 9 luni și la sfârșitul studiului (EOS) au fost utilizate pentru analiza statistică.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată prin utilizarea programelor Analyze-it versiunea 6 (*Analyze-it Software, Ltd., Leeds, UK*) și IBM SPSS versiunea 25 (*IBM, New York, NY, USA*).

Variabilele continue sunt prezentate ca medie sau mediană cu intervale de încredere (În 95%), în funcție de distribuție (parametrică sau non-parametrică). Distribuția a fost evaluată utilizând testul Shapiro-Wilk. Variabilele categoriale sunt prezentate ca procente.

Comparațiile au fost evaluate astfel:

- testul t-Student (pentru compararea datelor-pereche privind variabile continue parametrice)
- testul Wilcoxon (pentru compararea datelor-pereche privind variabile continue non-parametrice)
- testul ANOVA (pentru compararea datelor-pereche care implică mai mult de 3 variabile continue non-parametrice)
- testul Friedman (pentru compararea datelor-pereche care implică mai mult de 3 variabile continue non-parametrice)
- testul Chi-pătrat pentru variabile calitative

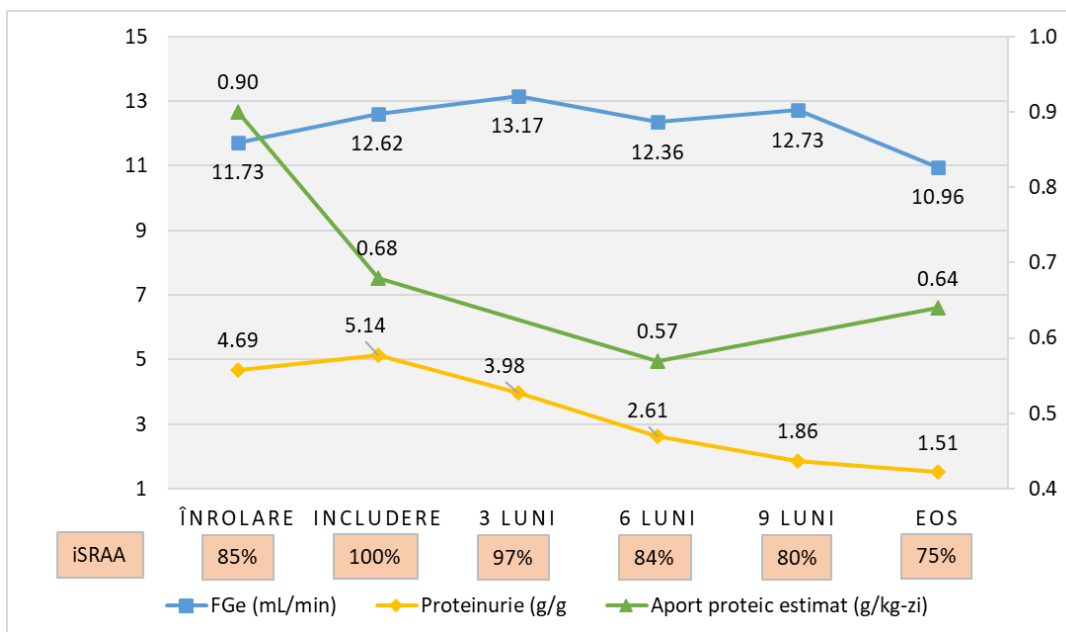
Pantele parametrilor relevanți au fost calculate prin regresie liniară, folosind valorile observate la momentele de studiu (Înrolare, Includere, la 3, 6, 9, 12 luni).

Corelațiile între parametri au fost efectuate folosind testul Kendall's tau.

Variabilele corelate cu proteinuria au fost transformate pentru a optimiza acuratețea datelor (prin scorul Z) și ulterior au fost introduse într-un model de regresie liniară.

Diferențele au fost considerate statistic semnificative la o valoare p de 0,05.

Acest studiu este unul dintre puținele care investighează efectele unei DHP+CA asociate tratamentului conservator nefroprotector, la pacienții cu DZ tip 2, BCR avansată și proteinurie nefrotică [37]. Au fost incluși pacienți cu DZ tip 2 și BCR avansată (mediana FGe 11,7 mL/min), cu proteinurie de domeniu nefrotic (mediana proteinuriei 4,8 g/g) (**Figură 2, Tabel I**). De remarcat este faptul că niciunul dintre studiile raportate nu a inclus pacienți cu proteinurie de domeniu nefrotic și foarte puține au inclus pacienți cu nivelul acesta redus de funcție renală.



Figură 2. - Variația parametrilor de eficacitate și aportul proteic estimat în diferite momente de studiu

Pe perioada studiului, a fost remarcată o scădere impresionantă a proteinuriei de la 5,2 la 1,6 g/g, cu 3,5 g/g (Figură 2).

Reducerea proteinuriei a fost direct corelată de nivelul proteinuriei inițiale. În alte studii care au evaluat efectul DHP+CA în boala cronică de rinichi asociată DZ (BRD), scăderea proteinuriei a variat de la 2,4 la 4,2 g/g și a fost de asemenea direct corelată cu nivelul inițial al proteinuriei: cu cât proteinuria era mai mare la inițierea în studiu, cu atât mai mare a fost reducerea pe perioada studiului [20,44]. În experiența noastră, nivelul reducerii proteinuriei a fost mai mare, probabil datorită faptului că proteinuria inițială a fost și ea mai mare decât în studiile raportate. Prin urmare, pacienții cu BRD și proteinurie mai mare ar beneficia cel mai mult de DHP.

Datele noastre arată o reducere continuă a proteinuriei. Prin urmare, nu am putut identifica un nivel prag la niciunul dintre momentele studiului, cum au descoperit *Chauveau et al.* [45]. Un nivel prag ar fi fost util ca predictor al răspunsului la intervenția nutrițională.

