

Introducere și Obiective

Studii recente au demonstrat importanța asocierii dietelor hipoproteice (LPDs) la pacienții cu boală cronică de rinichi (BCR) în amânarea tratamentului de substituție al funcțiilor renale, dar și în controlul metabolismelor intermediare [1,2]. Dietele hiperproteice, cu un conținut crescut de proteine animale cresc suplimentar nivelul seric al fosfatului și astfel, este accentuat hiperparatiroidismul secundar [3,4]. În schimb, datorită biodisponibilității diferite, LPDs cu un conținut preponderent de proteinele vegetale, par să îmbunătățească tulburările metabolismului mineral și osos (TMO-BCR) [4].

OBIECTIVUL acestui studiu uni-centric prospectiv intervențional (LPDs + cetanoalogi ai aminoacizilor esențiali - KAA) este de a evalua efectele asupra TMO la pacienții cu BCR și diabet zaharat.

Materiale și Metode

Criterii de includere:

- Pacienți adulți (>18 ani)
- Diagnostic de diabet zaharat (DZ) și BCR stadiu 4+ (MDRD4)
- Raport proteine urinare/creatinină urinară >3g/g
- Stare nutrițională bună (SGA A, albumină serică >3.5 g/dL)
- Aderență la intervenție (evaluată prin excreție urinară de uree și prin jurnalul nutrițional)

Criterii de excludere:

- Declin rapid al RfGe (>10 mL/min/an)
- Boală de rinichi activă cu indicație de tratament patogenic
- Comorbidități severe asociate (insuficiență cardiacă, ciroza hepatică, malabsorbție, infecții, neoplasme active)

STUDIUL: uni-centric, prospectiv, intervențional

PERIOADA DE ÎNROLARE: 1 Aprilie 2014 - 1 Aprilie 2015

DURATA DE URMĂRIRE: 15 luni

MOMENTELE STUDIULUI:

- Perioada de evaluare a potențialilor subiecți - *screening* (n=452)
- Perioada de evaluare a aderenței la intervenție (+LPDs) - *run-in* (n=97)
- Perioada de evaluare a rezultatelor pacienților incluși (+LPDs și KAA) - *assessment period* (n=92)

INTERVENȚIE: LPD (0.6g/kg/zi), preponderent vegetariană, suplimentată cu KAA 1 tb/10 kg-greutate uscată împărțită în 3 doze, în timpul meselor

OBIECTIV PRINCIPAL: variația proteinuriei de la momentul *Baseline* la momentul *End of study* (EOS)

OBIECTIV SECUNDAR: variația nivelurilor serice ale calciului, fosfatului și parathormonului (iPTH) pentru evaluarea TMO-BCR

