

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ



INFLUENȚA UNEI DIETE PREDOMINANT VEGETARIENE,
SUPLIMENTATĂ CU CETOANALOGI, ASUPRA
CONTROLULUI PRESIUNII ARTERIALE, LA BOLNAVI CU
BCR AVANSATĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR.

MIRCESCU GABRIEL

Student-doctorand:

MIHALACHE (DAN) ANDREEA

ANUL 2021

Cuprins

| | |
|---|-----------|
| Cuprins | 3 |
| LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE ELABORATE ÎN CADRUL STUDIILOR DOCTORALE | 6 |
| Articole publicate în reviste de specialitate | 6 |
| Lucrări prezentate la manifestări științifice | 6 |
| ABREVIERI ȘI SIMBOLURI | 7 |
| LISTA FIGURI ȘI TABELE | 9 |
| TABELE | 9 |
| FIGURI | 11 |
| INTRODUCERE | 14 |
| PARTEA GENERALĂ | 17 |
| 1. Rolul dietei în BCR | 17 |
| 1.1 Introducere | 17 |
| 1.2 Rolul componentelor nutriționale în BCR | 18 |
| 1.2.1 Aportul de proteine | 18 |
| 1.2.2 Aportul de lipide | 23 |
| 1.2.4 Aportul de fibre alimentare și impactul asupra microbiomului | 27 |
| 1.2.5 Aportul de sodiu | 30 |
| 1.2.6 Aportul de potasiu | 32 |
| 1.2.7 Aportul de fosfor | 33 |
| 1.2.8 Aportul de calciu | 34 |
| 1.3 Modele nutriționale în BCR | 34 |
| 1.3.1 Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) | 37 |
| 1.3.2 Dieta Mediteraneeană | 37 |
| 1.3.3 Alte modele nutriționale | 38 |
| 2. Aportul de sodiu și hipertensiunea arterială din Boala cronică de rinichi | 39 |
| 2.1 Nosologie | 39 |
| 2.2 Patogenia HTA din Boala cronică de rinichi | 41 |
| 2.2.1 Pozitivarea bilanțului sodiului și alterarea relației presiune arterială – natriureză | 42 |
| 2.2.2 Creșterea rezistenței periferice | 45 |
| 2.2.3 Reducerea elasticității arterelor mari | 49 |
| 2.2.4 Disfuncția endotelială | 50 |
| 2.3 Presiunea arterială și rata de filtrare glomerulară | 53 |

| | |
|--|------------|
| 2.3.1 Presiunea arterială și rata de filtrare glomerulară în populația generală | 53 |
| 2.3.2 Presiunea arterială și rata de filtrare glomerulară la pacienții non-diabetici cu BCR | 56 |
| 2.3.3 Relația presiune arterială - rată de filtrare glomerulară la pacienții cu diabet zaharat și BCR | 58 |
| 2.4 Aportul de sare și hipertensiunea arterială din Boala cronică de rinichi | 67 |
| 2.4.1 Evaluarea aportului de sare la pacienți cu Boală cronică de rinichi | 67 |
| 2.4.2 Aportul de sare și presiunea arterială | 70 |
| 2.5 Aportul de sare și albuminuria/proteinuria | 81 |
| 2.6 Aportul de sare și progresia Bolii cronice de rinichi | 84 |
| 2.7 Presiunea arterială și aportul de proteine | 85 |
| CONTRIBUȚII PERSONALE | 92 |
| 3. Aportul proteic și presiunea arterială (Studiul 1 - Recenzie Sistematică) | 92 |
| 3.1 Introducere | 92 |
| 4.2 Materiale și metodă | 93 |
| 3.2.1 Selecția studiilor | 93 |
| 3.2.2 Criteriile de eligibilitate: | 93 |
| 3.2.3 Colectarea și sinteza datelor | 94 |
| 3.3.4 Riscul de bias | 94 |
| 3.3 Rezultate | 97 |
| 3.3.1 Selecția și caracteristicile studiilor | 97 |
| 3.3.2 Efectul creșterii aportului de proteine în obezitate, diabet zaharat fără nefropatie diabetică clinic manifestă asupra presiunii arteriale | 101 |
| 3.3.3 Efectul scăderii aportului proteic asupra presiunii arteriale | 109 |
| 3.4 Discuții | 118 |
| 3.5 Concluzii | 121 |
| 4. Studiul 2 - Influența unei diete hipoproteice, hiposodate, asupra presiunii arteriale la pacienți cu BCR-D avansată | 122 |
| 4.1 Introducere | 122 |
| 4.2 Ipoteze de cercetare: | 123 |
| 4.3 Pacienți și metode | 124 |
| 4.3.1 Tipul studiului | 124 |
| 4.3.2 Pacienți | 124 |
| 4.3.3 Etică | 125 |
| 4.3.4 Intervenția | 125 |
| 4.3.5 Parametri | 127 |

| | |
|--|------------|
| 4.3.6 Colectarea datelor | 129 |
| 4.3.7 Date antropometrice și comorbidități | 129 |
| 4.3.8 Analiza statistică | 130 |
| 4.4 Rezultate | 130 |
| 4.4.1 Caracteristicile pacienților în perioada de inițiere | 130 |
| 4.4.2 Efectele intervenției multifactoriale | 133 |
| 4.4.3 Intervenția multifactorială și aportul de sare | 140 |
| 4.4.4 Intervenția multifactorială și presiunea arterială | 144 |
| 4.4.5 Intervenția multifactorială, aportul de sare, presiunea arterială și evenimentele cardiovasculare. | 148 |
| 4.5 Discuții | 153 |
| 4.5.1 Introducere | 153 |
| 4.5.2 Intervenția multifactorială și aportul de sare | 154 |
| 4.5.3 Intervenția multifactorială și controlul presiunii arteriale | 163 |
| 4.5.4 Intervenția multifactorială și evenimentele cardiovasculare | 167 |
| 4.5.5 Puncte forte | 172 |
| 4.5.6 Limite ale studiului | 172 |
| 4.6 Concluzii | 172 |
| 5. Concluzii și contribuții personale | 174 |
| 5.1 Concluzii | 174 |
| 5.2 Contribuții personale | 175 |
| 5.3 Direcții viitoare | 176 |
| BIBLIOGRAFIE | 177 |

ABREVIERI ȘI SIMBOLURI

ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association,
ADA - American Diabetes Association,
AVC - Accident vascular cerebral;
BCR - Boala cronică de rinichi
BCR-D - Boală de rinichi apărută la diabetici
Bs – Baseline (Începutul studiului)
CA - Cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali;
ClCr - Clearance creatinină;
CV - Cardiovascular;
DKD - Diabetic Kidney Disease
DZ – Diabet zaharat
DZ2 – Diabet zaharat tip 2
EOS - End of study (Sfârșitul studiului)
eRFG – Rata estimată a filtratului glomerular
ESH/ESC - European Society of Hypertension (ESH)/European Society of Cardiology (ESC)
FENa – Excreția fracțională a sodiului
HbA1c – Hemoglobina glicozilată;
HTA – Hipertensiunea arterială
IMC – Indice de masă corporală
iSRAA – Inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron
LPD - Dietă cu restricție proteică moderată
NICE - National Institute for Health and Care Excellence,
NNT - Number needed to treat (numărul pacienților care trebuie tratați timp de un an);
OMS – Organizația Mondială a Sănătății,
PA – Presiunea arterială
PAD – Presiunea arterială diastolică
PAS – Presiunea arterială sistolică
PRA – Activitatea reninei plasmatică(plasma renin activity)
pro-BPN – Peptidul natriuretic atrial (pro-brain natriuretic peptide).

PWV – viteza de propagare a aundei de puls (pulse wave velocity),

RCT – studiu randomizat controlat (randomised controlled study)

RFG – Rata filtratului glomerular

SRAA – Sistemul renină angiotensina aldosteron

TSFR - Tratamentul de substituție a funcțiilor rinichiului

VLPD - Dietă cu restricție proteică severă

INTRODUCERE

Bolile cronice netransmisibile reprezintă principala cauză de mortalitate și morbiditate la nivel global. Prevalența lor crește într-un mod accelerat în toate regiunile și afectează toate nivelurile socioeconomice. Cele mai proeminente – boala cardiovasculară, cancerul, diabetul zaharat de tip 2 (DZ tip2) și boala cronică de rinichi sunt conectate prin factori de risc comuni biologici (hipertensiune arterială, dislipidemie și obezitate) și comportamentali (dietă nesănătoasă, sedentarism, fumat). Astfel, abordarea terapeutică a pacienților cronici trebuie să integreze toți acești factori. O dată cu creșterea speranței de viață și a populației vârstnice, tratamentul acestor pacienți, cu multiple comorbidități, reprezintă o provocare pentru sistemele de sănătate.

Boala cronică de rinichi (BCR), în mod special, este asociată cu mortalitate cardiovasculară substanțială. Aceasta este mediată atât de factorii de risc tradiționali asociați (deja menționați), cât și de prezența factorilor de risc netradiționali, specifici BCR, cum ar fi calcificările vasculare, toxinele uremice, inflamația și stresul oxidativ. Astfel, prevenția primară și secundară a bolii cardiovasculare reprezintă o parte majoră a îngrijirii pacienților cu BCR, în mod special prin controlul optim al presiunii arteriale și al diabetului zaharat.

Abordarea terapeutică a pacienților cronici include în mod obligatoriu și intervenții dietetice, de la reducerea carbohidraților pentru controlul diabetului zaharat la scăderea aportului de sare ca tratament al hipertensiunii. Dietele cu conținut scăzut de proteine, suplimentate sau nu cu cetoanalogi, sunt folosite în mod uzual ca tratament pentru încetinirea progresiei bolii cronice de rinichi. În plus, studii observaționale în populația generală au sugerat o relație directă între aportul de proteine din dietă și controlul presiunii arteriale, însă această legătură este încă insuficient cunoscută. Mai mult, relația dintre aportul de proteine și presiunea arterială nu a fost niciodată, după cunoștințele noastre, evaluată la pacienți cu boală cronică de rinichi apărută la diabetici.

Complexitatea și interrelația dintre bolile cronice și factorii lor de risc fac necesară o abordare multifactorială a îngrijirii acestor pacienți. Studii recente, precum STENO-2, au arătat o creștere semnificativă a timpului mediu de supraviețuire la pacienți cu diabet zaharat și afectare renală, ce au primit o intervenție intensivă, multifactorială [1].

În acest context, am emis ipoteza că o dietă hipoproteică, suplimentată cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali duce la reducerea aportului de sare și a presiunii arteriale, la pacienți cu boală cronică de rinichi avansată și diabet zaharat. În această lucrare, ne propunem să investigăm această ipoteză, atât printr-o recenzie sistematică a studiilor controlate ce au

analizat influența modificării ponderii aportului de proteine din aportul energetic total la pacienți cu obezitate, diabet zaharat sau boală cronică de rinichi, cât și printr-un studiu prospectiv, intervențional, în care am analizat influența unei abordări multifactoriale, ce a inclus o dietă hipoproteică suplimentată cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali, asupra presiunii arteriale, la pacienți cu boală cronică de rinichi avansată, diabet zaharat și proteinurie de rang nefrotic.

PARTEA GENERALĂ

1. Rolul dietei în BCR

Rezultatele studiilor clinice, observaționale sau intervenționale, susțin că anumiți nutrienți pot influența progresia și apariția complicațiilor bolii cronice de rinichi (BCR). Astfel, terapia dietetică poate fi o parte esențială a programului terapeutic al BCR. Ghidurile recomandă controlul aportului de calorii, de sodiu, potasiu, fosfați și proteine[2]. Această abordare, concentrată pe controlul aportului caloric și al macro- sau micronutrienților, este însă dificil de înțeles și de cuantificat de către pacienți.

Complianța scăzută la recomandările dietetice rămâne o provocare pentru clinicieni [3]. Una din soluții ar putea fi folosirea unor modele nutriționale, prin care nutrienții și alimentele să fie luați în considerare împreună pentru scăderea riscului de progresie și îmbunătățirea prognosticului BCR. Conceptul de sinergie alimentară, elaborat în ultimii ani, susține că modelele nutriționale au efecte mai importante asupra stării de sănătate decât folosirea alimentelor individuale sau a suplimentelor nutritive. Astfel, când luăm în considerare necesitățile nutritive ale pacienților cu BCR, accentul ar trebui pus asupra alimentelor.