Tabel I- Variația parametrilor în timpul studiului

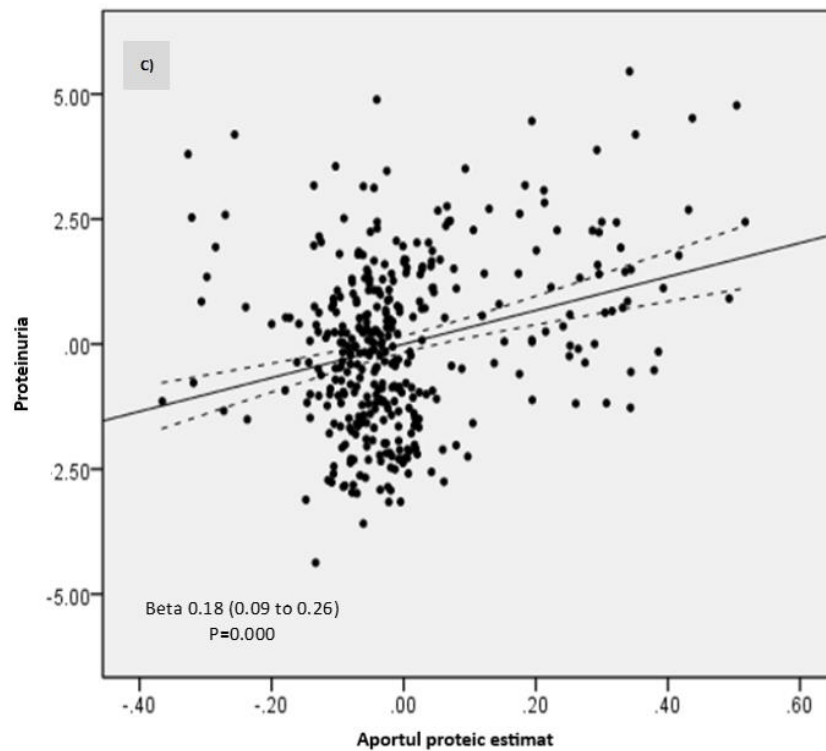
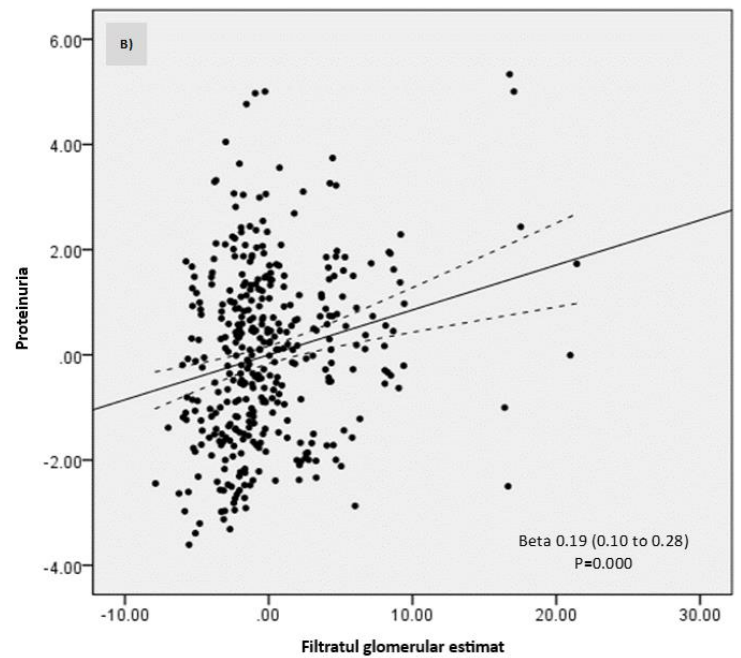
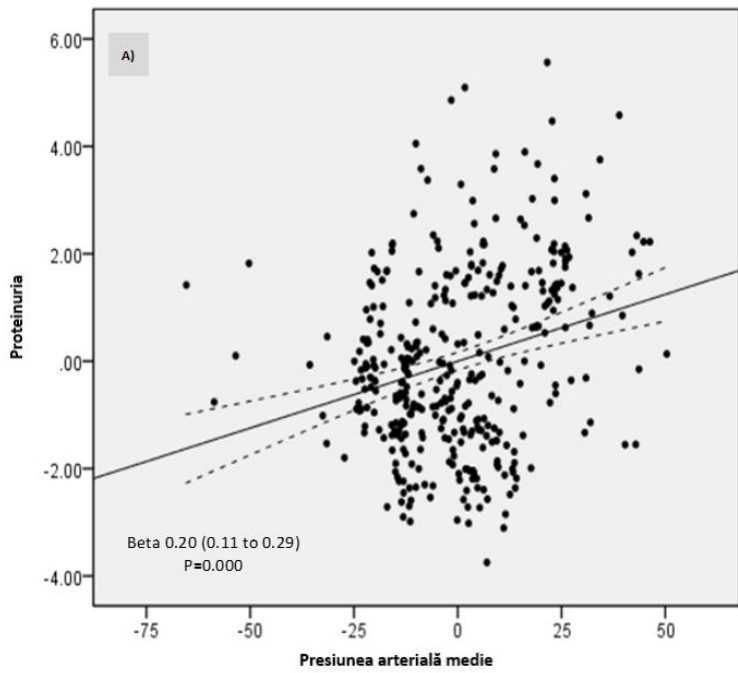
	Includere (n=92)	EOS (n=92)	Diferența EOS-Includere	Sig.
Parametri de eficacitate				
Proteinurie (g/g creatinină)	5,2 (5,0 la 5,2)	1,6 (1,5 la 1,7)	-3,5 (-3,7 la -3,7)	<0,0001
Panta proteinuriei (g/g pe lună)	-0,3 (-0,32 la -0,28)			
FGe (ml/min)	12,6 (11,7 la 13,1)	11 (10,3 la 11,5)	-1,5 (-1,7 la -1,2)	<0,0001
Panta FGe (mL/min pe lună)	-0,11 (-0,14 la -0,1)			
Presiune arterială medie (mmHg)	99 (90-109)	88 (85-88)	-11 (-17 la -7)	0,0002
Presiune arterială medie <97 mmHg (%)	47	84	6,0 (3,1 la 5,3)*	0,0001
Indice de masă corporală (kg/m ²)	27,1 (26,3 la 28,0)	26,0 (25,1 la 26,8)	-1,2 (-1,6 la -0,7)	0,004
Scor de evaluare globală subiectivă SGAA (%)	100	100	1 (1 la 1)*	1
Albumină serică (g/dL)	3,9 (3,9 la 4,0)	4,1 (4,1 la 4,2)	0,2 (0,1 la 0,3)	<0,0001
Proteina C-reactivă (mg/L)	14 (13 la 14)	9 (8 la 9)	-4,0 (-6,0 la -4,0)	<0,0001
Hemoglobină glicozilată (%)	8,1 (8,0 la 8,3)	8,1 (7,9 la 8,3)	-0,2 (-0,56 la -0,01)	0,04
Aderență la dietă				
Aport proteic estimat (g/kg/zi)	0,68 (0,67 la 0,69)	0,64 (0,63 la 0,63)	-0,03 (-0,05 la -0,01)	<0,0001
Panta aportului proteic estimat (g/kg-zi pe lună)	-0,03 (-0,05 la -0,01)			
Aderență la aportul proteic recomandat (%)	39	64	2,9 (1,6 la 3,6)*	<0,0001
Aportul energetic estimat (kcal/zi)	31,3 (30,3 la 32,3)	30,5 (29,5 la 31,8)	-0,3 (-1,7 la 0,7)	0,23
Aderența la aportul energetic(%)	63	65	1,1 (0,6 la 1,9)*	0,8
Tratament				
iSRAA (%)	100	75	0,01 (0,00 la 0,25)*	0,003
Furosemid (%)	62	87	4,1 (2,0 la 8,3)*	0,001
*Raportul cotelor; Datele sunt prezentate ca mediane cu intervale de încredere (Î 95%) și procente; EOS – sfârșitul studiului; FGe – filtrat glomerular estimat; iPTH – parathormon-intact; iSRAA– inhibitori de sistem renină-angiotensină-aldosteron				

Referitor la determinanții proteinuriei, presiunea arterială medie (PAM) mai mică a fost asociată cu o proteinurie mai mică, așa cum era de așteptat, chiar dacă variațiile PAM au fost mici la pacienții noștri, subliniind importanța controlului PA în prevenirea progresiei BRD și susținând ghidurile și recomandările actuale (**Figură 3**) [46]. Efectele benefice din acest studiu cu privire la intervenția nutrițională asupra controlului PA au fost discutate într-un articol publicat anterior [26].

Proteinuria a fost, de asemenea, direct dependentă de FGe și de aportul de proteine, sugerând că scăderea proteinuriei a fost determinată și de o reducere atât a FGe, cât și a aportului de proteine (**Figură 3**). Cu toate acestea, rata de scădere a FGe a fost doar 1,5 mL/min/an – apropiată de nivelul fiziologic de degradare a funcției rinichilor. Aceste aspecte pot fi explicate printr-o reducere a hiperfiltrării.

Astfel, DHP ar putea reduce hiperfiltrarea printr-o cale hemodinamică similară cu cea a iSRAA. Deoarece pacienții noștri au fost tratați cu iSRAA, dieta pare să acționeze sinergic cu terapia farmacologică în încetinirea progresiei BRD. Cu toate acestea, efectele iSRAA au fost dificil de diferențiat de cele ale DHP.

Panta de declin a FGe fost de 5 ori mai mică în faza de intervenție în comparație cu faza de evaluare înaintea înrolării. Într-un an, FGFe a scăzut cu doar 1,5 mL/min în timpul intervenției (**Figură 2**), aproape de declinul acceptat în populația generală (1 mL/min/an) și aproximativ de 3 ori mai mic decât cel așteptat la această categorie de bolnavi (4 mL/min pe an) [47,48]. Rata de declin a FGe a fost de -0,11 mL/min pe lună, o rată mai mică decât cea raportată de *Barsotti et al.* (-0,22 mL/min/lună) la pacienții cu BRD și similară cu cea raportată de *Chauveau et al.* (-0,15 mL/min/lună) [45,49]. În plus, niciunul dintre pacienții incluși în studiul nostru nu a avut nevoie de TSFR într-un interval de 12 luni. Astfel, DHP+CA ar putea reduce degradarea funcției rinichilor și ar putea amâna inițierea TSFR chiar și la pacienții cu BRD avansată și proteinurie de domeniu nefrotic.



Figură 3. - Relația dintre proteinurie și presiunea arterială medie (A), filtratul glomerular estimat (B) și aportul proteic estimat (C)

De remarcat este faptul că panta de declin a FGe a fost corelată cu nivelul inițial al FGe. Pacienții cu FGe inițial > 14,2 mL/min au avut cea mai lentă scădere a FGe pe perioada studiului (**Figură 4**). Pe de altă parte, chiar dacă pacienții cu FGe < 14 mL/min au beneficiat mai puțin în ceea ce privește reducerea progresiei BCR, niciun pacient nu a avut nevoie de TSFR, ceea ce sugerează că la acești pacienți DHP+CA a amânat inițierea TSFR prin ameliorarea tulburărilor metabolice ale BRD avansate. Prin urmare, mai multe beneficii asupra reducerii progresiei BCR ar fi atinse începând intervenția nutrițională la FGe > 14 mL/min, așa cum au observat și alți autori.

Cuartilele FGe la Includere	Media diferenței	Î 95%	ES		Sig.
29.1 - 10.65	0.35	0.25 0.45	0.04		0.00
14.24 - 10.65	0.29	0.20 0.38	0.03		0.00
11.73 - 10.65	0.24	0.15 0.33	0.03		0.00
29.1 - 11.73	0.11	0.01 0.21	0.04		0.02
29.1 - 14.24	0.06	-0.04 0.15	0.04		0.42
14.24 - 11.73	0.05	-0.04 0.14	0.03		0.40

Figură 4. - Pantele FGe în funcție de quartilele FGe la Includere

În acest studiu, parametrii nutriționali s-au îmbunătățit. IMC a scăzut fără nicio modificare în scorul SGA, albumina serică a crescut, iar controlul glicemiei a fost ameliorat. PCR a scăzut în raport cu creșterea albuminei serice datorită reducerii proteinuriei, chiar dacă pacienții nu au prezentat sindrom nefrotic. Scăderea IMC-ului a fost în concordanță cu alte studii și subliniată într-o meta-analiză [50]. În contextul BRD, reducerea IMC-ului pare benefică și nu un semn de malnutriție protein-energetică, deoarece a fost asociată cu un control mai bun al metabolismului glucidic, așa cum a fost remarcat și *Bellizzi et al* [25].

