

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA**

ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

- Rezumat –

**”FACTORI DE RISC AI BOLII
CRONICE DE RINICHI DIABETICE”**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. Maria Moța

STUDENT- DOCTORAND:

Ionela Mihaela Vladu

Craiova

2014

CUPRINS

Cuvinte cheie	3
1. Stadiul actual al cunoașterii	
1.1 Boala renală diabetică	3
1.2 Principalii factori de risc ai bolii renale diabetice	3
2. Contribuția proprie	
2.1 Scopul studiului	4
2.2 Material și metode de lucru	4
2.3 Rezultate	6
2.4 Prezența bolii renale diabetice	6
2.5 Gradul afectării renale	7
2.6 Corelații factori de risc - BCR diabetică	7
2.6.1 Analiza multivariată a parametrilor asociați cu BCR diabetică	7
2.6.2 Corelații RFG – vârstă și RFG – durata de evoluție a DZ	8
2.7 Prognosticul BCR diabetică în funcție de RFG și albuminurie	8
Discuții	9
Concluzii	11

Cuvinte cheie: boala cronică de rinichi diabetică, factori de risc, durata DZ, rata filtrării glomerulare

1. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1.1 Boala cronică de rinichi diabetică

Boala cronică de rinichi (BCR) diabetică este un sindrom clinic caracterizat prin albuminurie persistentă > 300 mg/zi sau > 200 μ g/min, confirmată în cel puțin 2 ocazii în decurs de 3-6 luni, cu declin sustinut al ratei de filtrare glomerulară (RFG) și cu creșterea valorilor tensiunii arteriale.

BCR afectează în jur de 10-13% din populația generală cu o mică proporție în stadiul de boală renală terminală care necesită terapie de substituție a funcției renale sau transplant renal. BCR este a noua cauză de mortalitate în SUA. Prevalența BCR crește cu vârsta. Diabetul zaharat este responsabil de 50 % din cauzele de boala renală cronică reprezentând cea mai frecventă cauză (9). BCR diabetică este cea mai comună cauză de insuficiența renală cronică care implică terapie de substituție renală în întreaga lume, mai ales la pacientul cu DZ tip 2. Diabetul zaharat este responsabil de 30-40% dintre cauzele de boala renală terminală în SUA. În ultimii 30 ani rata pacientului cu DZ tip 1 care reclamă terapie de substituție renală a scăzut considerabil datorită îmbunătățirii strategiilor de tratament al DZ și HTA.

1.2 Principalii factori de risc asociați cu prezența BCR diabetică

Nefropatia diabetică este rezultatul interacțiunii a numeroși factori familiali, intrauterini, perinatali, metabolici și hemodinamici. Principalii factori de risc sunt reprezentați de:

- factori demografici: vârstă, sex, etnie,
- factori metabolici: hiperglicemie (vârsta de debut a DZ, durata DZ), dislipidemie, hiperuricemie, obezitate
- factori hemodinamici: anemie, hipertensiune arterială
- factori familiali: istoricul familial de boală renală cronică, istoric familial de DZ, rude gradul I cu boala cardiovasculară prematură
- factori intrauterini, perinatali: greutatea mică la naștere
- stil de viață: fumat, aport crescut de proteine, activitate fizică, sedentarism, expuneri virale și ocupaționale
- factori genetici

Pacienții cu boala renală cronică au o evoluție în mod general cu pierdere progresivă a funcției renale, riscul major fiind stadiul terminal care reclamă terapie de substituție renală. Rata progresiei depinde de vârsta pacientului, de prezența comorbidităților asociate, de succesul implementării măsurilor de prevenție secundară individualizate pentru fiecare pacient în parte.

2. CONTRIBUȚIA PROPRIE

2.1 Scopul studiului

Obiectivele studiului sunt :

- determinarea prevalenței bolii cronice de rinichi (BCR) la pacienți cu DZ tip 1
- determinarea prevalenței BCR la pacienți cu DZ tip 2
- determinarea prevalenței BCR în populația generală
- evaluarea gradului de afectare renală la pacienții cu DZ și în populația generală
- identificarea factorilor de risc asociați cu prezența BCR diabetice
- stabilirea unor corelații între prezența factorilor de risc și prezența BCR
- evaluarea prognosticului BCR
- elaborarea concluziilor

2.2 Material și metodă

Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de trei ani (2010-2013) cuprinzând pacienți cu diabet zaharat aflați în evidența Centrului Clinic de Diabet Nutriție și Boli metabolice din județul Dolj și pacienți neselectați, fără diabet zaharat din evidența medicilor de familie din județul Dolj.