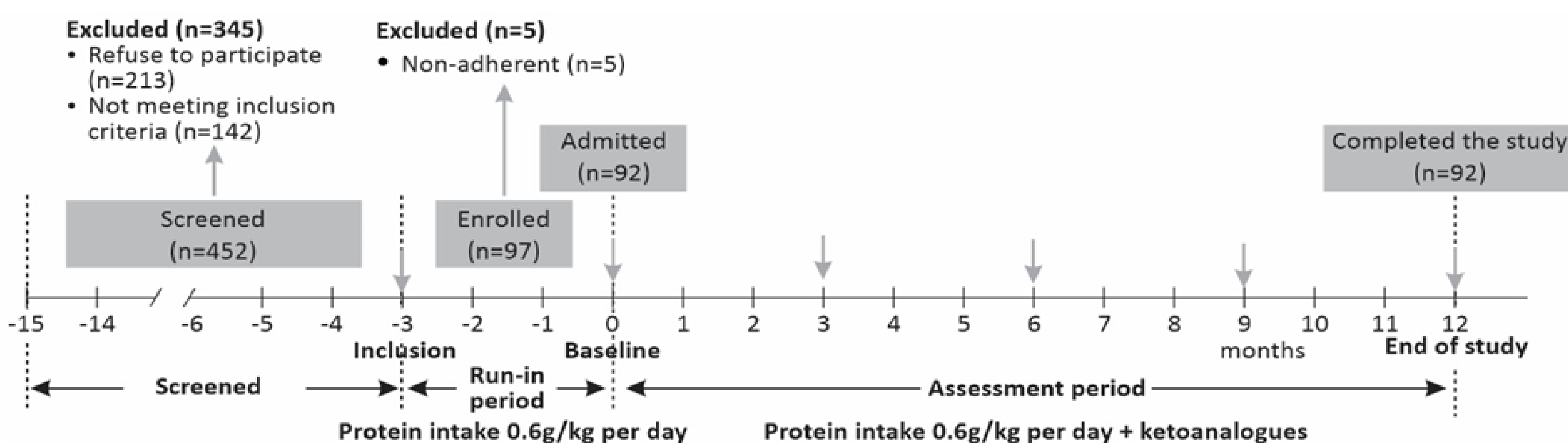


Figura 1 - Diagrama studiului

Rezultate

Caracteristicile pacienților

Au fost evaluați pentru eligibilitate 452 pacienți cu boală cronică de rinichi diabetică, BCR stadiu 4+ și proteinurie >3 g/g creatinină urinară. Dintre aceștia, 97 de pacienți au fost înrolați și au urmat timp de 3 luni LPD (*Run-in*), cu evaluarea complianței la regimul hipoproteic. 2 pacienți au fost transplantați renal, iar 3 nu au fost aderenți la LPD. 92 de pacienți au urmat LPD+KAA timp de 12 luni (*Assessment period*) (Figura 1).

La includerea în studiu, vârsta mediană a pacienților a fost de 61 de ani, majoritatea fiind bărbați (66%).

La momentul *Baseline* comparativ cu EOS, RfGe mediană a fost 12.6 (11.7-13.1), respectiv 10.9 (10.3-11.5) mL/min/1.73 m², iar proteinuria mediană a fost 5.2 (5-5.2), respectiv 1.6 (1.4-1.7) g/g creatininurie urinară (Tabelul I).

Nivelurile serice ale calciului și fosfatului au fost ameliorate la EOS comparativ cu *Baseline* - 5.2 (5.1-5.4) versus 3.5 (3.4-3.7) mg/dL, respectiv 3.5 (3.5-3.7) versus 7.6 (7.3-8.1) mg/dL (Tabelul I, Figura 2, Figura 3). La EOS, nivelul seric al iPTH a scăzut de la 547 (536-552) - *Baseline* - la 181 (174-195) - EOS - (Tabelul I).

Necesarul pentru chelatori de fosfat care conțin calciu sau colecalciferol au rămas constante în timpul studiului.

Statusul nutrițional bun (SGA A) și complianța la regimul hipoproteic au fost prezente pe toată perioada studiului Tabelul 1).

Tabelul I - Caracteristicile pacienților

	Baseline (n=92)	End of study (n=92)	p
Pacienți cu necesar de insulină (%)	65	65	0.9
Hemoglobină glicozilată (%)	8.1 (8.0 to 8.3)	8.1 (7.9 to 8.3)	0.2
RfGe (mL/min/1.73 m ²)	12.63 (11.71 to 13.1)	10.9 (10.3 to 11.5)	<0.0001
Aport proteic (g/kg/zi)	0.68 (0.67 to 0.69)	0.66 (0.64 to 0.67)	0.34
Calciu ionizat seric (mg/dL)	3.56 (3.4 to 3.7)	5.2 (5.1 to 5.4)	p<0.0001
Fosfat seric (mg/dL)	7.6 (7.3 to 8.1)	3.5 (3.5 to 3.7)	p<0.0001
iPTH seric (pg/mL)	547.6 (536.6 to 552.6)	181.6 (174.0 to 195.0)	p<0.0001
Chelatori de fosfat cu conținut de calciu (Da/Nu) (%)	48.9	51.1	0.53
Chelatori de fosfat cu conținut de calciu(g/zi)	6 (6 to 6)	6 (6 to 6)	0.31
Colecalciferol (Da/Nu) (%)	20.7	19.6	0.85
Proteinurie (g/g creatininurie)	5.2 (5.0 to 5.2)	1.6 (1.4 to 1.7)	<0.0001
Aport energetic (kcal/kg/zi)	31.3 (30.3 to 32.3)	30.5 (29.5 to 31.8)	0.92
IMC (kg/m ²)	27.1 (26.3 to 28.0)	26.0 (25.1 to 26.8)	<0.0001
SGA A (%)	100	100	0.9
Albumină serică (g/dL)	3.9 (3.9 to 4.0)	4.1 (4.1 to 4.2)	<0.0001
Proteină C-reactivă (mg/L)	14 (13 to 14)	9 (8 to 9)	<0.0001

Datele sunt prezentate ca mediane sau procente cu intervale de încredere 95%

IMC - indice de masă corporală; RfGe- rata de filtrare glomerulară (MDRD4); iPTH - parathormon intact; SGA - Scor de Apreciere Subiectivă Globală

Corelațiile nivelului seric al calcemiei

Nivelurile serice ale calciului ionizat au fost corelate negativ cu aportul proteic, fosfitemia, nivelul seric al iPTH și prezența medicației cu chelatori de fosfat pe bază de calciu (Tabelul 2).