La Înrolare, mediana aportului proteic estimat a fost 0,89 g/kg/zi, mai mică decât mediana aportului de proteine estimat în populația generală din România, dar apropiată de limita superioară recomandată de KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), probabil datorită reducerii spontane a aportului de proteine observate la pacienții cu BCR avansată [51–53]. Prin urmare, efectele benefice observate în acest studiu susțin o reducere mai mare a aportului de proteine în BRD avansată, așa cum este recomandat de KDOQI (*The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) [54].

Aderența redusă la DHP, în special pe termen lung, a fost raportată frecvent și a dus la efecte benefice discutabile ale unei intervenții nutriționale, preponderent pentru pacienții cu BRD [23,52]. În cazul pacienților noștri, complianța la dietă a fost bună. În timpul intervenției, mediana aportului proteic estimat a fost de 0,63 g/kg/zi (mediana diferenței față de valoarea prescrisă fiind doar 0,03 g/kg/zi), iar aderența a fost observată la 62% din evaluări, în toate momentele studiului.

Deși doar 21% dintre pacienți au fost complet aderenți la DHP pe tot parcursul intervenției, mediana diferenței între cei aderenți și cei neaderenți a fost doar de 0,02 g/kg/zi, prea mică pentru a influența efectul dietei asupra reducerilor în proteinurie și a pantei de degradare a FGe. Prin urmare, adoptarea unei DHP pare mai importantă decât o deviere minoră de la aportul de proteine prescris.

O altă provocare este acceptarea redusă a unor astfel de intervenții nutriționale. Din cei 452 de pacienți evaluați în acest studiu, doar 24% au fost eligibili, au acceptat și au fost aderenți la dietă.

Intervenția nutrițională a furnizat aport energetic conform recomandărilor, astfel toți pacienții au avut status nutrițional bun pe tot parcursul intervenției. Aportul estimat de energie a fost de aproximativ 30 kcal/kg/zi la 64% dintre participanți în toate momentele studiului.

STUDIUL 2 – EFECTELE DIETEI HIPOPROTEICE LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU BOALĂ DE RINICHI DIABETICĂ AVANSATĂ

Obiectivul principal al acestui studiu este de a evalua eficacitatea și siguranța implementării DHP+CA la pacienții vârstnici (>65 de ani) cu BRD avansată.

Parametrii de eficacitate au fost considerați: reducerea proteinuriei și variația funcției renale în timpul intervenției la pacienții vârstnici (>65 de ani).

Proteinuria a fost măsurată din urina din 24h și exprimată ca g/g de creatinină urinară.

Funcția rinichilor a fost exprimată ca FGe folosind formula MDRD4 [55].

Parametrii secundari de eficacitate au inclus variația PA și apariția evenimentelor vasculare.

PA sistolică și diastolică (PAS, PAD) au fost măsurate la fiecare vizită, conform ghidurilor [56]. PAM a fost calculată conform formulei $PAM = PAD + 1/3(PAS - PAD)$. Hipertensiunea arterială a fost definită ca valori PA peste 140/90 mmHg sau PA controlată sub tratament antihipertensiv.

Medicul curant a ajustat tratamentul antihipertensiv, folosind iSRAA, blocante ale canalelor de calciu și beta-blocante, precum și diureticele de ansă (furosemid), având ca țintă o presiune arterială de 130/80 mmHg [56,57].

Evenimentele vasculare au inclus evenimente cardiovasculare majore (sindrom coronarian acut, revascularizare coronariană, insuficiență cardiacă congestivă decompensată sau evenimente vasculare periferice) sau evenimente cerebrovasculare (accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic sau ischemie cerebrală tranzitorie).

Parametrii de siguranță au fost reprezentați de aprecierea SGA, IMC, albumina serică și controlul metabolismului glucidic prin monitorizarea periodică a HbA1c.

Aderența pacientului la dietă a fost evaluată prin estimarea aportului de proteine folosind ureea urinară [58].

Aportul energetic a fost evaluat prin monitorizarea jurnalului alimentar timp de 3 zile/săptămână.

Aderența a fost definită drept variații mai mici de $\pm 10\%$ în aportul de proteine estimat și în aportul caloric estimat comparativ cu cele prescrise.

Datele obținute la Înrolare, Includere, la 3, 6, 9 luni și la EOS au fost incluse în analiza statistică.

Analiza statistică a fost efectuată folosind Analyse-it versiunea 6 (Analyse-it Software, Ltd., Leeds, UK) și IBM SPSS versiunea 25 (IBM, New York, USA).

Datele obținute de la pacienții vârstnici au fost comparate cu datele de la pacienții non-vârstnici.

Pantele proteinuriei și FGe în fazele studiului au fost calculate folosind regresia liniară.

Variabilele continue sunt prezentate ca mediane și intervale de încredere de 95% (Î 95%) ale mediane. Parametrii categoriali au fost exprimați ca procente.

Tipul de distribuție (parametrică sau non-parametrică) a fost evaluat prin testul Shapiro-Wilk.

Comparațiile au fost efectuate astfel:

- testul Wilcoxon-Mann-Whitney (pentru comparațiile între grupuri cu variabile non-parametrice)
- testul T pentru grupuri de date (pentru comparațiile între grupuri cu variabile cu distribuție normală)
- testul Chi-pătrat pentru grupuri de date categoriale
- testul T-student (pentru date-perechi cu variabile cu distribuție normală)
- testul Friedman (pentru date-perechi cu variabile non-parametrice)
- testul McNemar (pentru date-perechi categoriale)

Corelațiile univariate au fost efectuate folosind testul Kendall's-tau.

Interacțiunea dintre FGe și proteinurie în funcție de momentele studiului și de grupul de vârstă a fost descrisă folosind modelul ANOVA bidirecțional după transformarea logaritmică a variabilelor dependente.

Factorii asociați cu proteinuria și cu FGe au fost analizați în modele de regresie liniară multiplă (vârstnici versus non-vârstnici) după transformarea logaritmică a tuturor variabilelor incluse.

Regresia binară a fost folosită pentru a evalua factorii determinanți ai evenimentelor vasculare la Înrolare, Includere, la 3, 6, 9, 12 luni după optimizarea acurateței transformând cu scorul Z toate variabilele incluse.

Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

Am evaluat eficacitatea, fezabilitatea și siguranța DHP +CA la pacienții vârstnici cu BRD avansată. Acest studiu se numără printre puținele publicate care nu doar investighează efectele DHP în nefropatia diabetică avansată, dar și siguranța asupra pacienților vârstnici.

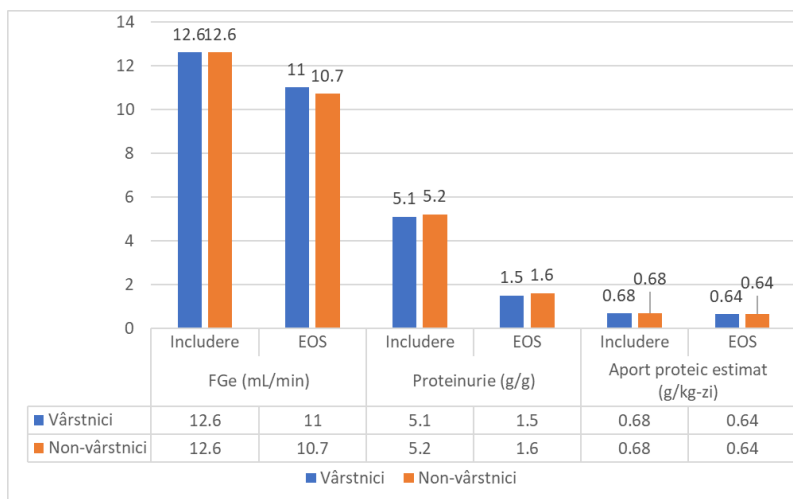
Raportăm o reducere importantă a proteinuriei cu 3,6 g/g creatininurie și o reducere remarcabilă de 5 ori a declinului degradării funcției rinichilor, cu o diferență de 1,5 mL/min în 15 luni de intervenție, similar cu declinul fiziologic al FGe. În acest studiu, aceste constatări au fost observate și la pacienții non-vârstnici (**Tabel II**).

Având în vedere că reducerea proteinuriei a fost observată la pacienții tratați cu iSRAA în cea mai mare parte a intervenției, DHP pare să aibă un efect aditiv asupra reducerii proteinuriei, așa cum s-a menționat anterior.

Proteinuria a fost direct corelată cu FGe, IMC și cu controlul glicemic (HbA1c).

Cu toate acestea, efectele DHP par să difere în funcție de categoria de vârstă. La vârstnici, HbA1c a fost asociată cu variația proteinuriei, sugerând că metabolismul glucidic a fost mai bine controlat la non-diabetici, în timp ce la pacienții mai tineri, proteinuria a fost asociată cu IMC, sugerând că greutatea a fost mai bine controlată la vârstnici.