Studiul este de tip epidemiologic, transversal, neintervențional, cu pacienți neselectați și s-a realizat analizând 600 de subiecți repartizați în trei loturi, astfel:

- lotul 1 ce include 200 pacienți cu diabet zaharat tip 1
- lotul 2 ce include 200 pacienți cu diabet zaharat tip 2
- lotul 3 (control) alcătuit din 200 indivizi recrutați aleator, fără diabet zaharat.

Criteriile de includere: subiecți caucazieni; pacienți diagnosticați cu DZ tip 1 aflați în tratament insulinic permanent inițiat în primul an de la diagnosticarea diabetului zaharat și înainte de vârsta de 40 ani; pacienți diagnosticați cu DZ tip

2 după criteriile ADA 2010 (minim două valori ale glicemiei a jeune $\geq 126\text{mg/dl}$; glicemie $\geq 200\text{mg/dl}$ în orice moment al zilei în prezența semnelor clinice specifice: poliurie, polidipsie, polifagie; $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$; glicemie la 2 ore după încărcarea cu glucoză $\geq 200\text{mg/dl}$); consimțământ informat semnat de subiecți

Criteriile de excludere: dezechilibru metabolic acut; prezența în lista de medicamente permanente a substanțelor potențial nefrotoxice; diagnosticul de hipertensiune arterială precede diagnosticul de BCR diabetică; pacienții cu simptomatologie de infecție urinară.

Pacienții cu diabet au fost recrutați neselectat dintre pacienții care s-au prezentat la consultații în ambulatoriul de specialitate al Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova și au îndeplinit criteriile de includere și excludere.

Consimțământul informat a fost semnat de către fiecare participant la studiu, în deplina cunoștința de cauza, după ce a fost informat asupra tuturor aspectelor relevante în luarea deciziei. Studiul este condus în concordanță cu principiile etice, care își au originea în Declarația de la Helsinki, și sunt în concordanță cu GCP și reglementările naționale și internaționale în vigoare, respectându-se dreptul la integritate, confidențialitate, opțiunea retragerii oricând din studiu a subiectului. Au fost analizate: date demografice (vârstă, sex), date antropometrice (greutate, înălțime, indice de masă corporală, circumferința taliei, circumferința șoldului), antecedentele personale fiziologice (menarha, nașteri, avorturi, macrosomia fetală, menopauza), antecedente personale patologice (vârsta de debut a diabetului, vechimea acestuia, durata de la diagnostic la apariția BCR), date despre presiunea arterială, boala cardiovasculară (cardiopatie ischemică cronică, AVC, infarct miocardic, boala venoasă periferică, dislipidemie), riscul cardiovascular, alte complicații microvasculare ale diabetului zaharat (retinopatie, neuropatie diabetică), tratamentul pentru comorbidități, atecedente heredocolaterale (diabet zaharat, hipertensiune arterială, dislipidemie, AVC, infarct miocardic, obezitate, boli autoimune etc), fumatul.

S-a recoltat sânge venos prin venopuncție periferică în vacutainere cu EDTA de 3 ml din care s-au efectuat următoarele analize: creatinina serică, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul calculat cu formula Friedwald, trigliceridele, acidul uric, hemoglobina serică. Recoltarea s-a făcut dimineața după post alimentar

de cel puțin 12 ore. Din urină s-a determinat albumina și creatinina și s-a calculat raportul albumină/creatinină urinară.

2.3 Rezultate

Am efectuat un studiu pe 600 de subiecți (289 femei și 311 bărbați), împărțiți în 3 loturi. Pacienții luați în studiu în cadrul lotului 1 au fost 84 (42%) femei, 116 (58%) bărbați, în lotul 2 101 (50%) femei și 99 (50%) bărbați, iar în lotul control 104 (52%) femei 96(48%) bărbați.