Majoritatea intervențiilor propuse se bazează pe o alimentație predominant vegetală, cu conținut scăzut de proteine animale și sodiu. Printre modelele dietetice asociate cu un prognostic favorabil în BCR se numără dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) și dieta mediteraneeană [4]. Efectul benefic al acestora poate fi legat de impactul asupra morbidității cardiovasculare. Pacienții cu BCR au o prevalență crescută a bolii cardiovasculare arterio- și aterosclerotice. Mai mult decât atât, afectarea cardiovasculară în BCR are un caracter mai sever și o progresie accelerată, reflectând creșterea mediatorilor inflamatori și a calcificărilor vasculare secundare hiperparatiroidismului.

Creșterea incidenței și prevalenței BCR face necesară dezvoltarea unor strategii terapeutice eficiente, centrate pe pacient. Dieta are un rol vital în optimizarea prognosticului BCR prin creșterea calității vieții și scăderea morbidității. Cu toate acestea, studii adiționale sunt necesare pentru stabilirea intervențiilor nutriționale optime, cu accent pe modele nutriționale.

2. Aportul de sodiu și hipertensiunea arterială din Boala cronică de rinichi

2.1 Nosologie

Prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) crește progresiv cu stadiul Bolii cronice de rinichi (BCR) și atinge 80-90% în stadiul 5.

Hipertensiunea arterială contribuie la înrăutățirea prognosticului, nu numai renal (necesitatea de a iniția tratamentul de substituție a funcțiilor rinichiului - TSFR), ci și de mortalitate generală sau cardiovasculară.

În Boala cronică de rinichi, HTA are o prevalență mare, mecanisme patogenice distincte, influențează negativ prognosticul renal și general, dar beneficiază de particularizarea tratamentului anti-hipertensiv. Ca atare, HTA din Boala cronică de rinichi poate fi privită ca o hipertensiune arterială secundară, fiind denumită și „HTA arterială reno-parenchimotoasă”.

2.2 Patogenia HTA din Boala cronică de rinichi

În patogenia HTA din BCR intervin mecanisme specifice.

Hipervolemia consecutivă alterării relației PA – natriureză de scăderea RFG este mecanismul patogenic principal al hipertensiunii arteriale din boala cronică de rinichi. De aceea, din punct de vedere terapeutic, echilibrarea bilanțului sodiului - prin reducerea aportului de sare și creșterea natriurezei prin tratament diuretic - este obligatorie.

Un alt mecanism important este reprezentat de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. De aceea, aportul excesiv de sodiu influențează negativ prognosticul BCR și atenuază efectul inhibitorilor SRAA. În plus, aportul mare de sodiu poate contribui la creșterea presiunii arteriale din BCR și prin activarea sistemului vegetativ simpatic.

Alte mecanisme sunt: creșterea nivelului endotelinelor, reducerea elasticității arterelor mari și disfuncția endotelială.

2.3 Presiunea arterială și rata de filtrare glomerulară

Declinul ratei de filtrare glomerulară este asociat cu creșterea prevalenței hipertensiunii arteriale și cu îngreunarea controlului presional [5, 6]. Hipertensiunea malignă este asociată frecvent cu injurie renală. Mai puțin clar este rolul valorilor moderat crescute ale presiunii arteriale în patogenia BCR.

Hipertensiunea arterială este asociată în populația generală cu declinul mai rapid al RFG: creșterea PAS și PAD cu 10mmHg este asociată cu o reducere a RFG cu 0,14 și 0,15 mL/min pe an și cu un risc cu 40-50% mai mare de inițiere a tratamentului substitutiv renal, care este proporțional cu valorile presiunii arteriale.

De aceea, BCR este considerată o leziune de organ mediată de hipertensiunea arterială.

Controlul intensiv al HTA ($\leq 130/80$ mmHg) reduce semnificativ riscul cardiovascular al pacienților cu BCR, dar efectul asupra progresiei BCR este limitat și pare mai evident la cei cu proteinurie.

În privința pacienților cu nefropatie diabetică – la aceștia, controlul intensiv al PA ($\leq 130-140$ mmHg) reduce riscul evenimentelor cardiovasculare (mai ales al AVC și al hipertrofiei ventriculare stângi), mortalitatea asociată diabetului zaharat, mai puțin pe aceea generală sau cardiovasculară și proteinuria (mai ales incidența macroalbuminuriei) și poate încetini progresia BDR.

Unele date sugerează că intervenția terapeutică precoce - înainte de instalarea nefropatiei - este mai eficientă, ceea ce ar implica scăderea intensivă a PA ($\leq 130/80$ mmHg) chiar la diabeticii normotensivi.

Inhibitorii sistemului renină angiotensină-aldosteron (iSRAA) au efect superior altor clase de antihipertensive în controlul proteinuriei, dar nu și asupra evenimentelor cardiovasculare, a mortalității cardiovasculare sau generale.

2.4 Aportul de sare și hipertensiunea arterială din Boala cronică de rinichi

Studiile controlate susțin că o scădere a aportului de sodiu la 100mmol/zi (6g sare/zi) duce la reducerea eficientă a presiunii arteriale sistolice și diastolice, mai pronunțată la hipertensivi (7/4 mmHg) decât la normotensivi (4/2mmHg).

Studiile randomizate de scurtă durată (1-6 săptămâni) la pacienți cu BCR au arătat că dietele hiposodate reduc presiunea arterială (PAS >PAD), asemănător cu efectul unui singur medicament antihipertensiv. În plus, pot reduce presiunea și viteza de propagare a undei pulsului și reduc necesarul de antihipertensive.

Aceste efecte par mediate de scăderea volemiei, care reduce întoarcerea venoasă (nivelurile pro-BNP scad), posibil și de ameliorarea elasticității arterelor mari.

Este incert dacă efectele reducerii aportului de sodiu persistă și influențează pe termen lung prognosticul cardiovascular, majoritatea studiilor randomizate realizate având o durată scurtă.

2.5 Aportul de sare și albuminuria/proteinuria

În BCR, relația albuminurie - natriurie poate fi influențată de leziunile existente ale rinichiului, de reducerea RFG și a HTA, dar și de componente ale dietei (dietele hiposodate sunt și hipoproteice, iar aportul redus de proteine scade RFG). De aceea, utilitatea reducerii aportului de sodiu asupra albuminuriei/proteinuriei este dificil evaluat la pacienți cu BCR.

Totuși, având în vedere importanța prognostică a albuminuriei/proteinuriei în BCR și faptul că în cea mai recentă meta-analiză scăderea aportului de sodiu la 100 mmol/zi reduce proteinuria/albuminuria, intervenția dietetică (aport de sare de 4-6g/zi) pare utilă, dar poate fi dificilă din cauza scăderii în timp a aderenței pacienților la dietă. În plus, neexistând studii care să evalueze efectul intervenției dietetice asupra prognosticului renal și cardiovascular, utilitatea reducerii aportului de sare în BCR rămâne de demonstrat.

Aportul mare de sare reduce efectul anti-proteinuric al antagoniștilor SRAA, ceea ce limitează eficiența celei mai recomandate măsuri terapeutice de încetinire a progresiei BCR.

2.6 Aportul de sare și progresia bolii cronice de rinichi

Hipertensiunea arterială și proteinuria interacționează în accelerarea progresiei bolii cronice de rinichi. Așa cum rezultă din cele prezentate anterior, ambele sunt influențate de creșterea aportului de sodiu.

2.7 Presiunea arterială și aportul de proteine

În populația generală, aportul mare de proteine este invers corelat presiunea arterială la hipertensivi fără BCR.

În contrast, la pacienții cu BCR, aportul de proteine este direct corelat cu presiunea arterială și cu progresia BCR, dar acest aspect a fost puțin investigat.

Relația aport proteine - presiune arterială în BCR pare mediată de efectul hemodinamic al ingestiei de proteine, de natura aminoacizilor și de alți componenți ai dietei (aport de sare, aport de glucide). De asemenea, poate interveni și ameliorarea complicațiilor metabolice și reducerea progresiei BCR.

CONTRIBUȚII PERSONALE

3. Aportul proteic și presiunea arterială (Studiul 1 - Recenzie Sistematică)

3.1 Introducere

Hipertensiunea arterială este cel mai important factor de risc modificabil pentru boală cardiovasculară prematură. Aproximativ 50% dintre evenimentele ischemice cardiace și cerebrale pot fi atribuite hipertensiunii [7]. Date din meta-analize recente arată că anumite modele dietetice și consumul anumitor grupe alimentare sunt asociate cu reducerea importantă a riscului de hipertensiune [8]. Sunt puțin cunoscute însă efectele directe ale macronutrienților asupra controlului presiunii arteriale.

Această analiză sistematică își propune să analizeze efectul modificării aportului dietetic de proteine asupra presiunii arteriale raportată în studiile clinice paralele cu durata lungă, la subiecți cu obezitate, diabet zaharat, cu și fără nefropatie diabetică sau boală cronică de rinichi.

3.2 Materiale și metodă

Am realizat o căutare sistematică în bazele de date MEDLINE (National Library of Medicine) și Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) și Google Scholar, până în noiembrie 2020, fără restricție lingvistică, folosind o strategie predefinită. (*Tabel 3.1*) Căutarea a fost limitată la studii clinice paralele cu subiecți adulți (peste 18 ani), inclusiv cele identificate în listele bibliografice ale meta-analizelor și recenziilor sistematice. Căutarea a generat 2.326 studii.

Din studiile selectate am extras următoarele date: autorii, anul publicării, tipul studiului, durata, numărul de subiecți, vârsta medie, distribuția pe sex, indicele de masă corporală, descrierea datelor din diferitele brațe de studiu (inclusiv cantitatea de proteine din dietă), date despre comorbidități (obezitate, diabet tip2, BCI, boala cardiovasculară) și medicația antihipertensivă.

Pentru a facilita comparațiile, aportul de macronutrienți a fost convertit în g/kg zi, iar cel de energie în kcal/kg zi, plecând de la datele raportate în studii, la începutul și la sfârșitul perioadei de intervenție.

Au fost definite două grupuri, în funcție de aportul de proteine raportat în studii: Intervenție (aport mai mare de proteine) și Control (aport mai mic de proteine).

Parametrul de evaluare a fost diferența dintre grupuri (Intervenție - Control) a diferențelor reprezentați de presiunii la începutul studiului față de sfârșitul studiului.

3.3 Rezultate

Treizeci de studii au fost incluse în analiză. Un număr de 2428 de subiecți au fost înrolați, dintre care 775 diabetici. Studiile au fost publicate între 1987 și 2019. Durata studiilor a variat între 3 și 60 de luni. Vârsta medie a subiecților înrolați a fost între 26 și 71 de ani, iar IMC între 23.4 și 43.9 kg/m².

Presiunea arterială sistolică la inițiere a fost în optimă numai în două studii (< 120mmHg) [9, 10], între valorile corespunzătoare stadiului de pre-hipertensiune (120-140mmHg) în 17 studii [11–28], și între valorile corespunzătoare stadiului 1 de hipertensiune în 6 studii (140-160mmHg) [29–34].

Patru studii au avut subiecți cu IMC normal (18.5-25) [20, 26, 28, 32], 7 studii au avut subiecți supraponderali (IMC 25-30) [18, 19, 22, 30, 31, 34] și 12 studii subiecți obezi (IMC>30) [10–16, 23–25, 29].

Intervențiile au fost eterogene ca mod de implementare a dietei (consiliere dietetică, întâlniri de grup, etc) și conținut în proteine. Am încercat să armonizăm dietele după conținutul în proteine, incluzând în studiu atât intervențiile care au crescut aportul proteic, cât și pe acelea care l-au redus.

Efectul creșterii aportului de proteine în obezitate, diabet zaharat fără nefropatie diabetică clinic manifestă asupra presiunii arteriale

Paisprezece studii au analizat efectul creșterii ponderii proteinelor în aportul energetic total. Trebuie menționat că termenii de „hiper-”, „hipo-”, „normo-” sunt utilizați în continuare în lucrare se referă la ponderea macronutrienților în rația calorică zilnică în raport cu ponderea lor în dieta convențională, nu în relație cu aportul efectiv de macronutrienți (g/kg pe zi).

Obiectivul tratamentului dietetic a fost reducerea greutatei pentru ameliorarea anomaliilor metabolismului glucidelor și lipidelor, variația presiunii arteriale fiind raportată ca parametru secundar.

Aportul de energie a fost similar redus (13-20kcal/kg zi) în ambele brațe ale studiilor, deoarece dietele au fost planificate izocaloric, pentru a elimina efectul aportului energetic asupra scăderii în greutate.

Scăderea semnificativă în greutate a fost raportată în toate studiile, dar numai în 5 dintre ele scăderea ponderală a fost mai mare în dietele cu pondere mai mare a proteinelor în aportul

caloric global. Totuși, diferențele dintre scăderea în greutate între cele două diete sunt minime: -0,9 kg (95%CI -3,9; 0,4).