FGe a scăzut similar în ambele categorii de pacienți, cu doar 1,5 mL/min într-un an (**Figură 5**). Aceasta este de aproximativ de două ori mai mică decât estimarea din cazurile de BRD cu proteinurie de domeniu nefrotic (3,9 mL/min-an) și aproape de estimarea din populația generală [200,201].



Figură 5 – Parametrii urmăriți în funcție de categoria de vârstă din timpul Intervenției. Toate diferențele sunt semnificativ statistic pentru toți parametrii afișați, dar nu sunt diferențe în funcție de categoria de vârstă

Tabel II - Parametrii în funcție de vârstă și de fazele studiului

	Includere			Sfârșitul studiului		
	Non-vârstnici (n=53)	Vârstnici (n=39)	p	Non-vârstnici (n=53)	Vârstnici (n=39)	p
Caracteristici demografice						
Vârsta (ani)	57 (53 la 58)	75 (72 la 80)	<0,0001			
Sex (bărbați, %)	68	64	0,70			
Parametri de eficacitate						
Proteinurie (g/g creatinină)	5,2 (5,0 la 5,3)	5,1 (4,8 la 5,3)	0,65	1,6 (1,3 la 1,8)	1,5 (1,0 la 1,8)	0,44
Panta proteinuriei (g/g - lună)	-0,05 (-0,37 la 0,17) ⁱ	0,00 (-0,40 la 0,17) ⁱ	0,52	-0,29 (-0,32 la -0,26) ⁱⁱ	-0,32 (-0,38 la -0,27) ⁱⁱ	0,20
FGe (mL/min)	12,6 (11,6 la 13,6)	12,6 (11,2 la 13,8)	0,38	11,0 (10,4 la 12,0)	10,7 (9,8 la 11,7)	0,20
Panta FGe (mL/min pe lună)	0,20 (0,14 la 0,49) ⁱ	0,22 (0,16 la 0,41) ⁱ	0,98	-0,12 (-0,25 la -0,08) ⁱⁱ	-0,10 (-0,15 la -0,08) ⁱⁱ	0,24
Parametri secundari						
PA-S (mmHg)	135 (105 la 140)	140 (120 la 160)	0,10	110 (105 la 130)	130 (115 la 145)	0,11
PA-D (mmHg)	85 (75 la 90)	75 (65 la 80)	0,008	65 (65 la 70)	60 (60 la 65)	0,04
PAM (mmHg)	99 (90 la 109)	99 (90 la 109)	0,80	88 (85 la 91)	86 (79 la 91)	0,96
Evenimente vasculare (%)*	0	0	-	22,6	15,4	0,39
Evenimente cardiovasculare (%)	0	0	-	13,2	2,6	0,07
Evenimente cerebrovasculare (%)	0	0	-	13,2	12,8	0,96
Parametri de siguranță						
IMC (kg/m ²)	27,3 (25,9 la 29)	27,1 (25,5 la 28,1)	0,58	26,5 (25,1 la 27,1)	25,7 (24,7 la 27,0)	0,49
SGA (A, %)	100	100	-	100	100	-
Albumină serică (g/dL)	4,0 (3,8 la 4,0)	3,9 (3,9 la 4,0)	0,71	4,1 (4,1 la 4,2)	4,2 (4,0 la 4,3)	0,14
PCR (mg/L)	14 (12 la 14)	14 (12 la 15)	0,49	9 (8 la 10)	8 (7 la 9)	0,31
HbA1c (%)	8,1 (8,0 la 8,4)	8,1 (8,0 la 8,3)	0,32	8,1 (7,8 la 8,4)	8,1 (7,8 la 8,3)	0,95
Aderența la intervenție						

Aport energetic (kcal/kg-zi)	31,3 (30,2 la 32,6)	31,2 (30,2 la 32,6)	0,69	30,0 (28,5 la 31,8)	31,3 (28,5 la 33,0)	0,46
Aport proteic estimat (g/kg-zi)	0,68 (0,65 la 0,70)	0,68 (0,65 la 0,69)	0,71	0,64 (0,63 la 0,66)	0,64 (0,63 la 0,67)	0,91
Tratament						
iSRAA (%)*	100	100	-	79,2	69,2	0,27
Furosemid (%)*	64,2	59	0,61	84,9	89,7	0,50
Datele sunt prezentate ca mediane și intervale de încredere (ÎÎ 95%) <i>ⁱ</i> Pante calculate în perioada de Înrolare <i>ⁱⁱ</i> Pante calculate în perioada de Intervenție FGe – filtrat glomerular estimat; HbA1c – hemoglobină glicozilată; IMC – indice de masă corporală; iSRAA – inhibitor de sistem renină-angiotensină-aldosteron; PA-D – presiune arterială diastolică; PAM – presiune arterială medie; PA-S – presiune arterială sistolică; PCR – proteina C-reactivă; SGA – Evaluare subiectivă globală						

Conform studiului, a existat o creștere semnificativă a FGe în timpul fazei de înrolare (1,1 mL/min) legată de inițierea DHP. Ulterior, s-a observat o creștere a FGe între lunile 6 și 9, probabil datorită ajustării terapiei antihipertensive, cu înlocuirea iSRAA cu furosemid.

Reducerea proteinuriei și a ratei de declin a FGe au fost invers asociate cu aportul proteic estimat, sugerând că DHP poate amâna TSFR.

Controlul PA a fost optimizat în timpul intervenției atât la seniori cât și la pacienții mai tineri. În această sub-analiză am remarcat o reducere semnificativă a PAM (-11 mmHg) cu un control în general mai bun al PA (mediana PA 130/60 mmHg) obținut prin monitorizarea atentă a pacienților. Respectarea dietei hiposodate a contribuit, de asemenea, la controlul PA.

În acest studiu a fost remarcată o asociere puternică între PAM necontrolată și incidența evenimentelor vasculare, similar datelor publicate anterior [59].

Evenimentele vasculare au apărut la 15% dintre pacienții vârstnici, fără diferențe semnificative în comparație cu pacienții non-vârstnici.

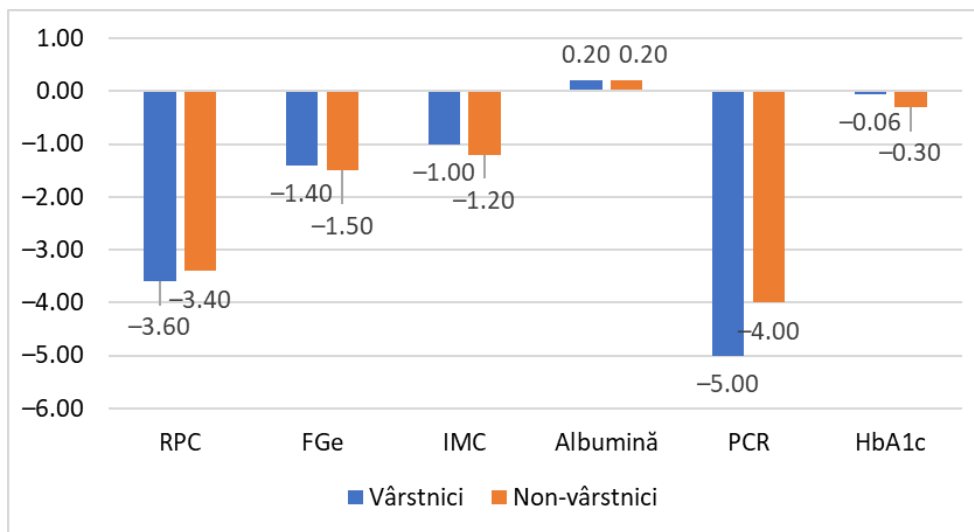
Într-un model de regresie binară, prezența evenimentelor vasculare a fost asociată cu boala de rinichi mai avansată și cu PAM necontrolată (**Tabel III**). Intervenția nutrițională nu a influențat incidența evenimentelor vasculare, susținând siguranța DHP în rândul pacienților vârstnici cu BRD. Cu toate acestea, în literatură au fost raportate rezultate contradictorii în unele studii care au constatat un risc crescut de mortalitate cardiovasculară la pacienții vârstnici cu restricție de proteine [60].

Tabel III - Factorii determinanți ai evenimentelor vasculare

	B±E.S.	Exp(B) (95% ÎI)	Sig.
Filtrat glomerular estimat	-5,28±1,48	0,01 (0,00 la 0,09)	0,00
Presiunea arterială medie	1,06±0,51	2,88 (1,07 la 7,74)	0,04
Indice de masă corporală	0,33±0,38	1,38 (0,66 la 2,90)	0,39
Hemoglobina glicozilată	0,67±0,43	1,96 (0,85 la 4,51)	0,11
Aport proteic estimat	-0,27±1,06	0,77 (0,10 la 5,96)	0,80
Aport caloric estimat	-0,54±0,36	0,59 (0,29 la 1,18)	0,13
Vârstnic (D/N)*	0,81±0,65	2,24 (0,63 la 7,94)	0,21
Constantă	-9,35±2,22	0,00	0,00

Regresie binară: Evenimente vasculare (Da/Nu)
 Variabilele continue au fost standardizate folosind scorul Z pentru optimizarea rezultatelor
 *Variabilă categorială (Da/Nu)
 Nagelkerke R² 0,46, p<0,0001; Test Hosmer și Lemeshow p=0,99;
 Modelul are 91% predicție corectă

Siguranța intervenției nutriționale este întotdeauna în dezbatere, în special în rândul persoanelor vârstnice. Rezultatele noastre arată că starea nutrițională s-a îmbunătățit pe parcursul studiului, cu o reducere semnificativă a IMC-ului, fără o modificarea scorului SGA, cu creșterea albuminei serice și scăderea inflamației (**Figură 6**), rezultate susținute de alte studii publicate [11]. Scăderea IMC-ului a fost consecutivă îmbunătățirii stilului de viață.