Subiecții analizați au fost repartizați pe următoarele grupe de vârstă după cum reiese din tabelul 1.

Tabelul 1. Repartiția pe grupe de vârstă a celor 3 loturi

VÂRSTA	LOTUL 1	LOTUL 2	LOTUL CONTROL
0 - 19 ani	4 (2%)	-	-
20-39 ani	103 (51,5%)	3 (1,5%)	34 (17%)
40-59 ani	88 (44%)	60 (30%)	74 (37%)
60-79 ani	5 (2,5%)	134 (67%)	91 (45,5%)
Peste 80 ani	-	3 (1,5%)	1 (0,5%)

Durata de evoluție a diabetului zaharat s-a încadrat în intervalele prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2. Durata de evoluție a diabetului zaharat

DURATA	LOTUL 1	LOTUL 2
0-9 ani	55 (27,5%)	131(65,5%)
10-19 ani	84 (42%)	56 (28%)
20-29 ani	48 (24%)	11(5,5%)
30-39 ani	7 (3,5%)	2 (1%)
Peste 40 ani	6 (3%)	-

2.4. Prezența BCR diabetice

Am evaluat prezența bolii renale la fiecare dintre cele 3 loturi. Pe baza criteriilor KDIGO 2013 am avut 3 variante de pacienți diagnosticați cu BCR. În lotul 1, la pacienții cu DZ tip 1, BCR diabetică a fost întâlnită în procent de 44,5%; în lotul 2, la pacienții cu DZ tip 2, BCR diabetică a fost întâlnită în procent de 53,5%, iar în lotul control în procent de 8%

2.5. Gradul afectării renale

Pacienții analizați s-au aflat în diferite grade ale BCR, după clasificarea KDIGO din 2012. Astfel, în lotul 1, cei mai mulți pacienți s-au aflat în stadiul 2 al BCR (53,93%), urmat de stadiul 1 (25,85%), stadiul 3a (11,23%), stadiul 3b și G4 (3,37%), stadiul 5 reprezentând 2,25%.

În lotul 2, cei mai mulți pacienți s-au aflat tot în stadiul 2 al BCR (42,99%), urmat de stadiul 3a (26,16%), apoi stadiul 1 (20,57%), stadiul 3b (7,48%), stadiul 4 0,94% și 1,86% în stadiul 5.

În lotul control, jumătate dintre pacienți s-au situat în stadiul 3a (50%), urmat de stadiul 2 (18,75%), 3b și 4 fiecare în procent de 12,5%, respectiv stadiul 5 (6,25%)

2.6. Corelații factori de risc – BCR diabetică

Am realizat corelații între factorii de risc ai BCR diabetice pentru cele 3 loturi, apoi între BCR diabetică și complicațiile micro și macrovasculare ale DZ .

2.6.1 Analiza multivariată a parametrilor asociați cu BCR diabetică

Analiza multivariată de tip regresie logistica a celor mai importanți parametri asociați cu BCR în DZ tip 1 a utilizat hipertensiunea arterială, hiperuricemia, cardiopatia ischemică cronică, boala vasculară periferică, retinopatia diabetică proliferativă, antecedentele heredocolaterale de hipertensiune arterială și accidentul vascular cerebral. Curba ROC rezultată, cu valoarea ariei de sub curbă de 0,906, indică acești factori ca având o influență importantă pentru prezența bolii renale cronice în DZ tip 1.

Analiza multivariată a celor mai importanți parametri asociați cu BCR în DZ tip 2 utilizează dislipidemia, cardiopatia ischemică cronică, neuropatia diabetică și antecedentele heredocolaterale de obezitate. Curba ROC rezultată cu valoarea ariei de sub curbă de 0,689 indică o rată de influență mai scăzută a acestor factori pentru prezența bolii renale cronice în DZ tip 2.

Analiza multivariată a celor mai importanți parametri asociați cu BCR în lotul control utilizează hipertensiunea arterială și antecedentele heredocolaterale de hipertensiune arterială. Curba ROC rezultată cu valoarea ariei de sub curbă de 0,695 indică o influență scăzută a acestor factori pentru prezența bolii renale cronice în lotul control.