Tabelul II - Relații între calciului ionic seric și alți parametri

	Kendall's τ (95% CI)	Sig.
Aport proteic	-0.175 (-0.277 to -0.074)	0.0006
Nivelul seric al fosfatului	-0.484 (-0.530 to -0.437)	<0.0001
iPTH seric	-0.540 (-0.587 to -0.493)	<0.0001
Chelatori de fosfat pe bază de calciu (D/N)	-0.136 (-0.220 to -0.051)	0.026

Regresie liniară (Kendall's τ). Variabilă dependentă - nivelul seric al calciului ionizat
RfGe - rata de filtrare glomerulară estimată (MDRD4); iPTH - parathormon intact;

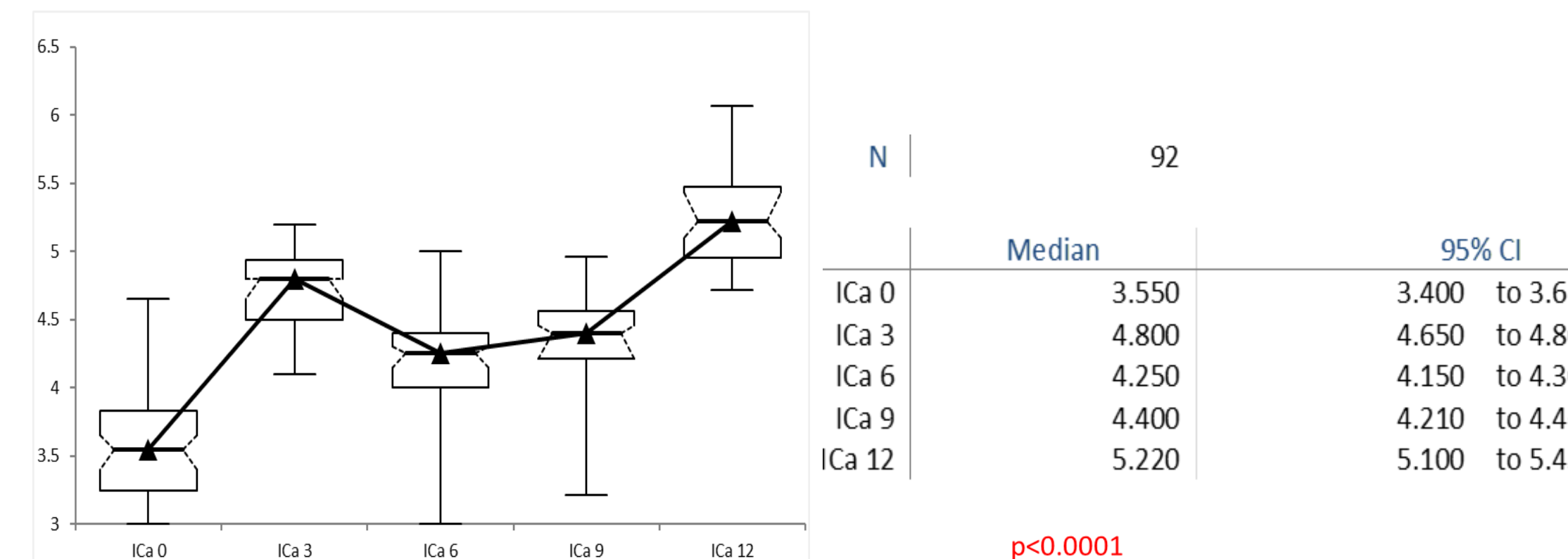


Figura 2 - Valorile calciului ionic seric în perioada studiului

Corelațiile nivelului seric al fosfatemiei

Nivelul seric al fosfatemiei a fost corelat pozitiv cu aportul proteic, iPTH, necesitatea administrării chelatorilor de fosfat cu conținut de calciu, dar și cu nivelul seric al proteinei C-reactive și corelat negativ cu nivelul albuminemiei (Tabel III).

Tabelul III - Relații între fosfatemie și alți parametri

	Kendall's τ (95% CI)	Sig.
Aport proteic	0.156 (0.057 to 0.254)	0.0024
Nivelul seric al calciului ionizat	-0.484 (-0.530 to -0.437)	<0.0001
iPTH seric	0.563 (0.516 to 0.610)	<0.0001
Chelatori de fosfat pe bază de calciu (D/N)	0.165 (0.082 to 0.248)	0.0069
Proteina C Reactivă	0.378 (0.314 to 0.442)	<0.0001
Albumina serică	-0.221 (-0.314 to -0.128)	<0.0001

Regresie liniară (Kendall's τ). Variabilă dependentă - nivelul seric al fosfatului
RfGe - rata de filtrare glomerulară estimată (MDRD4); iPTH - parathormon intact;