Figură 6 - Diferențele (Sfârșitul studiului – Includere) din timpul Intervenției

Toate diferențele sunt semnificativ statistic pentru toți parametrii afișați, dar nu sunt diferențe în funcție de categoria de vârstă,

Aportul caloric estimat a fost similar cu cel prescris pe toată perioada studiului la ambele categorii de pacienți.

Metabolismul glucidic a rămas stabil pe durata studiului atât în rândul persoanelor în vârstă, cât și în rândul celor non-vârstnici.

În prezent, necesarul estimat de aport proteic este de 0,66 g/kg pe zi, cu o recomandare de 0,8 g/kg pe zi pentru toți adulții peste 18 ani, inclusiv adulții vârstnici [61]. Mai mult, seniorii prezintă o reducere progresivă a ratei metabolice bazale, asociată cu o reducere spontană a greutatei (inclusiv a masei musculare) [62]. Un alt aspect important este că persoanele vârstnice comparativ cu cele non-vârstnice prezintă rezistență anabolică, necesitând concentrații mai mari de aminoacizi.

Principala provocare a utilizării DHP este la pacienții cu DZ, deja cu restricție de carbohidrați, în special în rândul vârstnicilor, mai puțin predispuși să-și schimbe obiceiurile alimentare și, uneori, cu mai puțin sprijin din partea familiei. Cu toate acestea, o evaluare strictă a alimentației și a stării nutriționale poate îmbunătăți motivația și respectarea intervenției dietetice [63].

Cu toate că numărul de participanți a fost mic (doar 24% dintre pacienții evaluați au îndeplinit criteriile de selecție și au fost de acord cu intervenția), pacienții care au intrat în studiu au rămas fideli DHP, chiar cu o îmbunătățire a compliancei cu 39% pe parcursul studiului. Aceste rezultate au fost legate de consilierea nutrițională și clinică.

Niciun pacient din grupul de pacienți cu vârstă înaintată nu a avut nevoie de TSFR și niciun pacient nu a decedat.

Prin urmare, DHP par să fie sigure inclusiv în rândul pacienților vârstnici cu BRD avansată.

Cu toate acestea, unele studii sugerează că, în pofida siguranței nutriționale a DHP, există o asociere între apariția malnutriției, vârsta pacienților și prezența mai multor comorbidități [64,65]. Un alt studiu a raportat că în cazul pacienților cu BCR stadiile G4-G5, degradarea stării nutriționale este un predictor mai important al evenimentelor renale decât aportul crescut de proteine, subliniind importanța monitorizării stării nutriționale la pacienții cu BCR [66]. Aceste date, precum și rezultatele studiului curent, subliniază importanța selecției atente a pacienților și a monitorizării strânse ca fiind esențiale pentru siguranța implementării DHP.

STUDIUL 3 – PERSPECTIVE DE VIITOR ASUPRA UTILIZĂRII PLATFORMELOR DIGITALE LA PACIENȚII CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI – PROPUNEDERE DE PROTOCOL DE STUDIU

Platformele digitale pot aduce beneficii prin educarea pacienților cu privire la patologia lor, prin oferirea unor recomandări personalizate, prin automonitorizare și prin urmărirea în timp real a progresului, atât de către pacient, cât și de echipa medicală [29]. Pe de altă parte, aceste beneficii pot fi întâlnite doar la pacienții care sunt familiarizați cu platformele digitale. Acest lucru depinde și de nivelul educațional al pacienților. În plus, acuratețea datelor depinde de datele introduse în platformă de către pacient. Mai mult decât atât, aplicabilitatea este redusă pentru pacienții care nu utilizează tehnologia [29].

Conform datelor din literatură, studiile care au urmărit efectul platformelor digitale au avut rezultate pozitive cu privire la îmbunătățirea calității vieții pacienților, ameliorarea fatigabilității prin programele de monitorizare a activității fizice și reducerea episoadelor de depresie, prin folosirea programelor care vizează sănătatea mintală [30]. În plus, utilizarea aplicațiilor digitale a fost asociată cu creșterea autonomiei, asigurarea unui suport social, dar și reducerea duratei de spitalizare, îmbunătățind astfel calitatea vieții pacienților cu boli cronice, inclusiv BCR și DZ [31]

Acest studiu are ca obiectiv evaluarea eficienței utilizării unei platforme digitale interactive de monitorizare și consiliere dietetică asupra complianței bolnavilor la dieta hipoproteică suplimentată cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali, precum și asupra evoluției clinic-biologice a bolnavilor.

Studiul va fi unicentric, prospectiv, intervențional, randomizat controlat.

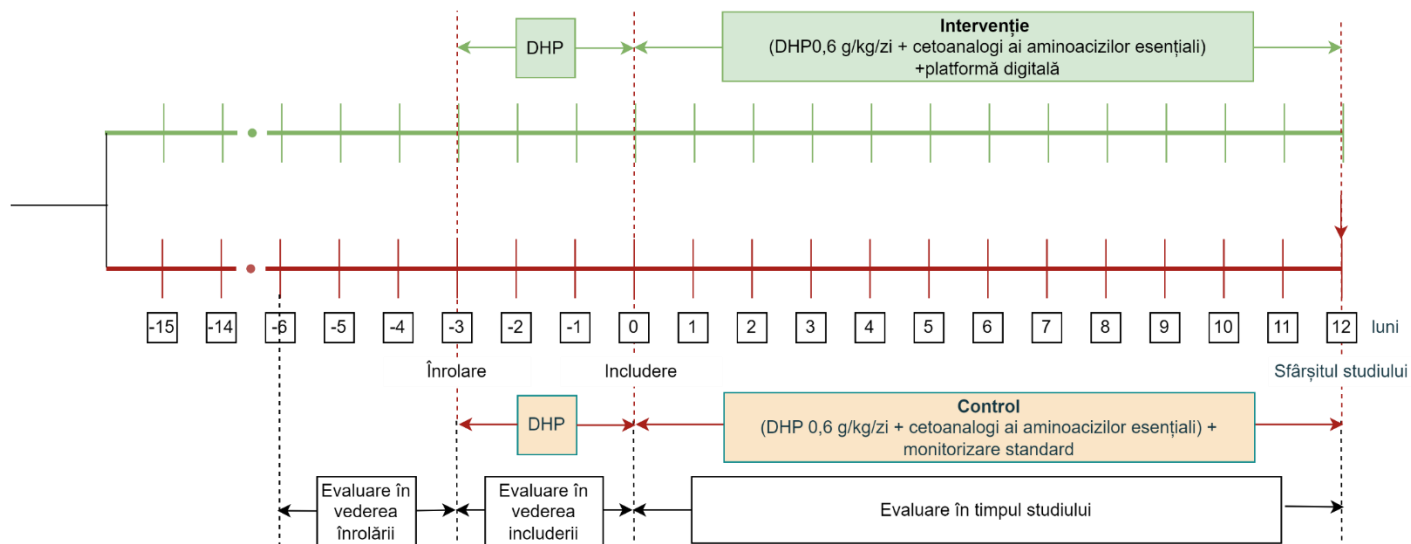
În studiu va fi folosită o platformă digitală, creată special pentru acest studiu, cu interfață prietenoasă pentru pacient, care poate monitoriza jurnalul alimentar al pacientului.

Prima etapă reprezentată de faza de înrolare, va avea o durată de 3 luni. Pacienții eligibili vor primi indicația de adoptare a DHP (0,6 g/kg-zi), de origine predominant vegetariană, suplimentată cu CA. În plus, în această etapă, pacienții vor fi randomizați 1:1, astfel: un grup cu monitorizare standard și prin intermediul aplicației, respectiv un grup control cu monitorizare

standard – consiliere nutrițională, utilizarea jurnalului alimentar pe 3 zile, estimarea aportului proteic folosind ureea urinară [58]) (Figura 7).

Pacienții aderenți la DHP vor fi eligibili pentru continuarea studiului.

În total, studiul va avea o durată de 15 luni.



Figură 6 – Diagrama studiului

Intervenția nutrițională constă în utilizarea unei diete hipoproteice (0.6 g/kg/zi) suplimentată cu cetoanalogi (1 capsulă de Ketosteril la 10 kg masă corporală ideală uscată), predominant vegetariană cu un aport caloric de 25-30 kcal/kg-zi, corespunzător vârstei, sexului, nivelului de activitate fizică și a statusului nutrițional la momentul examinării. alături de un tratament general considerat nefroprotector [40]. Bolnavii vor fi împărțiți în două loturi – un lot cu intervenție nutrițională și monitorizare tradițională și un lot cu intervenție nutrițională și monitorizare digitală.