2.6.2 Corelații RFG – vârstă și RFG – durata de evoluție a DZ

În DZ tip 1 s-a calculat coeficientul de corelație Spearman pentru variabilele RFG și vârstă și s-a obținut valoarea -0,473, cu $p < 0,001$, semnificativ statistic, valoarea RFG scade o dată cu înaintarea în vârstă a pacienților.

În DZ tip 2 s-a calculat coeficientul de corelație Spearman pentru variabilele RFG și vârstă și s-a obținut valoarea - 0,326, cu $p < 0,001$, semnificativ statistic, valoarea RFG scade o dată cu înaintarea în vârstă a pacienților.

În lotul control s-a calculat coeficientul de corelație Spearman pentru variabilele RFG și vârstă și s-a obținut valoarea -0,358, cu $p < 0,001$, semnificativ statistic, valoarea RFG scade o dată cu înaintarea în vârstă a pacienților.

În DZ tip 1 s-a calculat coeficientul de corelație Spearman pentru RFG și durata DZ și s-a obținut valoarea de - 0,430 cu $p < 0,001$, semnificativ statistic., valoarea RFG scade o dată cu creșterea duratei DZ. În DZ tip 2 , pentru RFG și durata DZ s-a obținut coeficientul de corelație Spearman -0,129 cu $p = 0,069$, nesemnificativ statistic. În DZ tip 2 scăderea RFG nu se corelează cu durata DZ.

2.7 Prognosticul BCR diabetică în funcție de RFG și albuminurie

Am evaluat prognosticul BCR, în funcție de eRFG și albuminurie, în conformitate cu criteriile KDIGO 2012 care prezice riscul de mortalitate generală, riscul cardiovascular sau riscul de progresie spre dializă a BCR. Prognosticul de BCR este ilustrat prin următoarele culori: verde reprezintă risc scăzut, galben reprezintă risc crescut moderat, portocaliu risc ridicat și roșu reprezintă un risc foarte ridicat.

Riscul este scăzut la pacienții aflați în stadiul 1 și 2 al BCR, fără albuminurie prezentă, este moderat crescut la pacienții aflați în stadiul 1 și 2 cu albuminurie moderat crescută și în stadiul 3a cu albuminurie normală. Riscul este crescut la pacienții aflați în stadiul 1 și 2 al BCR cu albuminurie sever crescută, respectiv foarte crescut la pacienții aflați în stadiul G3a cu albuminurie sever crescut, G3b cu albuminurie moderat și sever crescută, respectiv în stadiile G4 și G5 cu sau fără albuminurie.

În lotul cu DZ tip 1 (tabelul 27 și figura 71), mai mult de jumătate de pacienți (55,5%) au avut un risc mai mic de evoluție a BCR și de dezvoltare a complicațiilor, 12,5% au crescut moderat de risc și 26% au avut risc crescut. Doar 6% dintre pacienții au prezentat risc foarte crescut.

În lotul DZ tip 2 (tabelul 28 și figura 72), 46,5% dintre pacienți au avut un risc mai mic de evoluție a BCR și de dezvoltare a complicațiilor, 34,5% risc moderat crescut și 19% au avut un risc foarte crescut. Nu au existat pacienți cu risc crescut în grupul de pacienți cu DZ tip 2.

În grupul control (tabelul 29 și figura 73), 92 % pacienți au fost încadrați la risc scăzut, nu a existat nici un pacient cu risc crescut și doar 1,5% pacienți au prezentat risc moderat crescut și 6,5% au prezentat risc foarte crescut.

Testele de corelație au evidențiat diferențe semnificative statistice ($p < 0,0001$) a riscului pacienților cu DZ tip 1 versus control, respectiv a celor cu DZ tip 2 versus control ($p < 0,0001$), dovedind faptul că DZ este un factor de prognostic negativ pentru BCR. Există de asemenea diferențe semnificativ statistice între riscul pacienților cu DZ tip 1 comparativ cu pacienții cu DZ tip 2 ($p < 0,0001$). Modelul DZ tip 1 este oarecum previzibil, pe când în cazul DZ tip 2 estimarea prognosticului este mai dificilă și imprevizibilă.