În toate studiile analizate, dietele cu pondere mare a proteinelor dar redusă a glucidelor în aportul caloric global au ameliorat în mai mare măsură metabolismul glucidelor (rezistența la insulină, profil glicemic diurn, nivel al HbA1c) și al lipidelor (creșterea HDL colesterol, scăderea trigliceridelor serice).

Tabel 3.3 - Sinteza diferențelor dintre grupul de intervenție și cel de control

| | Diferența | | Diferența inițiere - sfârșit studiu | | |
|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|
| | Intervenție - Control | | Intervenție - Control | | |
| | Aport proteine (g/kg zi) | Aport energie (kcal/kg zi) | Masa corporală (kg) | PAS (mmHg) | PAD (mmHg) |
| Samaha [11] | 0,2 | 1,0 | -3,9† | 0 | 1 |
| Yancy [35] | 0,3 | -0,8 | -6,0† | 1,5 | 0,8 |
| Tay [12] | 0,7 | 2,2 | -1,8 | 1,5 | -1,0 |
| McAuley [13] | 2,1 | -1,4 | 0,1 | 1,0 | 0,0 |
| Brehm [9] | 0,2 | 2,3 | -4,6† | -6,0† | -3,0† |
| Muzio [29] | 0,3 | -0,4 | -1,2† | -5,5† | -3,6† |
| Leidy [10] | 0,6 | 0,7 | 1,4 | -2,0 | 3,0 |
| Meckling [14] | 0,3 | -8,0 | -1,6 | 0,0 | -1,0 |
| Delbridge [15] | 0,1 | NR | 1,3† | -6,6† | -5,4 |
| Brinkworth [16] | 0,6 | 0,8 | 0,4 | -2,5 | -1,1 |
| Skytte [19] | 0,9 | 0,0 | -0,6 | -5,4 | -2,1† |
| Tay [23] | 0,3 | -5,7 | 0,3 | -1,3 | 0,2 |
| Mediană | 0,3 (0,2; 0,7) | 0,0 (-5,7; 2,3) | -0,9 (-3,9; 0,4) | -1,7 (-5,5; 1,5) | -1,0 (-3,6; 0,8) |
| † p<0,05 între grupuri | | | | | |

Strategiile de compunere a dietelor au fost variabile și au fost bazate pe ponderea macronutrienților în aportul caloric global. De aceea, în dietele hiperproteice, ponderea proteinelor în aportul energetic total a variat între 20 și 30%, iar în cele cu aport mai mic de proteine, între 15 și 24%. Ca urmare, aportul de proteine a variat între 0,7 și 3,3g/kg zi în brațul de intervenție și între 0,5 și 1,2g/kg zi în cel de control. De aceea, în studiile analizate a

variat între 0,2g și 2,1g/kg zi, iar diferența mediană dintre aportul de proteine între cele două brațe a fost de numai 0,3g/kg zi (0,2; 0,7).

În toate studiile, cu excepția unuia [13] atât PAS cât și PAD au scăzut cu 2-10mmHg, indiferent de aportul dietetic de proteine. În unele, variația presiunii arteriale a fost legată direct de variația masei corporale, în timp ce în altele, variația presiunii arteriale a fost independentă [15].

Numai în patru studii din douăsprezece [9, 15, 19, 29], dieta cu pondere mare a proteinelor a fost asociată cu scăderea mai pronunțată a PA, respectiv cu scăderea prevalenței HTA mai mult decât dieta de control. Numai unul dintre studii a raportat o relație directă între aportul mai mare de proteine și scăderea presiunii arteriale [15].

Scăderea mediană a presiunii arteriale a fost minimă și nesemnificativă: -1,7 mmHg (-5,5; 1,5) în cazul PAS și -1,0 mmHg (-3,6; 0,8) în cazul PAD. De aceea, efectul direct al creșterii aportului de proteine în contextul unor diete hipocalorice la pacienți cu obezitate, sindrom metabolic sau diabet zaharat fără nefropatie diabetică clinic manifestă pare minim. Trebuie menționat că în studiile analizate proporția pacienților cu HTA a fost surprinzător de mică, deși aveau obezitate și sindrom metabolic, iar în cazul celor hipertensivi, numai într-un singur studiu [29] a fost luat în considerație rolul medicației anti-hipertensive asupra variației presiunii arteriale.

Mai mult, aportul de sare nu a fost investigat în niciunul dintre studiile menționate.

Scăderea aportului de proteine la pacienți cu diabet zaharat și nefropatie diabetică manifestă

Mai multe studii au evaluat influența prescrierii unui aport redus de proteine (între 0.6-0.8 g/kg-zi) versus aport obișnuit (1-1.6 g/kg-zi) asupra declinului ratei de filtrare glomerulară și asupra proteinuriei (**Tabelul 3.5**). În patru studii, pacienții din lotul de control au fost sfătuiți să urmeze dieta obișnuită, fără a stabili o țintă numerică pentru aportul de proteine [17, 22, 30, 34]. Majoritatea studiilor au arătat o ușoară îmbunătățire a parametrilor renali.

Presiunea arterială a fost modificată semnificativ doar în două studii din cele unsprezece analizate [30, 36]. Într-un studiu ce a inclus 19 pacienți diabetici, insulino-dependenți cu proteinurie persistentă, presiunea arterială medie a scăzut în lotul cu dietă hipoproteică de la 106 la 102 mmHg ($p < 0.001$), în cea mai mare parte datorită tratamentului anti hipertensiv inițiat sau modificat la depășirea valorii de 160/95 mmHg. Însă, după ajustare în funcție de aportul energetic, scăderea în greutate și tratamentul cu IEC, modificările presiunii arteriale

au rămas semnificativ influențate de dietă [36]. Un alt studiu, cu o perioadă lungă de urmărire (patru ani) a raportat o scădere similară a presiunii arteriale în ambele loturi. Dieta hipoproteică a îmbunătățit semnificativ profilul lipidelor serice și a redus hemoglobina glicozilată [30].

Niciunul din studiile realizate la pacienți cu diabet zaharat și nefropatie diabetică nu a raportat diferențe în controlul presiunii arteriale datorate dietei.

Tabel 3.6 - Relația dintre reducerea aportului de proteine, eRFG și presiunea arterială la pacienți cu diabet zaharat și nefropatie diabetică manifestă

| Autor | Diferență Intervenție - Control | Diferența inițiere - sfârșit studiu Intervenție - Control | | |
|------------------|------------------------------------|--|---------------|---------------|
| | Aport proteine (g/kg zi) | eRFG mL/min/1,7mp | PAS (mmHg) | PAD (mmHg) |
| Ciavarella, 1987 | 0,10 | NR | NR | NR |
| Brouhard, 1990 | -4 | -7 | -7 | 0 |
| Dullaart, 1993 | -0,35 † | 8 | NR | NR |
| Raal, 1994 | -0,44 | -11 | -3 | 1 |
| Hansen, 2002 | 0,06 | -0,01 | NR | NR |
| Meloni, 2002 | -0,78 † | -0,6 | 1,4 | 2,6 |
| Meloni, 2004 | -0,38 † | -2,6 | 1,4 | 2,6 |
| Dussol, 2005 | -0,1 | 3 | NR | NR |
| Velazquez, 2008 | -0,38† | -0,2 | 0 | 1,7 |
| Koya, 2009 | 0 | -11,9 | NR | NR |
| Giordano, 2015 | 0,34 | -9,9† | -1 | -2 |

† p<0,05 între grupuri

Scăderea aportului de proteine și suplimentarea cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali la pacienți cu boală cronică de rinichi

Din cele cinci studii incluse în analiză, trei au raportat scăderi semnificative ale presiunii arteriale la pacienți ce au urmat dieta cu restricție proteică (**Tabelul 4.8**). Două dintre studii au analizat în mod specific relația dintre presiunea arterială, aportul de sare și cel de proteine. [32, 37]

Bellizzi, într-un studiu realizat pe 110 subiecți cu BCR avansată (eRFG medie – 17 ml/min/1.73m²) a comparat trei loturi de pacienți ce au primit fie dietă liberă, fie dietă cu conținut scăzut de proteine (0.6g/kg/zi), fie dietă cu conținut foarte scăzut de proteine suplimentată cu cetoanalogi (0.35 g/kg/zi). Dieta cu conținut foarte scăzut de proteine suplimentată cu cetoanalogi a dus la o scăderea presiunii arteriale, de la 143±19/84±10 mmHg la 128±16/78±7 mmHg (p<0.0001), în ciuda reducerii numărului de antihipertensive, de la 2,6±1,1 la 1,8 ±1,2, (p<0,001). Presiunea arterială nu a fost modificată semnificativ în celelalte două grupuri.

Tabel 3.8- - Efectul scăderii aportului de proteine asupra presiunii arteriale la subiecți cu boală cronică de rinichi

| Studiu | Tip dietă | | eRFG (ml/min/1,73mp) | | Efect asupra presiunii arteriale | | Sig |
|-----------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| | Intervenție | Control | Intervenție | Control | Intervenție (mmHg)† | Control (mmHg)† | |
| Bellizi 2007 | VLPD+CA 0,35 g/kg-zi | LPD 0,6 g/kg-zi | 17,1±5,5 | 18,2±6,0 | MAP 103/95 | MAP 104/102 | <0,001* |
| Mircescu 2007 | VLPD+CA 0,3 g/kg-zi | LPD 0,6 g/kg-zi | 17,9±4,8 | 16,1±4,8 | PAS 125/123 PAD 75/71 | PAS 125,3/129,8 PAD 70,8/70,5 | NS |
| Tepplan 2007 | LPD+CA 0,6 g/kg-zi | Placebo | 36,2±15,4 | 37,4 ± 16,0 | PAS 135/120 PAD 90/80 | PAS 132/125 PAD 92/82 | <0,05* |
| Garneata 2016 | VLPD+CA 0,3 g/kg-zi | LPD | 18,0 (15,5; 20,1) | 17,9 (14,3; 19,3) | MAP 86/90 | MAP 93/87 | NS |
| Mihalache 2021 | LPD+CA 0,6 g/kg-zi | - | 11.7 (11.2; 12.2) | - | MAP 98/88 | - | <0,05* |

* Diferență semnificativă Intervenție (dietă cu pondere scăzută a proteinelor) vs, Control (dietă cu pondere normală a proteinelor)
† - valori inițiale/finale sau valori inițiale
CA – cetoanalogi; DL - dietă liberă; DU - dietă cu un conținut uzual de proteine; LP – low protein; LPD – low protein diet; VLPD – very low protein diet, D- diabetici, ND- non-diabetici, eRFG – rata estimată a filtratului glomerular

3.4 Discuții

În această analiză, efectul creșterii aportului de proteine asupra presiunii arteriale la pacienți cu obezitate, sindrom metabolic și diabet zaharat fără nefropatie diabetică clinic manifestă a fost minim, însă puterea afirmației este limitată de metodologia diferită a studiilor.

Scăderea presiunii arteriale a fost raportată numai în 4 din cele 12 analizate și fost minimă, -1,7 (-5,5; 1.5), în cazul PAS și nesemnificativă -1,0 (-3,6; 0,8), în cazul PAD, neavând probabil semnificație clinică.

Două meta-analize recente au evaluat efectul mai multor tipuri diete și variația presiunii arteriale, luând în discuție și aportul de macronutrienți [8, 38].

Rezultatele acestor meta-analize sunt asemănătoare celor raportate de noi și sugerează că dietele cu aport mai mare de proteine pot reduce presiunea arterială, dar reducerea, dacă există, nu are semnificație clinică.

Însă, interpretarea acestor rezultate impune prudență. În primul rând, studiile analizate se referă la o populație selectată - obezi, cu sindrom metabolic, diabet zaharat fără nefropatie clinic manifestă - la care intervenția nutrițională urmărea scăderea în greutate și ameliorarea

tulburărilor metabolice. De aceea, variația presiunii arteriale a fost numai un parametru secundar de evaluare. În plus, hipertensiunea arterială pre-existentă - care era de așteptat să aibă o prevalență mare la pacienții investigați - și variația medicației anti-hipertensive au fost numai ocazional raportate.

În al doilea rând, riscul HTA care poate fi atribuit obezității este de 26% la bărbați și 25% la femei [39]. Scăderea în greutate reduce presiunea arterială. Într-o meta-analiză, scăderea în greutate cu 1kg a fost asociată cu reducerea presiunii arteriale cu 1mmg, iar în studiul Trial of Hypertension Prevention, scăderea în greutate cu 2kg în interval de 6 luni a scăzut PAS și PAD cu 3,7 și 2,7 mmHg [40, 41]. Ca urmare, reducerea presiunii arteriale raportată în studiile analizate poate fi consecutivă nu aportului diferit de macronutrienți ci scăderii în greutate, care a fost similară în brațele de intervenție și de control. De altfel, o relație independentă, de tip cauzal între aportul de proteine și scăderea PA a fost raportată numai într-un singur studiu.