Parametrii primari de eficiență sunt considerați:

- Creșterea complianței la DHP cu minim 20%
- Reducerea declinului funcției rinichilor

Funcția rinichilor va fi exprimată ca FGe folosind formula CKD-EPI [67]

Compliance la DHP este definită drept aport proteic estimat de +/- 20% față de cel prescris. Estimarea aportului proteic va fi calculată folosind ureea urinară [58] și prin monitorizarea jurnalului alimentar pe 3 zile, iar în cazul pacienților care primesc intervenția, prin intermediul platformei digitale.

Digitalizarea în îngrijirea nutrițională a pacienților cu afecțiuni renale poate avea un rol important în creșterea aderenței.

Pe de altă parte, utilizarea platformelor digitale poate fi folosită doar în cazul pacienților care utilizează în mod curent aplicații digitale și depinde de nivelul de educație medicală și de nivelul de înțelegere. De asemenea, statusul socio-economic impactează abilitatea de a folosi platforma digitală. Prin urmare, această soluție este „nișată” pentru o categorie favorizată de pacienți. Prin urmare, monitorizarea curentă (consiliere nutrițională prin intermediul unui cadru medical) nu trebuie neglijată, iar abordarea „hibridă” poate aduce beneficii pentru mai multe categorii de pacienți.

Puținele studii care au urmărit rolul platformelor digitale, au observat o creștere în autonomie, starea generală prin reducerea fatigabilității și a episoadelor depresive, dar referitor la datele cu privire efectul direct de a reduce progresia BCR și a amâna TSFR, datele actuale sunt insuficiente pentru a avea o concluzie reală. În plus, aplicațiile digitale pot ameliora riscul cardiovascular printr-un control mai bun al valorilor PA prin automonitorizarea aportului de sare [68], dar și pentru optimizarea greutății prin monitorizarea aportului caloric [69].

Platformele digitale permit personalizarea tratamentului pentru pacienții cu BCR. Prin analiza datelor colectate de la pacienți, echipa medicală poate individualiza tratamentul bolnavilor, prin ajustarea medicației, prin recomandări dietetice personalizate și prin implementarea unor strategii de gestionare a simptomelor.

Considerăm că îngrijirea nutrițională susținută de tehnologia mobilă și digitală ar trebui să fie accesibilă și livrată tuturor persoanelor cu afecțiuni renale. Prin urmare, este necesară dezvoltarea unor aplicații care să fie validate pentru această categorie de pacienți.

În plus, platformele digitale în monitorizarea intervențiilor nutriționale ar trebui să fie adaptate în funcție de caracteristicile culturale.

O altă caracteristică utilă la o astfel de aplicație, este că monitorizarea alimentației sau a tratamentului trebuie facilitată prin crearea unui program ușor de accesat, indiferent de

caracteristicile sociale ale pacientului. În acest sens, aplicațiile mobile pot avea rezultate mai bune comparativ cu alte forme de monitorizare digitală.

În plus, accesibilitatea, cel puțin parțial, ar trebui să fie independent de funcționarea serviciilor de internet. Astfel, optimizarea platformelor digitale ar putea oferi informații reale cu privire la starea clinică a pacienților și cu privire la planul alimentar al acestora.

Mai mult decât atât, asigurarea comunicării în grupuri cu caracteristici similare, ar putea crește adresabilitatea și aderența la planurile nutriționale și la utilizarea aplicațiilor. Acest tip de suport social poate reduce sentimentul de izolare și poate oferi un spațiu sigur pentru a discuta despre experiențele personale [70].

Utilizarea acestor mijloace de monitorizare pare să aibă un impact favorabil și din punct de vedere economic, astfel că implementarea unei platforme digitale validată ar putea crește nivelul de educație medicală al populației și astfel, ar putea îmbunătăți prevenția, sau după caz, diagnosticul anumitor afecțiuni [71].

Platformele digitale ar putea avea un impact extraordinar în depistarea precoce a BCR, în special prin utilizarea inteligenței artificiale și a algoritmilor de învățare automată [72].

Studiul propus ar fi cu cel mai mare număr de participanți care vizează exclusiv complianța pacienților cu BCR în predializă la DHP. De asemenea, platforma utilizată include o bază de date de alimente coerente din punct de vedere cultural. Considerăm că datele obținute dintr-un astfel de studiu randomizat ar putea oferi o nouă perspectivă asupra aderenței la intervențiile nutriționale prescrise, având în vedere că la momentul actual, complianța pacienților la DHP este de aproximativ 20%, în pofida consilierii nutriționale.

CONCLUZII GENERALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Principala contribuție a lucrării doctorale este includerea pacienților cu diabet zaharat și boală cronică de rinichi cu proteinurii de domeniu nefrotic, în general excluși din alte studii clinice prospective care au avut ca subiect de analizat efectele dietelor hipoproteice.

Intervenția nutrițională a fost urmată de reducerea importantă a proteinuriei, cu o scădere spectaculoasă de 3,5 g/g într-un an. Acest lucru a fost asociat cu aderența la dieta hipoproteică suplimentată cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali și cu un control mai bun al presiunii arteriale, probabil printr-un efect hemodinamic aditiv la tratamentul nefroprotector conservator.

În plus, comparativ cu datele obținute înaintea includerii în studiu, în timpul intervenției, pacienții au avut o rată de declin a funcției rinichilor de 2 ori mai mică, cu scăderea funcției rinichilor cu 1,5 mL/min la un an de la inițierea intervenției, similară cu declinul fiziologic (1 mL/min-an) și semnificativ redusă comparativ cu nivelul mediu de degradare a funcției rinichilor la pacienții cu nefropatie diabetică. Mai mult decât atât, în lucrarea doctorală a fost analizat pragul de la care pacienții ar putea beneficia de reducerea ratei de progresie a bolii cronice de rinichi, acesta fiind de 14 ml/min. Nivel mai mic al filtratului glomerular nu a fost asociat cu reducerea pantei de declin a funcției rinichilor. Pe de altă parte, o particularitate a studiului este că în decurs de un an, niciun bolnav aflat în predializă, nu a necesitat inițierea tratamentului substitutiv al funcției rinichilor. Acest lucru sugerează importanța controlului complicațiilor bolii cronice de rinichi, optimat și prin utilizarea intervenției nutriționale.

De asemenea, a fost evidențiată optimizarea valorilor presiunii arteriale. Așadar dieta hipoproteică poate avea un rol aditiv la tratamentul conservator nefroprotector asociat.

În plus, a fost observată și ameliorarea stării nutriționale prin reducerea indicelui de masă corporală. Acest lucru nu a fost asociat cu apariția malnutriției, întrucât toți pacienții au avut status nutrițional adecvat pe tot parcursul studiului. În plus, nivelul albuminei serice a crescut, indice corelat cu statusul nutrițional.

Un alt aspect important discutat în lucrarea doctorală, este reprezentat de includerea pacienților vârstnici. Contradictoriu cu unele date din literatură, vârstnicii cu nefropatie diabetică avansată par să beneficieze la fel ca pacienții non-vârstnici, de intervenția nutrițională. Astfel că, între grupurile de vârstă nu au existat diferențe semnificativ statistic între parametri urmăriți. Reducerea proteinuriei, reducerea pantei de declin a funcției rinichilor și controlul metabolismelor intermediare a fost similară între cele două categorii de pacienți. Mai mult decât atât, conform analizei statistice, comparativ cu pacienții mai tineri, la vârstnici, aderența la dieta hipoproteică a fost asociată independent cu reducerea declinului funcției rinichilor.

În ceea ce privește riscul de evenimente vasculare și riscul de malnutriție protein-calorică la pacienții vârstnici care adoptă dietă restrictivă în proteine, conform datelor din lucrarea doctorală, nu a existat o asocieră a evenimentelor vasculare cu aderența la dieta recomandată. În schimb, prezența evenimentelor vasculare a fost asociată cu nivelul mai mic al filtratului glomerular și cu valori ale presiunii arteriale necontrolate.

Referitor la siguranța pacienților vârstnici, parametri de apreciere ai statusului nutrițional au fost ameliorați, cu rezultate similare față de pacienții non-vârstnici. În plus, niciun pacient nu a decedat.

Un aspect foarte important de discutat este adresabilitatea pacienților la un astfel de plan nutrițional. Astfel, dintre pacienții considerați eligibili, doar 50% au fost acord cu intervenția nutrițională. Pe de altă parte, pacienții care au acceptat să facă parte din studiu, au fost aderenți în proporție de 64%. În plus, diferența dintre pacienții considerați aderenți și cei considerați non-aderenți (-0.03 g/kg/zi) nu are valoare clinică. Mai mult decât atât, inclusiv pacienții care au fost considerați non-aderenți au beneficiat de reducerea proteinuriei și a pantei de declin a funcției rinichilor.