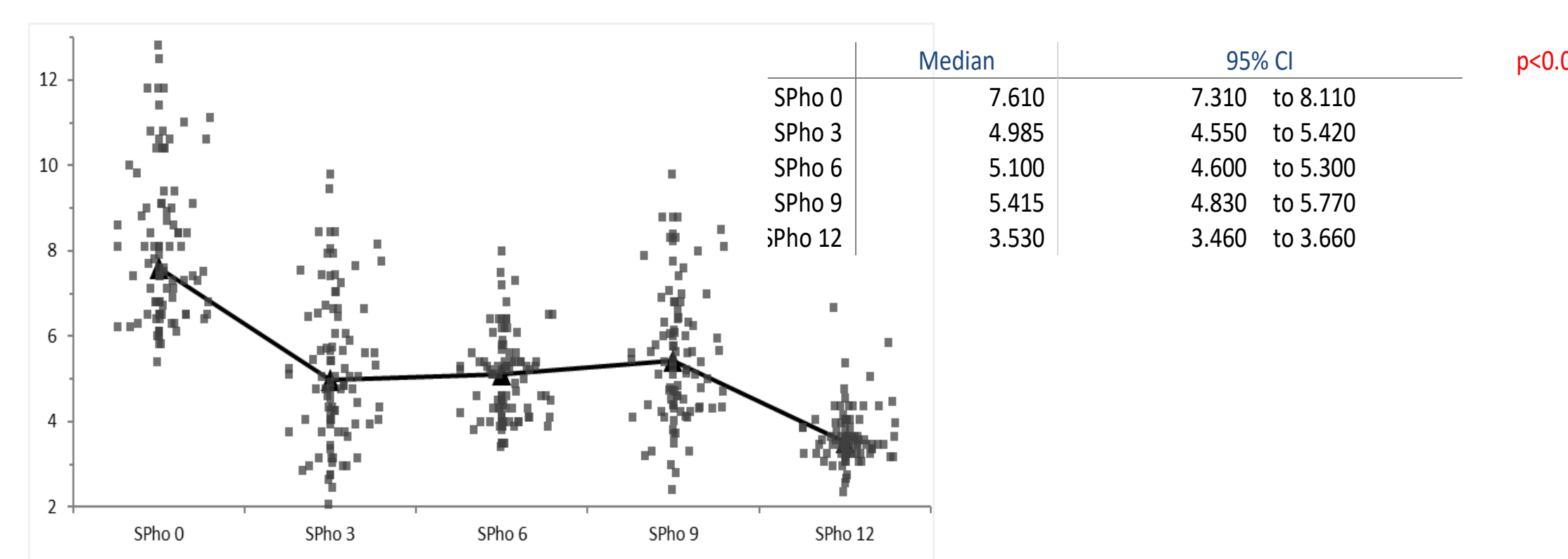


Figura 3 - Fosfitemia în cursul studiului

Discuții

- ✓ Rezultatele studiului susțin îmbunătățirea metabolismului fosfo-calcic la pacienții cu boală de rinichi diabetică (DKD) la care a fost adoptată intervenție nutrițională cu LPD (predominant vegetariană) și KAA.
- ✓ Creșterea nivelului calciului ionic seric, fără schimbarea medicației (indicațiile de administrare de chelatori de fosfat de calciu, respectiv de colecalciferol au rămas constante pe tot parcursul studiului) poate fi explicată prin asocierea KAA. De remarcat, absența hipercalcemiei sau necesitatea de ajustare a KAA pe tot parcursul studiului.
- ✓ Nivelurile serice ale fosfatului și ale iPTH au fost semnificativ mai bune sub intervenția nutrițională, probabil secundar reducerii aportului de proteine, dar și a dietei predominant vegetariene. Aceste rezultate sunt în concordanță cu literatura [2, 5-6].
- ✓ Un alt aspect important reprezintă siguranța dietelor hipoproteice și riscul de malnutriție. În toate momentele studiului, starea de nutriție a fost conservată, reflectată prin nivelul SGA A, dar și prin serinemie, în condițiile respectării aportului energetic.

Concluzii

1. Dietele hipoproteice predominant vegetariene suplimentate cu KAA îmbunătățesc TMO la pacienții cu DKD avansată.
2. LPDs+KAA sunt sigure din punct de vedere nutrițional la pacienții diabeticii cu DKD avansată.

Bibliografie

1. Kalantar-Zadeh K et al. Understanding Sources of Dietary Phosphorus in the Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease. CJASN. 2010 Mar;5(3):519-30.
2. Garneata L et al. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. JASN. 2016 Jul;27(7):2164-76.
3. Moe SM et al. Vegetarian Compared with Meat Dietary Protein Source and Phosphorus Homeostasis in Chronic Kidney Disease. CJASN. 2011 Feb;6(2):257-64.
4. Fukagawa M et al. Source matters: from phosphorus load to bioavailability. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Feb;6(2):239-40.
5. Mircescu G et al. Effects of a Supplemented Hypoproteic Diet in Chronic Kidney Disease. Journal of Renal Nutrition. 2007 May;17(3):179-88.
6. Feiten SF et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. Eur J Clin Nutr. 2005 Jan;59(1):129-36.