În al treilea rând, diferența aportului de proteine dintre brațe a fost în realitate mică, de numai 0,3g/kg zi, deși diferența dintre ponderea proteinelor în rația calorică totală a atins 15% (Tabelul II). Cu alte cuvinte, este posibil ca dietele „hiperproteice” să nu fi crescut suficient de mult aportul de proteine pentru a obține efecte asupra presiunii arteriale.

În al patrulea rând, studii experimentale sugerează că anumite proteine sau fragmente proteice pot ameliora rezistența la insulină [42, 43]. Astfel, crește sensibilitatea celulelor endoteliale la insulină și, implicit, producția de oxid nitric, cu efecte vasodilatatorii și un control mai facil al presiunii arteriale [44].

În sfârșit, aportul de sare este un determinant principal al presiunii arteriale și este în relație directă cu aportul de energie. Dietele fiind concepute izocaloric, este de presupus că reducerea similară a aportului caloric a fost asociată cu reducerea similară a presiunii arteriale. De aceea, diferențele mici ale scăderii presiunii arteriale ar fi, de fapt, consecința reducerii similare a aportului de sare.

În concluzie, dietele hipocalorice cu aport mai mare de proteine (25-30% din aportul caloric total) asociat cu un aport mai mic de glucide (<50% din aportul caloric total) influențează puțin presiunea arterială, comparativ cu dietele care au un aport mai mic de proteine (15-17%), la pacienți cu obezitate, sindrom metabolic sau diabet zaharat fără nefropatie clinic manifestă, deși dietele hiperproteice asigură reducerea semnificativă a greutateii și controlează relativ bine tulburările metabolismului glucidelor și al lipidelor. De altfel, efectul creșterii aportului de proteine asupra presiunii arteriale este dificil de evaluat în

acest context, deoarece presiunea arterială poate fi influențată nu numai de rația proteică, ci și de alți factori, cum ar fi scăderea ponderală și alți componenți ai dietei.

Scăderea aportului de proteine din dietă a fost studiată doar la pacienți cu diabet sau boală cronică de rinichi. Analiza noastră pe diabetici a arătat că, deși dietele hipoproteice pare a avea un ușor beneficiu asupra funcției renale, efectul lor asupra presiunii arteriale nu poate fi stabilit în lipsa informațiilor legate de procentul de pacienți hipertensivi și de medicația administrată. În plus, aderența la dietă în populația diabetică rămâne o mare provocare a clinicienilor. O meta-analiză a studiilor ce au analizat influența dietelor hipoproteice asupra funcției renale la pacienți cu nefropatie diabetică sugerează că aderența la dietă poate fi îmbunătățită prin adoptarea unei diete în stil mediteranean, bogată în alimente de origine vegetală, pește, ulei de măsline și săracă în carne roșie. Într-adevăr, studiile realizate în Italia incluse în această analiză au raportat o aderență bună la dietă [17, 27, 33].

În privința pacienților cu boală cronică de rinichi, dieta cu conținut scăzut sau foarte scăzut de proteine pare să ajute la controlul presiunii arteriale, în special prin reducerea aportului de sare din alimentație. Având în vedere sensibilitatea la sare a presiunii arteriale la această categorie de pacienți, precum și a beneficiilor asupra funcției renale a scăderii aportului proteic, această abordare dietetică pare a avea beneficii semnificative la pacienți cu BCR avansată. Aceste concluzii sunt susținute de o meta-analiză a studiilor randomizate ce au analizat dietele hipoproteice suplimentate cu cetoanalogi în boala cronică de rinichi [45]. Aceasta a raportat o scădere semnificativă atât a presiunii arteriale sistolice (-5mmHg, 95% CI -7.98, -3.32), cât și a celei diastolice (-2.39, 95% CI, -4.18, -0.6).

În concluzie, cu limitele amintite mai sus, variația aportului dietetic de proteine pare a avea un efect minim asupra presiunii arteriale, deși aportul mai mare de proteine este util în controlul greutateii și al tulburărilor metabolice (glucide, lipide) din obezitate, sindrom metabolic, iar aportul redus de proteine pare util în ameliorarea parametrilor renali (albuminurie, declin al eRFG), la pacienții cu boală cronică de rinichi.

3. Studiul 2 - Influența unei diete hipoproteice, hiposodate, asupra presiunii arteriale la pacienți cu BCR-D avansată

4.1 Introducere

Deși la pacienții cu BCR intervenția dietetică (dietă hipoproteică, suplimentată sau nu cu cetoanalogi) reprezintă o parte importantă a modificărilor de stil de viață recomandate, efectele ei au fost mai puțin studiate la pacienții cu boală cronică de rinichi apărută la diabetici (BCR-D) [46, 47]. Mai mult, relația dintre aportul de sare, dieta hipoproteică și presiunea arterială nu a fost evaluată la pacienți cu boală renală diabetică.

În studiul nostru, ne-am propus să investigăm fezabilitatea restricției de sodiu <5 g/zi pe termen lung, în combinație cu dieta hipoproteică suplimentată cu cetoanalogi, și rolul acestei intervenții în controlul presiunii arteriale la nivelul recomandat de KDIGO.

4.2 Ipoteze de cercetare:

1. O dietă hipoproteică suplimentată cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali duce la reducerea aportului de sare și a presiunii arteriale la pacienți cu BCR-D avansată și proteinurie de rang nefrotic.
2. Reducerea presiunii arteriale la pacienți cu BCR-D avansată și proteinurie de rang nefrotic este asociată cu îmbunătățirea funcției renale.
3. Reducerea presiunii arteriale la pacienți cu BCR-D avansată și proteinurie de rang nefrotic este asociată cu ameliorarea prognosticului cardiovascular.

4.3 Pacienți și metode

Tipul studiului

Pentru cercetarea ipotezei de lucru a fost conceput un studiu unicentric, prospectiv, ce a înrolat pacienți cu BCR-D (eRFG < 30 ml/min) și proteinurie (> 3.5 g/g creatininuria). Intervenția a constat în administrarea unei diete hipoproteice, (0,6 g/kg/zi), hiposodate, suplimentată cu cetoanalogi, consiliere nutrițională și ajustarea terapiei antihipertensive. Studiul a fost efectuat în Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr Carol Davila” între 1 aprilie 2014 și 1 august 2016.

Pacienți

Toți pacienții admiși în Clinica de Nefrologie între 1 Aprilie 2014 și 1 aprilie 2015 au fost evaluați în vederea inițierii în studiu.

Un număr de 452 de pacienți s-au încadrat în criteriile de includere și excludere prezentate mai sus. Înaintea înrolării în studiu, pacienții au fost informați că va fi necesar să urmeze o dietă predominant vegetariană, hipoproteică, suplimentată cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali. Doar cei ce au fost de acord să urmeze dieta și să ia numărul de tablete corespunzător greutateii uscate au fost incluși în faza de inițiere.

Pacienții ce au îndeplinit criteriile de selecție și au fost de acord cu includerea în studiu (n=97) au fost înrolați în faza de inițiere timp de 3 luni.

Acest studiu a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Nefrologie „Dr Carol Davila” (Număr de înregistrare 124/2013). Toți participanții au oferit consimțământul informat. Datele obținute au fost protejate și s-a respectat anonimatul pacienților, conform legilor în vigoare. Studiul a fost înregistrat la clinicaltrials.gov (Număr de înregistrare - NCT03415074) și a fost condus în concordanță cu Declarația de la Helsinki. Monitorizarea și tratamentul au urmat Ghidurile de bună practică [48].

Intervenția

Schema studiului este detaliată în **Figura 4.1**.

În timpul fazei de inițiere, tuturor pacienților înrolați le-a fost prescrisă o dietă hipoproteică cu un aport proteic zilnic de 0,6 g/kg greutate uscată ideală și un aport energetic total de 30 kcal/kg greutate uscată ideală.

Pacienții aderenți la dietă în timpul fazei de inițiere (n=92) au fost selecționați pentru a primi intervenția nutrițională reprezentată de dieta hipoproteică suplimentată cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali (aport proteic 0.6 g/zi, în principal de origine vegetală, plus Ketosteril™, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germania, 1 tableta/10 kg) pentru 12 luni, cu un aport energetic zilnic de 30 kcal/kg greutate uscată ideală.

Monitorizarea și tratamentul au urmărit Ghidurile de bună practică [48].

Toți pacienții au primit consiliere nutrițională intensivă lunar în timpul fazei de inițiere, la doua săptămâni în timpul primei luni, lunar pentru următoarele 3 luni, apoi trimestrial (**Figura 4.1**)

Toți subiecții au fost evaluați clinic și tuturor li s-au recoltat probe de laborator la înrolare, și apoi lunar, până la sfârșitul studiului.

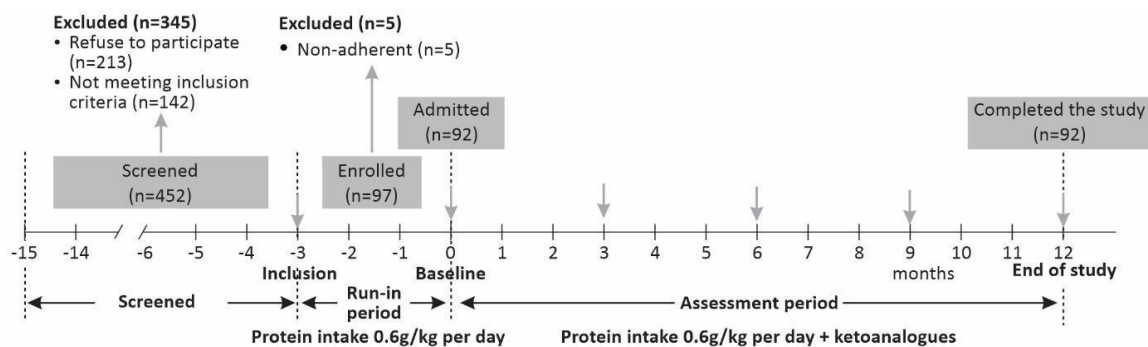


Figura 4.1 - Structura studiului

Parametri

Scopul studiului a fost analiza relației dintre presiunea arterială și aportul de sare la pacienții cu BCR-D ce au urmat o dietă hipoproteică suplimentată cu cetoanalogi, luând în considerare și rolul diureticelor și al iSRAA.

Parametri finali de eficacitate au fost un aport de sare ≤ 5 g/zi și o MAP ≤ 97 mmHg (corespunzătoare unei PA $\leq 130/80$ mmHg), conform recomandărilor KDIGO [49], și ca parametru final de siguranță – apariția evenimentelor cardiovasculare.

Comorbiditățile au fost evaluate folosind scorul Davies la începutul și finalul studiului [50]. Evenimentele cardiovasculare (sindroame coronariene acute, revascularizare coronariană, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor, accidente vasculare periferice), episoadele de insuficiență renală acută și accidentele prin cădere de la propria înălțime au fost înregistrate în toate momentele studiului.

Analiza statistică

Variabilele continue sunt prezentate ca mediană sau medie, cu un interval de încredere de 95%, în funcție de distribuție, iar valorile nominale sunt prezentate ca procente.

Comparațiile au fost evaluate prin testele t-Student, Wilcoxon *împerecheat* și *neîmperecheat*, Mann-Whitney pentru variabilele continue și prin testele Pearson's Chi² sau Z-score pentru variabilele nominale.

Corelațiile au fost evaluate prin testul tau Kendall.

Datele înregistrate la includere, luna 6 și la finalul studiului au fost folosite pentru evaluarea parametrilor finali– controlul TA (MAP ≤ 97 mmHg; Da/Nu), aportul de sare ≤ 5 g/zi; Da/Nu) și evenimentele cardiovasculare (Da/Nu) prin regresie logistică binară. Variabilele cu date non-parametrice au fost logaritmice pentru normalizare.

Analizele au fost realizate cu Analyse-it™ și IMB SPSS™.

4.4 Rezultate

În timpul perioadei de recrutare de 12 luni au fost evaluați 452 de pacienți cu boală renală diabetică (BCR-D) și proteinurie avansată, neincluși în program de dializă. Dintre aceștia, numai 97 (21.4%) au putut fi înrolați în faza de inițiere: 213 pacienți au refuzat să participe iar 142 nu au îndeplinit criteriile de selecție.

În timpul fazei de inițiere, 92 de pacienți din cei 97 înrolați (94.8%) au fost aderenți și au fost incluși în faza de intervenție (20% din populația evaluată).