Prin urmare, este nevoie de implementarea unui program digital de consiliere nutrițională care să reprezinte un mijloc de instruire atât din punct de vedere educațional pentru pacient, dar care să și ofere date în timp real cu privire la parametri de interes în boala cronică de rinichi avansată.

În acest sens, am propus un protocol de studiu în vederea implementării unei platforme digitale cu rol în consiliere nutrițională. Conform datelor din literatură, pacienții au o adresabilitate

crescută în utilizarea informației digitale, datorită observării rezultatelor pozitive. Astfel, prin creșterea autonomiei, prin controlul mai bun al presiunii arteriale și al greutateii, poate fi ameliorată calitatea vieții și aderența pe termen lung la modificările care privesc stilul de viață.

Așadar, lucrarea doctorală aduce un plus de cunoaștere în ceea ce privește rolul dietelor hipoproteice la pacienții cu diabet zaharat și boală cronică de rinichi avansată. Rezultatele obținute au un impact extraordinar asupra reducerii proteinuriei, stabilitatea funcției rinichilor, controlului metabolismelor intermediare, și prin urmare, asupra amânării tratamentului substitutiv al funcției rinichilor la pacienții adulți, cu nefropatie diabetică, indiferent de categoria de vârstă. În plus, lucrarea doctorală oferă o potențială metodă de creștere a aderenței pacienților la intervenția nutrițională, prin implementarea unei platforme digitale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Boerstra BA, Boenink R, Astley ME, Bonthuis M, Abd ElHafeez S, Arribas Monzón F, et al. The ERA Registry Annual Report 2021: a summary. *Clinical Kidney Journal*. 2024 Feb 1;17 [2]:sfad281.
2. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan 1;27 [suppl_1]:s79–83.
3. Lin J, Fung TT, Hu FB, Curhan GC. Association of Dietary Patterns With Albuminuria and Kidney Function Decline in Older White Women: A Subgroup Analysis From the Nurses' Health Study. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:245–54.
4. Kramer H. Kidney Disease and the Westernization and Industrialization of Food. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:111–21.
5. Haring B, Selvin E, He X, Coresh J, Steffen LM, Folsom AR, et al. Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension Dietary Pattern and Risk of Abdominal Aortic Aneurysm: Results From the ARIC Study. *J Am Hear Assoc*. 2018;7:009340.
6. Soltani S, Arablou T, Jayedi A, Salehi-Abargouei A. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet in relation to all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J*. 2020;19:37.
7. Li Q, Wen F, Wang Y, Li S, Lin S, Qi C, et al. Diabetic Kidney Disease Benefits from Intensive Low-Protein Diet: Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2021;12:21–36.
8. Tuttle KR, Milton JE, Packard DP, Shuler LA, Short RA. Dietary Amino Acids and Blood Pressure: A Cohort Study of Patients With Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:803–9.
9. Ausman LM, Oliver LM, Goldin BR, Woods MN, Gorbach SL, Dwyer JT. Estimated Net Acid Excretion Inversely Correlates with Urine pH in Vegans, Lacto-Ovo Vegetarians, and Omnivores. *J Ren Nutr*. 2008;18:456–65.
10. Soroka N, Silverberg DS, Gremland M, Birk Y, Blum M, Peer G, et al. Comparison of a Vegetable-Based (Soya) and an Animal-Based Low-Protein Diet in Predialysis Chronic Renal Failure Patients. *Nephron*. 1998;79:173–80.
11. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul;27 [7]:2164–76.

12. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, et al. Understanding Sources of Dietary Phosphorus in the Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:519–30.
13. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18:254–62.
14. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The Effects of Dietary Protein Re-striction and Blood-Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease. *N Engl J Med*. 1994;330:877–84.
15. Rosman JohanB, Ter Wee PietM, Meijer Truus S, Piers-Becht PhM, Sluiter WimJ, Donker ABJM. PROSPECTIVE RANDOMISED TRIAL OF EARLY DIETARY PROTEIN RESTRICTION IN CHRONIC RENAL FAILURE. *The Lancet*. 1984 Dec;324 [8415]:1291–6.
16. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med*. 1989 Dec 28;321 [26]:1773–7.
17. Prakash S, Pande DP, Sharma S, Sharma D, Bal CS, Kulkarni H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J Ren Nutr*. 2004 Apr;14 [2]:89–96.
18. Mircescu G, Gârneață L, Stancu SH, Căpușă C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2007 May;17 [3]:179–88.
19. Iorio B, Micco L, Torraca S, Sirico ML, Russo L, Pota A, et al. Acute Effects of Very-Low-Protein Diet on FGF23 Levels: A Randomized Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:581–7.
20. Barsotti G, Cupisti A, Barsotti M, Sposini S, Palmieri D, Meola M, et al. Dietary treatment of diabetic nephropathy with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 8:49–52.
21. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2002;62:220–8.
22. Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S, Rossi V, Suraci C, Tozzo C, et al. Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr*. 2004 Oct;14 [4]:208–13.
23. Koya D, Haneda M, Inomata S, Suzuki Y, Suzuki D, Makino H, et al. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52 [10]:2037–45.
24. Chang JH, Kim DK, Park JT, Kang EW, Yoo TH, Kim BS, et al. Influence of ketoanalog supplementation on the progression in chronic kidney disease patients who had training on low-protein diet. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Dec;14 [8]:750–7.

25. Bellizzi V, Calella P, Hernández JN, González VF, Lira SM, Torraca S, et al. Safety and effectiveness of low-protein diet supplemented with ketoacids in diabetic patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018 May 9;19 [1]:110.
26. Mihalache A, Garneata L, Mocanu CA, Simionescu TP, Mircescu G. Low-salt low-protein diet and blood pressure control in patients with advanced diabetic kidney disease and heavy proteinuria. *Int Urol Nephrol*. 2021 Jun 1;53 [6]:1197–207.
27. Fois A, Chatrenet A, Cataldo E, Lippi F, Kaniassi A, Vigreux J, et al. Moderate Protein Restriction in Advanced CKD: A Feasible Option in An Elderly, High-Comorbidity Population. A Stepwise Multiple-Choice System Approach. *Nutrients*. 2019;11:36.
28. Piccoli GB, Ferraresi M, Deagostini MC, Vigotti FN, Consiglio V, Scognamiglio S, et al. Vegetarian low-protein diets supplemented with keto analogues: a niche for the few or an option for many? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep;28 [9]:2295–305.
29. Giebel GD, Speckemeier C, Abels C, Plescher F, Borchers K, Wasem J, et al. Problems and Barriers Related to the Use of Digital Health Applications: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2023 May 12;25:e43808.
30. M J, Ji S, Jg Y, Me R, S E, Sm D, et al. Effects of Technology Assisted Stepped Collaborative Care Intervention to Improve Symptoms in Patients Undergoing Hemodialysis: The TACCare Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Aug 22];183 [8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37338898/>
31. Lear SA, Norena M, Banner D, Whitehurst DGT, Gill S, Burns J, et al. Assessment of an Interactive Digital Health-Based Self-management Program to Reduce Hospitalizations Among Patients With Multiple Chronic Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4 [12]:e2140591.
32. Teong LF, Khor BH, Ng HM, Sahathevan S, Purba KR, Narayanan SS, et al. Effectiveness of a Nutritional Mobile Application for Management of Hyperphosphatemia in Patients on Hemodialysis: A Multicenter Open-Label Randomized Clinical Trial. *Journal of Personalized Medicine*. 2022 Jun;12 [6]:961.
33. Pinto LCS, Andrade MC, Chaves RO, Lopes LLB, Maués KG, Monteiro AM, et al. Development and Validation of an Application for Follow-up of Patients Undergoing Dialysis: NefroPortátil. *J Ren Nutr*. 2020 Jul;30 [4]:e51–7.
34. Williams A, Manias E, Walker R, Gorelik A. A multifactorial intervention to improve blood pressure control in co-existing diabetes and kidney disease: a feasibility randomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2012 Nov;68 [11]:2515–25.
35. Tsai YC, Hsiao PN, Kuo MC, Wang SL, Chen TH, Kung LF, et al. Mobile Health, Disease Knowledge, and Self-Care Behavior in Chronic Kidney Disease: A Prospective Cohort Study. *J Pers Med*. 2021 Aug 27;11 [9]:845.