4.4.1 Caracteristicile pacienților în perioada de inițiere

Au fost incluși nouăzeci și doi de pacienți diabetici, 42% cu vârsta peste 65 de ani (vârsta mediană 61 de ani), 66% de sex masculin. Toți erau supraponderali, 67% în tratament cu insulină, dar numai 8% cu hemoglobina glicozilată sub 7.5%. Toți aveau BCR stadiul 4+ (mediana eRFG 11.7 [11.2-12.2 ml/min]) și proteinurie de rang nefrotic (4.8 [4.6-5.2] g/g creatininurie).

După cum era de așteptat, 97% erau hipertensivi - MAP mediană 98 (93;102) mmHg - 85% aveau tratament anti hipertensiv (85% inhibitori RAAS, 52% diuretice), dar numai 37% aveau un control optim al tensiunii arteriale.

Excreția urinară de sodiu a fost de 135 (132-142) mmol/zi și raportul sodiu/potasiu scăzut 3,1 (3; 3,2), sugerând un aport crescut de sare și scăzut de potasiu.

Deși aveau o stare clinică bună, scorul Davis mediu a fost 4 (4 la 4) la inițiere.

În perioada de inițiere, de la includere până la începutul studiului, aportul proteic și energetic au scăzut la valorile protocolului, și anume 0.7 (0.7-0.7) g/zi, respectiv 31 (30-32) kcal/kg/zi.

MAP și proporția de pacienți cu TA controlată au rămas nemodificate, dar excreția urinară de sodiu a scăzut (Figura 5.2, Figura 5.3). Proteinuria a rămas neschimbată, în timp ce eRFG a crescut, probabil datorită aportului scăzut de creatinină din proteine animale. IMC a scăzut și controlul glicemic s-a îmbunătățit.

Tabel 4.3 - Efectele dietei asupra parametrilor urmăriți

| | Includere | Sfârșitul studiului | Diferență* | P |
|---|-------------------|---------------------|--------------------|---------|
| PAS (mmHg) | 125 (120; 140) | 120 (110; 130) | -5 (-15; 0.0) | 0.08 |
| PAD (mmHg) | 80 (75; 80) | 65 (60; 65) | -15 (-20; -10) | <0.0001 |
| MAP (mmHg) | 98 (93;102) | 88 (85; 88) | -13 (-17; -6) | <0.0001 |
| MAP ≤97 mmHg (% pts.) | 47% | 84% | 37% (24; 49) | <0.0001 |
| PP (mmHg) | 55 (40; 63) | 53 (40; 64) | 5 (-5; 15) | 0.4 |
| IMC (kg/m ²) | 27.3 (26.6; 28.4) | 26.0 (25.1; 26.8) | -1.5 (-2.2; -0.83) | <0.0001 |
| Scor Davis | 4.0 (4.0; 5.0) | 5.0 (4.0; 6.0) | 0.0 (-.01; 0.0) | 0.08 |
| Proteinurie (g/zi) | 4.8 (4.6; 5.2) | 1.6 (1.5; 1.7) | -3.4 (-3.8; -3.1) | <0.0001 |
| eRFG (mL/min/1.73 m ²) | 11.7 (11.2; 12.2) | 11.0 (10.3; 11.5) | -0.9 (-1.6; -0.1) | 0.02 |
| FENa (%) | 0.6% (0.5; 0.6) | 0.5% (0.4; 0.7) | 0.0% (0.0; 0.1) | 0.6 |
| HbA1c (%) | 8.5 (8.4; 8.7) | 8.1 (7.8; 8.3) | -0.5 (-0.3; -0.8) | <0.0001 |
| Aportul estimat de sare (g/zi) | 7.2 (6.7-7.5) | 4.5 (3.9; 4.8) | -2.5 (-2.9; -2.1) | <0.0001 |
| Aportul estimat de sare ≤5g/zi (% pts.) | 9% | 66% | 58% (45; 68) | <0.0001 |
| Aportul estimat de proteine (g/kg zi) | 0.9 (0.9; 1) | 0.6 (0.6; 0.7) | -0.2 (-0.3; -0.2) | <0.0001 |
| Aportul estimat de energie (kcal/kg zi) | 31 (30-32) | 31 (30-32) | -0.7 (-1.7; 0.3) | 0.3 |
| Tratament anti hipertensiv (% pts.) | | | | |
| • iSRAA | 85% | 75% | -10% (-21; 2) | 0.09 |
| • Furosemid | 52% | 87% | 35% (22; 47) | <0.0001 |
| • Tratament antiHTA prezent | 94% | 87% | -7% (-16; 2%) | 0.1 |
| Evenimente cardiovasculare (%) | 0% | 20% | 20% (13%; 29%) | <0.0001 |
| * Sfârșitul studiului vs Includere | | | | |
| Datele sunt prezentate ca mediana/medie și 95 interval de încredere, sau procente. | | | | |
| PAS – presiunea arterială sistolică; PAD – presiunea arterială diastolică; eRFG – rata estimată de filtrare glomerulară, FENa – Excreția fracționată a sodiului; HbA1c – hemoglobina glicozilată; MAP – presiunea arterială medie; PP – presiunea pulsului; iSRAA – inhibitori ai sistemului angiotensină-aldosteron. | | | | |

4.4.2 Efectele intervenției multifactoriale

Aportul estimat de sare a scăzut de la includere până la sfârșitul studiului cu 2,5 g/zi, iar între lunile 10 și 12 a fost între valorile țintă (≤ 5 g/zi), iar proporția pacienților cu un aport de sare între valorile țintă a crescut cu 58% (**Figura 4.2, Tabelul 4.2**). Aportul de proteine a scăzut de la 0,9 la 0,6 g/zi și a fost stabil în jurul valorii de 0,6 g/zi la toate momentele studiului, în timp ce aportul de energie a fost constant în jurul valorii de 31kcal/kg-zi (aproape de valoarea țintă – 30 kcal/kg-zi). Deci, aderența la intervenția nutrițională a fost bună.

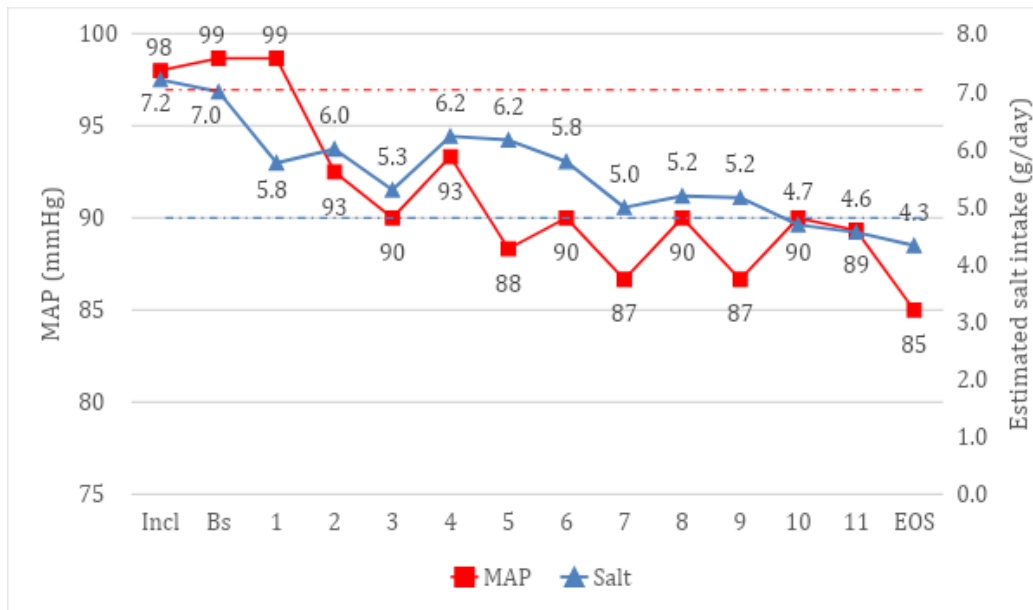


Figura 4.2 - Aportul median estimat de sare și MAP mediană

MAP mediană a scăzut de la includere la finalul studiului cu 13 mmHg, și a fost sub 97 mmHg din luna a treia. Proporția pacienților ce au atins MAP țintă a crescut cu 37% până la sfârșitul studiului. TAS a fost în scădere (Diferența Includere-Finalul studiului – 5mmHg), în jurul valorii de 130 mmHg la toate momentele studiului. TAD a scăzut în mod semnificativ cu 15 mmHg și a fost în jur de 70 mmHg la momentele studiului. Cu toate acestea, PP a rămas neschimbată.

Proporția pacienților ce au necesitat tratament anti hipertensiv a rămas neschimbată, dar la finalul studiului, o proporție mai mare de pacienți erau tratați cu furosemid (87 vs 53%), și mai puțin cu iSRAA (75 vs 85%).

IMC a scăzut semnificativ (cu 1,5 kg/m²) și controlul glicemic a fost îmbunătățit (deși nu semnificativ statistic).

Evenimentele cardiovasculare au apărut pe parcursul studiului la 20% dintre pacienți, iar scorul de comorbiditate Davies a avut o tendință ascendentă.

Într-un an, proteinuria a scăzut în mod impresionant cu 3,4 g/g creatininurie, în timp de eGFR a scăzut cu doar 0,9 ml/min la o cohorta de pacienți diabetici cu BCR std 4+ și proteinurie avansată. Niciun pacient nu necesitat terapie de substituție renală, și nu a fost înregistrat niciun deces [51].

Prin urmare, intervenția multifactorială (constituită din intervenție dietetică complexă și tratament anti hipertensiv) a permis o reducere stabilă a aportului de sare (aproape de recomandările de 5 g/zi), controlul tensiunii arteriale (MAP ≤ 97mmHg) și îmbunătățirea

parametrilor renali la acești pacienți diabetici cu risc crescut, dar a crescut riscul de evenimente cardiovasculare.

4.4.3 Intervenția multifactorială și aportul de sare

În ultimele 6 luni ale studiului, aportul de sare estimat a fost ≤ 5 g/zi în 72% din măsurători. În analiza univariată, acești pacienți au fost mai tineri, predominant de sex masculin, cu o scădere mai importantă a IMC și FENa, MAP, proteinurie, eRFG și aport energetic mai scăzute, și au fost tratați mai frecvent cu furosemid (*Tabelul 4.5*).

Toate variabilele asociate în mod semnificativ cu un aport de sare ≤ 5 g/zi au fost introduse într-un model de regresie logistică, folosind aportul de sare ≤ 5 g/zi ca variabilă dependentă. Acesta a fost asociat independent cu vârsta mai mică, FENa, proteinurie și eRFG mai scăzute. Pacienții cu aport de sare ≤ 5 g/zi au fost tratați mai frecvent cu furosemid. IMC scăzut și MAP au fost păstrate în model, dar nu au avut o contribuție semnificativă. Modelul prezice corect 81% din cazuri. Rezultate similare au fost obținute în alte două modele – cu și fără tratament diuretic, construite pentru a exclude efectul furosemidului asupra aportului estimat de sare (tratamentul cu furosemid crește natriureza, consecința fiind supraestimarea aportului de sodiu).

Astfel, în această cohortă de pacienți diabetici cu proteinurie de rang nefrotic și BCR avansată, a fost posibilă scăderea aportului de sare la nivelul recomandat de KDIGO prin intervenție terapeutică. Aportul redus de sare din dietă pare să fi contribuit la scăderea lichidului extracelular – mai eficientă la pacienții mai tineri- și a dus la scăderea IMC, FENa, MAP, eRFG și a proteinuriei. Cu toate acestea, atingerea aportului de sare țintă nu pare legat de aportul de proteine și energie, și nu a scăzut necesarul de diuretice.

Tabel 4.5 - Factori asociați cu un aport estimat de sare sub 5g/zi

| | Univariata* | | | | Multivariata† | | P |
|---|----------------------|----------------------|------------------------|---------|---------------|-------------------|---------|
| | >5g/zi | ≤5g/zi | Diferența | p | B±SE | Exp(B) (95% CI) | |
| Vârsta (ani) | 63 (61; 65) | 58 (57; 60) | -4 (-8; -1) | 0.004 | -6.9±2.0 | 0.00 (0.00; 0.05) | 0.0005 |
| Sex (%M) | 31% | 41% | 10% (-1; 22) | 0.07 | - | - | - |
| IMC (kg/m ²) | 27.0 (26.6; 27.4) | 26.1 (25.4; 27.1) | -0.8 (-1.4; -0.2) | 0.0008 | -8.0±4.6 | 0.00 (0.00; 2.9) | 0.08 |
| MAP (mmHg) | 92 (90; 95) | 88 (87; 92) | -5 (-8; -2) | 0.004 | -3.4±2.5 | 0.1 (0.0; 11.9) | 0.2 |
| MAP ≤97 mmHg (% pts.) | 61% | 79% | 19% (8; 28) | 0.0008 | - | - | - |
| Proteinurie (g/zi) | 4.1 (3.6; 4.7) | 1.8 (1.7; 2.1) | -1.9 (-3.3; -1.5) | <0.0001 | -4.1±0.7 | 0.2 (0.00; 0.06) | <0.0001 |
| eRFG (mL/min/1.73 m ²) | 12 (12; 13) | 11 (10; 12) | -1.4 (-2.1; -0.8) | <0.0001 | -10.4±2.0 | 0.00 (0.00; 0.01) | <0.0001 |
| FENa (%) | 0.5% (0.5; 0.5) | 0.4% (0.4; 0.5) | -0.1% (-0.1; -0.01) | 0.02 | -6.2±1.2 | 0.00 (0.00; 0.02) | <0.0001 |
| Aportul estimat de proteine (g/kg zi) | 0.63 (0.62 ;0.64) | 0.63 (0.62 ;0.64) | 0.00 (0.01; -0.02) | 0.7 | | | |
| Aportul estimat de energie (kcal/kg zi) | 31 (31-32) | 30 (29-32) | -1 (-2; -0.3) | 0.009 | - | - | - |
| Tratament anti hipertensiv (% pts.) | | | | | | | |
| iSRAA | 86% | 85% | -2% (-11; 6) | 0.7 | | | |
| Furosemid | 63% | 89% | 26% (17; 34%) | <0.0001 | 1.1±0.5 | 3.0 (1.2; 7.5) | 0.02 |

* ≤5g/zi vs. >5g/zi
 Datele sunt prezentate ca medie/mediană și interval de încredere 95% sau procente
 † Regresia logistică binomială (ultimul pas). Variabile dependente: aportul estimat de sare ≤5g/zi vs >5g/zi. Variabile independente în primul pas (logaritmi): vârstă, IMC –index de masă corporală, eRFG – rata estimată a filtratului glomerular, Aport estimat de energie, Aport estimat de proteine, FENa – excreția fracționată a sodiului (%); Furosemid (D/N), MAP – Presiunea arterială medie; Proteinurie. Cox&Snell R2 0.36, p<0.0001 (predicție corectă 81%); Hosmer Lemeshow test p=0.8

4.4.4 Intervenția multifactorială și presiunea arterială

MAP a scăzut de la includere la luna a treia și a rămas stabilă după aceea (aproximativ 90 mmHg) până la finalul studiului, rezultând o diferență Final Studiu – Includere de -13 mmHg. În timpul studiului, 65% din măsurătorile MAP au fost sub valoarea țintă, iar procentul pacienților care au atins parametrul de eficacitate MAP a crescut cu 84% (**Figura 4.5, Tabelul 4.3**).

Pacienții care au atins MAP țintă au avut proteinurie și HbA1c mai scăzute, dar eRFG nemodificat. Aportul estimat de sare, proteine și energie a fost mai mic, iar pacienții au necesitat mai puțin tratament diuretic. Evenimentele cardiovasculare au fost cu 18% mai frecvente la pacienții ce au atins MAP țintă.

În analiza multivariată, MAP ≤97mmHg a fost asociată cu un aport estimat de sare și de proteine mai mic, și cu o tendință spre proteinurie redusă. Tratamentul anti hipertensiv, inclus în model, nu a avut o contribuție semnificativă. A existat o asociație puternică între MAP ≤97mmHg și rata de evenimente cardiovasculare. Cu toate acestea, MAP redusă a avut un

efect favorabil asupra parametrilor renali (tendință spre proteinurie mai redusă, eFRG stabil), dar a fost în mod direct asociată cu un risc cardiovascular crescut.

Tabel 4.7 - Factori asociați cu controlul presiunii arteriale (MAP ≤97mmHg)

| | Univariată* | | | | Multivariată† | | |
|-------------------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------|---------|---------------|-------------------|------|
| | Presiunea arterială medie | | | p | B±SE | Exp(B) (95% CI) | p |
| | >97mmHg | ≤97mmHg | Diferența* | | | | |
| Vârsta (ani) | 61 (60; 65) | 61 (58; 64) | 0 (-2; 3) | 0.9 | - | - | - |
| Sex (%M) | 32% | 35% | 3% (-7; 13%) | 0.5 | - | - | - |
| IMC (kg/m ²) | 26.8 (25.8; 27.5) | 26.9 (26.8; 27.2) | 0.0 (-0.6; 0.6) | 0.9 | - | - | - |
| Proteinurie (g/zi) | 4.7 (4.0; 5.0) | 2.8 (2.6; 3.1) | -1.3 (-1.8; -0.9) | <0.0001 | -1.1±0.7 | 0.33 (0.09; 1.20) | 0.09 |
| eFRG (mL/min/1.73 m ²) | 12.0 (11.5; 12.8) | 11.7 (11.4; 12.2) | -0.4 (-1.0; 0.2) | 0.2 | - | - | - |
| FENa (%) | 0.5% (0.5; 0.5) | 0.4% (0.4; 0.5) | 0.0% (0.01; 0.0) | 0.3 | - | - | - |
| HbA1c (%) | 8.3% (8.1; 8.5) | 8.0 (7.8; 8.1) | -0.3 (-0.5; -0.1) | 0.006 | - | - | - |
| Aport de sare (g/zi) | 6.8 (6.4; 7.2) | 5.9 (5.5; 6.2) | -0.9 (-1.7; -0.6) | <0.0001 | -3.8±1.5 | 0.02 (0.00; 0.45) | 0.02 |
| Aport de sare sub ținta (% pts.) | 16% | 32% | 16% (7; 24) | 0.0008 | - | - | - |
| Aport de proteine (g/kg zi) | 0.62 (0.60; 0.64) | 0.61 (0.60; 0.62) | -0.01 (-0.03; -0.00) | 0.1 | -8.6±3.3 | 0.00 (0.00; 0.13) | 0.01 |
| Aport energetic (kcal/kg zi) | 31.5 (30.4; 32.5) | 30.5 (30.0; 31.2) | -0.9 (-1.7; 0.0) | 0.05 | -2.9±3.1 | 0.06 (0.00; 22.5) | 0.4 |
| Tratament anti hipertensiv (% pts.) | | | | | | | |
| iSRAA | 88% | 85% | -4% (-10; 4) | 0.4 | - | - | - |
| Furosemid | 58% | 76% | 17% (7; 27) | 0.0006 | 0.4±0.3 | 1.44 (0.75; 2.77) | 0.3 |
| Evenimente CV (Da) | 8% | 26% | 18% (10; 25) | <0.0001 | 1.1±0.5 | 3.0 (1.2; 7.3) | 0.02 |

Datele sunt prezentate ca medie/mediană și interval de încredere 95% sau procente
eFRG – rata estimată de filtrare glomerulară; FENa – Excreția fracționată a sodiului; HbA1c – hemoglobina glicozilată; MAP – presiunea arterială medie; iSRAA – sistemul renină-angiotensină-aldosteron, CV – Cardiovasculare, * MAP ≤97mmHg vs. MAP >97mmHg
† † Regresia logistică binomială (ultimul pas). Variabila dependentă MAP ≤97mmHg vs. >97mmHg; Variabile independente în primul pas (logaritmi): Evenimente cardiovasculare (Da vs. Nu); Aport estimat de proteine; Aport estimat de energie; Aport estimat de sare; Hb1c; Proteinurie, Furosemid (Da vs. Nu). Predicție corectă 78%; Cox&Snell R2 0,17; p<0.0001; Hosmer Lemeshow test p=0.29

4.4.5 Intervenția multifactorială, aportul de sare, presiunea arterială și evenimentele cardiovasculare.

Deși 40% din pacienți aveau vârsta peste 65 de ani, BCR avansată și scor Davies crescut (scor median 4 la includere), iar TAS a fost sub 110 mmHg în 25% din măsurători, nu au fost observate episoade de hipotensiune ortostatică, căderi de la propria înălțime sau episoade de injurie renală acută.

Tabel 4.8 - Factori asociați cu evenimentele cardiovasculare

| | Univariată | | | | Multivariată† | | |
|--|----------------------------|-------------------|---------------------|---------|---------------|-------------------|---------|
| | Evenimente cardiovasculare | | | | B±SE | Exp(B) (95%CI) | p |
| | No | Yes | Diferența* | P | | | |
| Vârsta (ani) | 62 (60; 65) | 58 (57; 63) | -3 (-7; 0) | 0.09 | -3.6±1.7 | 0.03 (0.00; 0.77) | 0.03 |
| Sex (%M) | 37% | 22% | -14% (-24; -2) | 0.02 | - | - | - |
| IMC (kg/m ²) | 26.8 (26.3; 27.1) | 27.6 (26.2; 28.7) | 0.5 (-0.3; 1.2) | 0.4 | | | |
| MAP (mmHg) | 93 (90; 95) | 88 (77; 90) | -10 (-13; -5) | <0.0001 | -9.4±2.0 | 0.00 (0.00; 0.00) | <0.0001 |
| MAP ≤97mmHg (%) | 61% | 88% | 26% (15; 24) | 0.006 | | | |
| eRFG** | 12 (11; 12) | 13 (12; 16) | 2 (1; 3) | 0.0002 | 4.3±1.3 | 76.6 (6.5; 899) | 0.001 |
| Proteinurie (g/zi) | 3.4 (3.0; 3.7) | 3.4 (2.7; 4.3) | -0.1 (-0.5; 0.4) | 0.8 | | | |
| FENa (%) | 0.5% (0.5; 0.5) | 0.4% (0.3; 0.5) | -0.1 (-0.1; 0.0) | 0.002 | - | - | - |
| Aport estimat de sare (g/zi) | 5.9 (5.1; 6.2) | 5.8 (5.5; 6.2) | -0.3 (-0.7; 0.1) | 0.2 | | | |
| Aport de sare sub ținta (% pts.) | 26% | 29% | 3% (-6; 16) | 0.5 | - | - | - |
| Aportul estimat de proteine (g/kg zi) | 0.65 (0.64; 0.67) | 0.63 (0.61; 0.66) | -0.02 (-0.05; 0.00) | 0.07 | -4.6±2.9 | 0.01 (0.00; 2.67) | 0.1 |
| Aportul estimat de energie (kcal/kg zi) | 31 (30; 32) | 30 (29; 31) | -1 (-2; 0) | 0.08 | - | - | - |
| Tratament anti hipertensiv (% pts.) | | | | | | | |
| iSRAA | 85% | 90% | 5 (-4; 12) | 0.2 | | | |
| Furosemid | 68% | 76% | 8% (-4; 19) | 0.2 | | | |
| Scor Davies la finalul studiului | 6 (6;6) | 4 (4; 5) | 1 (0; 2) | 0.0006 | 7.5±1.2 | 1787 (169; 18867) | <0.0001 |
| <p>Datele sunt prezentate mediană (interval de încredere 95%) sau procente IMC – indice de masă corporală; eRFG – rata estimată a filtrării glomerulare; FENa – Excreția fracționată a sodiului; MAP – Presiunea arterială medie; * Da vs. Nu ** ml/min/1.73m² † Regresie logistică bivariată. Variabilă dependentă Evenimente cardiovasculare (Da vs. Nu). Variabile independente (logaritmi) la pasul 1: Vârsta, Sex, MAP, eRFG, FENa, Aport estimat de proteine și energie, Scor Davies. Cox&Snell R² 0.23; p<0.0001 (correct prediction 84%); Hosmer&Lemeshow test p=0.17</p> | | | | | | | |

Cu toate acestea, pe parcursul unui an au fost înregistrate evenimente cardiovasculare la 20% din pacienți, mai frecvent la femeii mai tinere. Evenimentele cerebrovasculare (accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor) au fost mai frecvente decât evenimente cardiovasculare (sindroame coronariene acute, revascularizare coronariană, insuficiență cardiacă sau evenimente vasculare periferice) (14 vs 9%).

MAP și FENa au fost mai scăzute la cei cu evenimente cardiovasculare, probabil datorită scăderii lichidului extracelular. IMC nu a prezentat variație în funcție de evenimentele cardiovasculare și eRFG a fost mai mare la cei cu evenimente cardiovasculare. Nu au existat

diferențe semnificative între aportul estimat de sare, proteine, energie, deși pacienții cu evenimente cardiovasculare au prezentat o tendință descendentă.