36. Gârneata L, Badea CA, Mircescu G. Low-Protein Diets Could Be Effective and Safe in Elderly Patients with Advanced Diabetic Kidney Disease. *Nutrients*. 2024 Jul 11;16:2230.
37. Garneata L, Mocanu CA, Simionescu TP, Mocanu AE, Dragomir DR, Mircescu G. Low Protein Diet Reduces Proteinuria and Decline in Glomerular Filtration Rate in Advanced, Heavy Proteinuric Diabetic Kidney Disease. *Nutrients*. 2024 May 29;16 [11]:1687.
38. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney International*. 2014 Jan 1;85 [1]:49–61.
39. Duerksen DR, Laporte M, Jeejeebhoy K. Evaluation of Nutrition Status Using the Subjective Global Assessment: Malnutrition, Cachexia, and Sarcopenia. *Nutr Clin Pract*. 2021 Oct;36 [5]:942–56.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105 [4S]:S117–314.
41. Group KDIGO CKDW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3:1.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD. *Kidney Int*. 2009;Suppl. (113):S1-130.
43. Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s. *Kidney Int*. 2012;82 [9]:952–60.
44. Heyman SN, Raz I, Dwyer JP, Weinberg Sibony R, Lewis JB, Abassi Z. Diabetic Proteinuria Revisited: Updated Physiologic Perspectives. *Cells*. 2022;11:2917.
45. Chauveau P, Combe C, Rigalleau V, Vendrely B, Aparicio M. Restricted Protein Diet Is Associated With Decrease in Proteinuria: Consequences on the Progression of Renal Failure. *J Ren Nutr*. 2007;17:250–7.
46. Chen JDN. Scope of the Problem [Internet]. *Diabetes, Disease K*, Lerma EV, Batuman V, editors. New York, NY, USA: Springer; 2014. 9–14 p. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0793-9_2.
47. Nojima J, Meguro S, Ohkawa N, Furukoshi M, Kawai T, Itoh H. One-year eGFR decline rate is a good predictor of prognosis of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93:746–54.
48. Hoshino J, Tsunoda R, Nagai K, Kai H, Saito C, Ito Y, et al. Comparison of annual eGFR decline among primary kidney diseases in patients with CKD G3b-5: Results from a REACH-J CKD cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25:902–10.

49. Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F, Bolasco P, Brunori G, Cancarini G, et al. Low-protein diets for chronic kidney disease patients: The Italian experience. *BMC Nephrol.* 2016;17:77.
50. Bellizzi V, Garofalo C, Ferrara C, Calella P. Ketoanalogue Supplementation in Patients with Non-Dialysis Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Jan;14 [3]:441.
51. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *JASN.* 1995;6:1386–91.
52. Moore LW, Byham-Gray LD, Parrott JS, Rigassio-Radler D, Mandayam S, Jones SL, et al. The mean dietary protein intake at different stages of chronic kidney disease is higher than current guidelines. *Kidney Int.* 2013;83:724–32.
53. Istudor N, Ion RA, Sponte M, Petrescu IE. Food Security in Romania—A Modern Approach for Developing Sustainable Agriculture. *Sustainability.* 2014;6:8796–807.
54. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases.* 2020 Sep 1;76 [3]:S1–107.
55. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *JASN.* 2005;16:763–73.
56. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023 Dec 1;41 [12]:1874–2071.
57. Lipman ML, Schiffrin EL. What is the ideal blood pressure goal for patients with diabetes mellitus and nephropathy? *Curr Cardiol Rep.* 2012;14 [6]:651–9.
58. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1985;27:58–65.
59. Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Hypertension and blood pressure among meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans in EPIC–Oxford. *Public Health Nutr.* 2002;5:645–54.
60. Yamaoka T, Araki A, Tamura Y. Association between Low Protein Intake and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2020;12 [6].
61. D’Alessandro C, Giannese D, Avino M, Cupisti A. Energy Requirement for Elderly CKD Patients. *Nutrients.* 2021;13 [3396].
62. Baum JI, Kim IY, Wolfe RR. Protein Consumption and the Elderly: What Is the Optimal Level of Intake? *Nutrients.* 2016;8 [6].

63. Pereira RA, S AM, Andrade LS. Effect of a Nutritional Behavioral Intervention on Intuitive Eating in Overweight Women With Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*. 2023;33 [2]:289–97.
64. Windahl K. Nutritional Status, Body Composition and Diet in Older Adults with Chronic Kidney Disease. Karolinska Institutet. 2022;
65. Windahl K, Chesnaye NC, Irving GF. The safety of a low protein diet in older adults with advanced chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* Published online. 2024 Mar 27;
66. Stremke ER, Biruete A, Gallant KMH. Dietary protein intake and bone across stages of chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2020 Jun;18 [3]:247–53.
67. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150 [9]:604–12.
68. Remote Dietary Counseling Using Smartphone Applications in Patients With Stages 1-3a Chronic Kidney Disease: A Mixed Methods Feasibility Study - PubMed [Internet]. [cited 2024 Aug 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31078403/>
69. Lee Y, Lee NY, Lim HJ, Sung S. Weight Reduction Interventions Using Digital Health for Employees with Obesity: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Oct 13;15:3121–31.
70. Moorthi RN, Latham-Mintus K. Social isolation in chronic kidney disease and the role of mobility limitation. *Clin Kidney J*. 2019 Jan 14;12 [4]:602–10.
71. Kolasa K, Kozinski G. How to Value Digital Health Interventions? A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 23;17 [6]:2119.
72. Tangri N, Ferguson TW, Bamforth RJ, Leon SJ, Arnott C, Mahaffey KW, et al. Machine learning for prediction of chronic kidney disease progression: Validation of the Klinrisk model in the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Aug;26 [8]:3371–80.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole

1. Garneata L, **Mocanu CA**, Mircescu G. Low-Protein Diets Could Be Effective and Safe in Elderly Patients with Advanced Diabetic Kidney Disease. *Nutrients*. 2024 Jul 11;16(14):2230. doi: 10.3390/nu16142230. PMID: 39064671; PMCID: PMC11279678. **(Capitolul 7, pag. 41-47; Capitolul 9, pag 80-100, Referință bibliografică 174)**
2. Garneata L, **Mocanu CA**, Simionescu TP, Mocanu AE, Dragomir DR, Mircescu G. Low Protein Diet Reduces Proteinuria and Decline in Glomerular Filtration Rate in Advanced, Heavy Proteinuric Diabetic Kidney Disease. *Nutrients*. 2024 May 29;16(11):1687. doi: 10.3390/nu16111687. PMID: 38892620; PMCID: PMC11174584. **(Capitolele 7 și 8, pag. 41-66, 72-79, Referință bibliografică 173)**
3. **Mocanu CA**, Cuiban E, Paul R, Radulescu D, Garneata L. A supplemented very low-protein diet could be effective, safe, and feasible in closely monitored patients with advanced CKD. *Am J Clin Nutr*. 2022 Sep 2;116(3):836-837. doi: 10.1093/ajcn/nqac155. PMID: 35849018.
4. **Mocanu CA**, Simionescu TP, Mocanu AE, Garneata L. Plant-Based versus Animal-Based Low Protein Diets in the Management of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2021 Oct 22;13(11):3721. doi: 10.3390/nu13113721. PMID: 34835976; PMCID: PMC8621419. **(Capitolul 5, pag. 32-39, Referință bibliografică 107)**
5. Mihalache A, Garneata L, **Mocanu CA**, Simionescu TP, Mircescu G. Low-salt lowprotein diet and blood pressure control in patients with advanced diabetic kidney disease and heavy proteinuria. *Int Urol Nephrol*. 2021 Jun;53(6):1197-1207. doi: 10.1007/s11255-020-02717-2. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33389459.

Postere

1. **CA Mocanu**, G Mircescu, L Garneata. #6423 Long-term prognosis of hypoproteic diet supplemented with ketoanalogues in patients with advanced diabetic kidney disease and severe proteinuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 38, Issue Supplement_1. June 2023. doi: 10.1093/ndt/gfad063c_6423
2. **CA Mocanu**, G Mircescu, G Ismail, L Garneata. #6375 Hypoproteic diet supplemented with ketoanalogues versus conventional diet in patients with advanced diabetic kidney disease and severe proteinuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 38, Issue Supplement_1. June 2023. doi:10.1093/ndt/gfad063d_6375 (**Capitolul 8, pag. 67-71, Referință bibliografică 195**)
3. **CA Mocanu**, TP Simionescu, AE Mocanu, G Mircescu, L Garneata. MO586: Low-Protein Diet Supplemented With Ketoanalogues of Essential Amino Acids in Advanced Diabetic Kidney Disease: Safety Issues in Elderly. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 37, Issue Supplement_3, May 2022. doi: 10.1093/ndt/gfac074.031
4. L Garneata, **CA Mocanu**, G Mircescu. MO579: The Long-Term Efficacy and Safety of Low-Protein Diets in Non-Diabetic Patients with Advanced CKD: Focus on Elderly, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 37, Issue Supplement_3. May 2022. doi: 10.1093/ndt/gfac074.024
5. **CA Mocanu**, T-P Simionescu, A-E Mocanu, G Mircescu, L Gârneață. Low-protein diets in chronic kidney disease - safe or not? A single large center experience. *Kidney International Reports*. 2022; doi: 10.1016/j.ekir.2022.01.281
6. L Garneata, **CA Mocanu**, Tudor Petrisor Simionescu, Andreea Elena Mocanu, Gabriel Mircescu, MO580 Hypoproteic diet supplemented with ketoanalogues in patients with advanced diabetic kidney disease – effects on mineral bone disorders, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 36, Issue Supplement_1, May 2021. doi: 10.1093/ndt/gfab086.0018
7. A Mihalache, L Garneata, **CA Mocanu**, TP Simionescu, G Mircescu. P0929 low protein diet, blood pressure control and natriuresis in patients with advanced diabetic kidney disease and heavy proteinuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 35, Issue Supplement_3. June 2020. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P0929