Scorul Davies a fost similar la includere, dar a crescut la sfârșitul studiului la cei cu evenimente cardiovasculare. Agravarea comorbidităților a fost cel mai probabil legată de presiunea arterială mică.

În regresia logistică, apariția evenimentelor cardiovasculare a fost asociată în mod independent cu vârsta mai mică, MAP mai scăzută, eGFR mai mare și cu un scor mai mare de comorbidități. Aportul mai mic de proteine a fost reținut în model, dar nu a avut contribuție semnificativă. Cu toate acestea, modelul a avut putere statistică scăzută, probabil din cauza numărului scăzut de evenimente. Astfel, o MAP mai scăzută, corelată cu intervenția dietetică, a fost asociată cu apariția evenimentelor cardiovasculare.

4.5 Discuții

Boala renală diabetică reprezintă o afecțiune frecventă, cu un prognostic rezervat și opțiuni terapeutice limitate. Hipertensiunea arterială reprezintă una din cele mai frecvente complicații ale bolii cronice de rinichi și un factor major de risc cardiovascular. Controlul tensiunii arteriale este greu de obținut la acești pacienți.

În acest studiu, intervenția personalizată multifactorială, ce a inclus o dietă hiposodată, hipoproteică (0,6g/g-zi, în cea mai mare parte de origine vegetală), a scăzut aportul de sare pe termen lung și tensiunea arterială medie până la țintele recomandate de KDIGO (≤ 5 g sare/zi; ≤ 97 mmHg). Aportul scăzut de sare a fost asociat cu scăderea tensiunii arteriale, aparent corelată cu scăderea lichidului extracelular. Cu toate acestea, MAP ≤ 97 mmHg, corelată cu aportul mai mic de sare și proteine, deși a influențat favorabil proteinuria și eGFR, a crescut riscul de evenimente cardiovasculare.

Acesta este unul dintre puținele studii care au abordat relația dintre TA și aportul de sare și proteine la pacienții cu proteinurie de rang nefrotic (4,8 g/g creatinină urinară) BRD avansată (eGFR 11,7 ml/min) și singurul cu o durată de 15 luni. Mai mult, acest studiu a examinat efectele unei intervenții multifactoriale, utilizând criteriile KDIGO recomandate pentru restricția aportului de sare și tensiunea arterială.

La includere, aportul de sare a fost de 7,7g/zi, mult sub aportul estimat de sare în populația României (12g/zi) [52], ceea ce înseamnă că pacienții erau conștienți de necesitatea reducerii aportului de sare. Cu toate acestea, intervenția dietetică a redus aportul de sare la mai puțin de 5g/zi, iar 72% din măsurătorile din ultimele 6 luni ale studiului au fost sub ținta recomandată de KDIGO. Cu toate acestea, reducerea aportului de sare pare să nu fie asociată

cu aportul de proteine. Acest lucru este în concordanță cu datele dintr-un studiu cu o durată mai scurtă (6 luni) realizat de Bellizzi și colab, care a inclus doar câțiva pacienți diabetici, în care LPD a permis o reducere de 3g (la 7,2g/zi) a aportului de sare, de asemenea, fără legătură cu componentele LPD [32].

Reducerea aportului de sare sub valorile recomandate de KDIGO a fost asociată cu IMC, FENa și eGFR mai scăzute, sugerând, contracția volumului circulant. Proteinuria a fost de asemenea redusă, probabil, în parte datorită scăderii TA și eGFR și, în parte, datorită consumului redus de sare. O relație directă sare - proteinurie, mai strânsă la pacienții diabetici, a fost raportată în studii experimentale și de cohortă [53, 54], sugerând un efect direct al sodiului asupra disfuncției endoteliale glomerulare.

Controlul presiunii arteriale are o importanță deosebită, în special la pacienți diabetici, aflați într-o categorie de risc crescut, precum cei incluși în studiul nostru. Rezultatele studiului nostru arată nu numai o reducere impresionantă a MAP (-14 mmHg) - corelată cu un o scădere cu 2.5 g a aportului de sare, dar și o scădere cu 13% a proporției de pacienți ce au necesitat tratament antihipertensiv. Aceste rezultate sunt în concordanță cu Bellizzi și col. Care au raportat o reducere a PA de o magnitudine similară (-12mmHg) la pacienți cu BCR std 3b-4 ce au urmat o dietă cu conținut proteic foarte scăzut suplimentată cu cetoanalogi [32]. În schimb, restricția de sare duce la o scădere mai mică a PA (7-8mmHg) la pacienți hipertensivi cu funcție renală normală, diabetici [55] sau nu [56]. Aceste date subliniază importanța restricției de sodiu pentru controlul presiunii arteriale la pacienți cu BCR avansată, precum și rolul crucial al sensibilității la sare.

În analiza de regresie logistică, atingerea parametrului presional ($MAP \leq 97$ mmHg) a fost asociată cu un aport mai mic de sare și proteine. Carnea neprocesată nu are un conținut mare de sodiu, dar crește natriureza prin modificări induse în hemodinamica renală [57]. Carnea procesată dobândește o cantitate mare de sodiu prin prelucrare. Astfel, la pacienți cu o dietă predominant vegetariană ne așteptăm la o scădere a aportului de sare. De fapt, un studiu a arătat o reducere cu 38% a aportului de sare asociat cu o scădere cu 30% a aportului de carne [32]. În studiul nostru, aportul de sare și proteine a scăzut de la includere la sfârșitul studiului cu 35% și 22%, dar nu am găsit o corelație între aportul de sare și cel de proteine.

Având în vedere că în studiul nostru, aportul de sare și de proteine nu au fost corelate, dar ambele au fost asociate cu $MAP \leq 97$ mmHg, am încercat să găsim alte explicații. Relația dintre aportul proteic și controlul PA este complexă și puțin înțeleasă. În populația generală, majoritatea studiilor au găsit o asociere inversă între aportul proteic și presiunea arterială [58–60]. Cu toate acestea, la pacienții cu BCR sau diabet, aportul dietetic de proteine a fost

asociat cu un control presional mai bun [20, 24, 32, 61]. Aceste diferențe pot și explicate prin efectul proteinelor din dietă, nu doar asupra aportului de sodiu, ci și asupra funcției endoteliale. Anumiți aminoacizi au proprietăți antiinflamatorii, antioxidante și vasorelaxante, explicând efectul benefic observat la pacienți cu funcție endotelială prezervată [62]. Aceste mecanisme pot deveni ineficiente la pacienți cu disfuncție endotelială, cum ar fi persoane vârstnice, sau la pacienți cu BCR sau diabet zaharat avansat. Cu toate acestea, este posibil ca prin creșterea concentrației plasmatică a unor aminoacizi specifici, suplimentele de cetoanalogi să fi jucat un rol direct în controlul presiunii arteriale [24].

Cohorta noastră a fost compusă din subiecți dificili, excluși de obicei din studii clinice - 40% aveau peste 65 de ani, toți cu proteinurie importantă, BCR avansată, diabet zaharat prost controlat și comorbidități importante (scor Davies 4 la includere). Astfel, a fost important să ne asigurăm de siguranța reducerii presiunii arteriale la nivelul propus. Nivelul optim al presiunii arteriale în boala renală diabetică este încă un subiect controversat, deși există un consens în recomandarea unei PA sub 130/80mmHg [49, 63]. Studiul ACCORD a găsit o reducere mică, dar nesemnificativă statistic în evenimente cardiovasculare în brațul cu control PA intensiv (SBP sub 120mmHg) la pacienți diabetici cu BCR în primele stadii [64]. Mai recent, studiul SPRINT a arătat o importantă reducere a riscului cardiovascular și a mortalității la pacienții fără BCR ce au beneficiat de control intensiv al PA (SBP sub 120mmHg) (cu prețul unei creșteri în evenimentele adverse renale). Cu toate acestea, efectul a fost doar marginal la cei cu BCR [65].

În acest studiu am evaluat ca parametru de eficacitate PA recomandată de KDIGO ($MAP \leq 97$ mmHg, i.e. $\leq 130/80$ mmHg). Evenimentele cardiovasculare au apărut la 20% din pacienți de-a lungul studiului. $MAP \leq 97$ mmHg a fost asociată cu o rată mai mare a evenimentelor cardiovasculare și cu agravarea comorbidităților, dar cu ameliorarea proteinuriei și a progresiei BCR. Nu au fost observate episoade de injurie renală acută și declinul în rata de filtrare glomerulară a fost aproape de limitele fiziologice (0.9 ml/min/an). Astfel, contrar rezultatelor din studiul SPRINT [65], datele noastre sugerează că reducerea $MAP \leq 97$ mmHg, cel puțin la această categorie de pacienți, poate avea avantaje în privința funcției renale, însă cu prețul creșterii riscului cardiovascular.

Studiul nostru are câteva puncte forte importante, cum ar fi intervenția personalizată multifactorială, ce a inclus un program dietetic controlat, aplicat în viața cotidiană. De asemenea, am avut o aderență bună la regimul prescris, deși acest lucru poate fi datorat selecției riguroase (doar 21,4% din subiecții selectați au fost înscriși în studiu). Mai mult,

durata studiului a fost mai mare (15 luni) decât majoritatea studiilor ce au investigat efectul aportului de sare.

O posibilă limitare este evaluarea aportului de sare doar prin excreția urinară de sodiu. Pacienții cu BCR prezintă o variabilitate intraindividuală marcată a excreției de sodiu de la zi la zi [66, 67]. Chiar și în contextul unui aport de sare controlat, variația excreției de sodiu a fost urmată de modificări în nivelul aldosteronului seric [68], sugerând că natriureza izolată nu este un indicator stabil al aportului de sare în BCR avansată. Mai mult, este posibil ca terapia cu furosemid să influențeze estimarea aportului de sare prin creșterea excreției de sodiu. Cu toate acestea, terapia cu furosemid nu a fost legată de controlul MAP în studiul nostru, și semnificația variabilelor asociate cu un aport de sare ≤ 5 g/zi nu a fost schimbată când furosemidul a fost exclus din model.

Cea mai importantă limitare a studiului nostru este reprezentată de lipsa unui grup control. De asemenea, numărul relativ redus de participanți face dificilă excluderea unor factori necunoscuți ce ar putea fi implicați în relațiile descrise. Este necesar un studiu randomizat de lungă durată pentru o mai bună evaluare a relațiilor cauză-efect. Efectul „de centru” poate reprezenta și el o limitare, având în vedere experiența locală cu intervenții nutriționale în boala cronică de rinichi avansată și consecutiv, adresabilitatea și aderența bună la dietă.

Concluzii și contribuții personale

În primul studiu din această lucrare am arătat că la pacienții cu obezitate, sindrom metabolic, diabet zaharat fără nefropatie diabetică clinic manifestă, dietele hipocalorice cu aport mai mare de proteine (25-30% din aportul caloric total) asociat cu un aport mai mic de glucide (<50% din aportul caloric total) influențează puțin presiunea arterială, comparativ cu dietele care au un aport mai mic de proteine (15-17%), deși par, cel puțin pe termen scurt, mai eficiente în controlul tulburărilor metabolismului energetic și al masei corporale. De altfel, efectul direct al variației aportului de proteine este dificil de evaluat în acest context **(Capitolul 3.3.2).**

În privința dietelor cu aport scăzut de proteine, acestea nu par să influențeze semnificativ presiunea arterială la pacienți cu diabet zaharat și nefropatie diabetică, deși au un ușor beneficiu asupra progresiei afectării renale. Lipsa complianței la dietă și a informațiilor legate de tratamentul antihipertensiv fac însă dificilă evaluarea efectului restricției proteice. **(Capitolul 3.3.3).** În schimb, dieta cu aport foarte scăzut de proteine poate duce la scăderea presiunii arteriale la pacienți cu BCR avansată, în special prin reducerea aportului de sare. În plus, este posibil ca suplimentarea cu cetoanalogi să aibă un efect direct prin ameliorarea disfuncției endoteliale **(Capitolul 3.3.3).**

În al doilea studiu am arătat că o intervenție multifactorială ce include o intervenție dietetică complexă (dietă hipoproteică suplimentată cu cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali) permite o scădere stabilă a aportului de sare (≤ 5 g/zi) și un control bun al presiunii arteriale (MAP ≤ 97 mmHg), îmbunătățește parametrii renali, cu prețul unui risc cardiovascular crescut.

Proporția pacienților cu aport de sare între valorile țintă a crescut cu 58%, o dată cu scăderea aportului estimat de sare, de la includere și până la finalul studiului, cu 2,5 g/zi **(Capitolul 4.4.3).** Aportul de proteine a scăzut de la 0,9 g/kg-zi la 0,6 g/kg-zi. În privința presiunii arteriale, am observat o scădere semnificativă a valorilor diastolice, ceea ce a dus la o scădere a presiunii arteriale medii cu 13 mmHg **(Capitolul 4.4.4).** Proporția pacienților cu presiunea arterială sub valorile țintă a crescut cu 37% la sfârșitul studiului. În plus, am observat o scădere a indicelui de masă corporală și un control glicemic mai bun **(Capitolul 4.4.2).**

Evenimentele cardiovasculare au apărut la 20% din pacienți, mai frecvent la femei mai tinere și au fost corelate cu o presiune arterială mai mică și o excreție fracționată a sodiului mai redusă **(Capitolul 4.4.5).**

Direcții viitoare

Dintr-o perspectivă clinică, elucidarea mecanismelor complexe ce intervin în controlul presiunii arteriale la pacienți cu BCR avansată, precum și relația cu aportul de sare și aportul de proteine sunt extrem de utile pentru managementul corect al pacienților cu boli cronice, de multe ori cu multiple comorbidități. Din păcate, pacienții cu BCR sunt deseori excluși din studiile clinice mari, informațiile din literatură referitoare la această categorie de pacienți fiind frecvent extrapolate din date referitoare la pacienți cu funcție renală normală. Astfel, sunt necesare studii viitoare randomizate controlate, care să înroleze un număr mare de pacienți cu boală cronică de rinichi avansată, diabetici, și să studieze fiecare din componentele intervenției multifactoriale. Îmbunătățirea cunoștințelor actuale poate duce la elaborarea unor noi strategii terapeutice pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților cu BCR cu un impact socioeconomic și medical major.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE ELABORATE ÎN CADRUL STUDIILOR DOCTORALE

Articole publicate în reviste de specialitate

Mihalache A, Garneata L, Mocanu CA, et al (2021) Low-salt low-protein diet and blood pressure control in patients with advanced diabetic kidney disease and heavy proteinuria. Int Urol Nephrol. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02717-2>, Factor de Impact 1.620

Mihalache A, Garneata L, Mircescu G. Nutritional patterns in chronic kidney disease. Arch Balk Med Union 2018; 53(3):427-433. DOI 10.31688/ABMU.2018.53.3.18 <https://umbalk.org/6050-2/>. Factor de Impact 0.280

Lucrări prezentate la manifestări științifice

Mihalache A, Garneata L, Mocanu C-A, et al (2020) P0929LOW PROTEIN DIET, BLOOD PRESSURE CONTROL AND NATRIURESIS IN PATIENTS WITH ADVANCED DIABETIC KIDNEY DISEASE AND HEAVY PROTEINURIA. Nephrol Dial Transplant 35:.. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P0929>

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al (2016) Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 59:2298–2307. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>
2. Kasiske BL, Wheeler DC (2013) KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Foreword. *KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS* 3:2–2
3. Kelly JT, Rossi M, Johnson DW, Campbell KL (2017) Beyond Sodium, Phosphate and Potassium: Potential Dietary Interventions in Kidney Disease. *Semin Dial* 30:197–202. <https://doi.org/10.1111/sdi.12580>
4. Banerjee T, Liu Y, Crews DC (2016) Dietary Patterns and CKD Progression. *BPU* 41:117–122. <https://doi.org/10.1159/000441072>
5. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al (2006) Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 69:538–545. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000085>
6. Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al (2010) Hypertension Awareness, Treatment, and Control in Adults With CKD: Results From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases* 55:441–451. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.09.014>
7. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension (2008) Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 371:1513–1518. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60655-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60655-8)
8. Schwingshackl L, Chaimani A, Schwedhelm C, et al (2019) Comparative effects of different dietary approaches on blood pressure in hypertensive and pre-hypertensive patients: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 59:2674–2687. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1463967>
9. Brehm BJ, Spang SE, Lattin BL, et al (2005) The role of energy expenditure in the differential weight loss in obese women on low-fat and low-carbohydrate diets. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1475–1482. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1540>
10. Leidy HJ, Carnell NS, Mattes RD, Campbell WW (2007) Higher protein intake preserves lean mass and satiety with weight loss in pre-obese and obese women. *Obesity (Silver Spring)* 15:421–429. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.531>
11. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al (2003) A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 348:2074–2081. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022637>
12. Tay J, Brinkworth GD, Noakes M, et al (2008) Metabolic effects of weight loss on a very-low-carbohydrate diet compared with an isocaloric high-carbohydrate diet in abdominally obese subjects. *J Am Coll Cardiol* 51:59–67. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.050>
13. McAuley KA, Hopkins CM, Smith KJ, et al (2005) Comparison of high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women. *Diabetologia* 48:8–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1603-4>
14. Meckling KA, Sherfey R (2007) A randomized trial of a hypocaloric high-protein diet, with and without exercise, on weight loss, fitness, and markers of the Metabolic Syndrome in overweight and obese women. *Appl Physiol Nutr Metab* 32:743–752. <https://doi.org/10.1139/H07-059>
15. Delbridge EA, Prendergast LA, Pritchard JE, Proietto J (2009) One-year weight maintenance after significant weight loss in healthy overweight and obese subjects: does diet composition matter? *Am J Clin Nutr* 90:1203–1214. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27209>
16. Brinkworth GD, Noakes M, Parker B, et al (2004) Long-term effects of advice to consume a high-protein, low-fat diet, rather than a conventional weight-loss diet, in obese adults with type 2 diabetes: one-year follow-up of a randomised trial. *Diabetologia* 47:1677–1686. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1511-7>
17. Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S, et al (2004) Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 14:208–213
18. Velázquez López L, Sil Acosta MJ, Goycochea Robles MV, et al (2008) Effect of protein restriction diet on renal function and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Nutr Hosp* 23:141–147
19. Skytte MJ, Samkani A, Petersen AD, et al (2019) A carbohydrate-reduced high-protein diet improves HbA1c and liver fat content in weight stable participants with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 62:2066–2078. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4956-4>

20. Mircescu G, Gârneață L, Stancu SH, Căpușă C (2007) Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 17:179–188. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2006.12.012>
21. Brouhard BH, LaGrone L (1990) Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am J Med* 89:427–431. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90370-s](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90370-s)
22. Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, et al (1993) 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. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.2.483>
23. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, et al (2015) Long-Term Effects of a Very Low Carbohydrate Compared With a High Carbohydrate Diet on Renal Function in Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Medicine (Baltimore)* 94:e2181. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002181>
24. Teplan V, Schüek O, Racek J, et al (2008) Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of a low-protein diet supplemented with keto-amino acids: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 120:478–485. <https://doi.org/10.1007/s00508-008-0987-4>
25. Giordano M, Ciarambino T, Castellino P, et al (2014) Long-term effects of moderate protein diet on renal function and low-grade inflammation in older adults with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nutrition* 30:1045–1049. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.03.007>
26. Koya D, Haneda M, Inomata S, et al (2009) Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52:2037–2045. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1467-8>
27. Meloni C, Morosetti M, Suraci C, et al (2002) Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr* 12:96–101
28. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, et al (2016) Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol* 27:2164–2176. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015040369>
29. Muzio F, Mondazzi L, Harris WS, et al (2007) Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 86:946–951. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.4.946>
30. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving H-H (2002) Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 62:220–228. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00421.x>
31. Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M, et al (1994) Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study. *Am J Clin Nutr* 60:579–585. <https://doi.org/10.1093/ajcn/60.4.579>
32. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, et al (2007) Very low protein diet supplemented with ketoanalogs improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney International* 71:245–251. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001955>
33. Ciavarella A, Di Mizio G, Stefoni S, et al (1987) Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care* 10:407–413. <https://doi.org/10.2337/diacare.10.4.407>
34. Dussol B, Iovanna C, Raccach D, et al (2005) A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr* 15:398–406. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2005.07.003>
35. Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR, et al (2004) A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 140:769–777. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00006>
36. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al (1989) Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 2:1411–1415. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)92032-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92032-1)
37. Mihalache A, Garneata L, Mocanu CA, et al (2021) Low-salt low-protein diet and blood pressure control in patients with advanced diabetic kidney disease and heavy proteinuria. *Int Urol Nephrol*. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02717-2>
38. Sukhato K, Akksilp K, Dellow A, et al (2020) Efficacy of different dietary patterns on lowering of blood pressure level: an umbrella review. *Am J Clin Nutr* 112:1584–1598. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa252>
39. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, et al (2002) Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 162:1867–1872. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.16.1867>

40. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al (2001) Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 134:1–11. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00007>
41. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al (2003) Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 42:878–884. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE>
42. Gokce N (2004) L-arginine and hypertension. *J Nutr* 134:2807S-2811S; discussion 2818S-2819S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.10.2807S>
43. Ruggenti P, Cattaneo D, Loriga G, et al (2009) Ameliorating hypertension and insulin resistance in subjects at increased cardiovascular risk: effects of acetyl-L-carnitine therapy. *Hypertension* 54:567–574. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.132522>
44. Whaley-Connell A, Sowers JR (2009) Hypertension and insulin resistance. *Hypertension* 54:462–464. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134460>
45. Jiang Z, Zhang X, Yang L, et al (2016) Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 48:409–418. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1170-2>
46. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, et al (2013) Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 3:. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002934>
47. Robertson L, Waugh N, Robertson A (2007) Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD002181. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002181.pub2>
48. Farrington K, Covic A, Aucella F, et al (2016) Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²). *Nephrol Dial Transplant* 31:ii1–ii66. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw356>
49. Becker GJ, Wheeler DC, Zeeuw DD, et al (2012) Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) blood pressure work group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2:337–414. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.46>
50. Davies SJ, Russell L, Bryan J, et al (1995) Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: their interrelationship and prediction of survival. *Am J Kidney Dis* 26:353–361
51. Garneata L, Simionescu T, Stancu A, et al (2018) Su0001HYPOPROTEIC DIET SUPPLEMENTED WITH KETOANALOGUES - EFFECTS ON PROTEINURIA IN PATIENTS WITH DIABETIC KIDNEY DISEASE. *Nephrol Dial Transplant* 33:i617–i617. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy104.Su0001>
52. Dorobantu M, Tautu O-F, Dimulescu D, et al (2018) Perspectives on hypertension's prevalence, treatment and control in a high cardiovascular risk East European country: data from the SEPHAR III survey. *J Hypertens* 36:690–700. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001572>
53. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, et al (2012) Urinary sodium is a potent correlate of proteinuria: lessons from the chronic renal insufficiency cohort study. *Am J Nephrol* 36:397–404. <https://doi.org/10.1159/000342966>
54. Oberleithner H, Kusche-Vihrog K, Schillers H (2010) Endothelial cells as vascular salt sensors. *Kidney Int* 77:490–494. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.490>
55. Suckling RJ, He FJ, Macgregor GA (2010) Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD006763. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006763.pub2>
56. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al (2001) Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 344:3–10. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440101>
57. Cirillo M, Anastasio P, Spitali L, et al (1998) Effects of a meat meal on renal sodium handling and sodium balance. *Miner Electrolyte Metab* 24:279–284. <https://doi.org/10.1159/000057382>
58. Elliott P, Stamler J, Dyer AR, et al (2006) Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch Intern Med* 166:79–87. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.1.79>
59. Fekete AA, Giromini C, Chatzidiakou Y, et al (2016) Whey protein lowers blood pressure and improves endothelial function and lipid biomarkers in adults with prehypertension and mild hypertension: results from the chronic Whey2Go randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 104:1534–1544. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.137919>
60. Kou T, Wang Q, Cai J, et al (2017) Effect of soybean protein on blood pressure in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct* 8:2663–2671. <https://doi.org/10.1039/c6fo01845a>

61. Mattos CB, Viana LV, Paula TP, et al (2015) Increased protein intake is associated with uncontrolled blood pressure by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 34:232–239. <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.926155>
62. Vasdev S, Stuckless J (2010) Antihypertensive effects of dietary protein and its mechanism. *Int J Angiol* 19:e7–e20
63. American Diabetes Association (2018) 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 41:S86–S104. <https://doi.org/10.2337/dc18-S009>
64. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al (2010) Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362:1575–1585. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
65. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al (2015) A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 373:2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
66. Lerchl K, Rakova N, Dahlmann A, et al (2015) Agreement between 24-hour salt ingestion and sodium excretion in a controlled environment. *Hypertension* 66:850–857. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05851>
67. Luft FC, Aronoff GR, Sloan RS, Fineberg NS (1986) Intra- and interindividual variability in sodium intake in normal subjects and in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 7:375–380. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(86\)80085-3](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(86)80085-3)
68. Birukov A, Rakova N, Lerchl K, et al (2016) Ultra-long-term human salt balance studies reveal interrelations between sodium, potassium, and chloride intake and excretion. *Am J Clin Nutr* 104:49–57. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.132951>