DISCUȚII

Boala renală cronică este mai frecventă la pacientul cu diabet zaharat comparativ cu populația generală.

Prezența bolii renale cronice la pacientul cu diabet zaharat tip 1 versus tip 2 este asemănătoare în studiul de față.

Vârsta de apariție a bolii cronice de rinichi este mai mică la pacienții cu diabet zaharat tip 1 comparativ cu cei cu tipul 2 și populația generală. Incidența și prevalența bolii cronice de rinichi crește o dată cu înaintarea în vârstă. Vârsta înaintată pare a fi un predictor negativ pentru apariția stadiului terminal al BCR.

În studiul nostru am întâlnit o predominanță a bolii cronice de rinichi la bărbații cu DZ tip 1.

Boala cronică de rinichi apare după 5-10 ani de la diagnosticarea DZ tip 1, dar poate fi prezentă încă de la diagnosticare în DZ tip 2. Durata de evoluție a diabetului zaharat corelată cu prezența bolii cronice de rinichi este mai mare în DZ tip 1 cu o medie de 19,69 ani, față de pacienții cu DZ tip 2 cu o medie de evoluție a bolii de 8,23 ani la loturile acestui studiu.

Istoricul familial de boli cu risc cardiovascular nu s-a asociat cu risc crescut de BCR în studiul de față. Datele din literatură sugerează faptul că bagajul ereditar influențează apariția și progresia BCR.

Starea de fumător actual, în studiul nostru, nu s-a corelat cu prezența bolii renale cronice la pacienții cu DZ, ci doar starea de fost fumător la pacienții cu DZ tip 1, ridicând suspiciunea întreruperii de necesitate a fumatului în momentul apariției complicațiilor majore. Fumatul a fost identificat în mai multe studii ca un factor de risc independent pentru diferite grade ale BCR.

Pacienții cu DZ tip 1 și boală renală cronică prezintă o incidență crescută a complicațiilor microvasculare. În studiul nostru, pacienții cu DZ tip 1 și neuropatie diabetică periferică senzitivo-motorie au un risc de 5,5 ori mai mare de a asocia boala cronică de rinichi, cei cu retinopatie diabetică în orice stadiu prezintă un risc de 9,5 ori mai mare, respectiv de 11,6 ori atunci când asociază retinopatie diabetică proliferativă.

Hipertensiunea, dislipidemia, hiperuricemia sunt factori de risc importanți asociați cu prezența bolii renale cronice.

Dislipidemia a fost incriminată în numeroase studii ca jucând un rol important în inițierea și progresia bolii renale diabetice. În studiul nostru, pacienții cu DZ tip 1 și dislipidemie prezintă un risc de 6,4 ori mai mare de a prezenta boală renală cronică, respectiv în DZ tip 2 un risc de 2,2 ori mai mare.

Hiperuricemia poate contribui la apariția și progresia bolii renale cronice.

În studiul nostru pacienții cu DZ tip 1 și anemie prezintă un risc de 5,3 ori mai mare de a asocia boala renală cronică, nu s-a remarcat o corelație în acest sens în lotul pacienților cu DZ tip 2. Anemia este o complicație frecventă a BCR, dar mai multe studii au aratat ca acesta este, de asemenea, un predictor independent al riscului bolii renale.

Deși datele din literatură recunosc obezitatea ca factor de risc pentru alterarea funcției renale, în studiul nostru nu s-a evidențiat o legătură între obezitate și boala renală cronică.

Au fost diferențe în estimarea riscului de mortalitate generală, risc cardiovascular sau progresie spre dializă a BCR la lotul cu DZ tip 1 și la grupul de control. DZ tip 1 reprezintă un factor adjuvant pentru progresia și prognosticul BCR. Această remarcă este disponibilă și pentru DZ tip 2 și grupul de control. Au existat,

de asemenea, diferențe între lotul cu DZ tip 1 și cel cu DZ tip 2. Datele au fost inegal distribuite în grupul cu DZ tip 2 la fel ca și unele date din literatura de specialitate în cazul în care amploarea riscului crescut a variat considerabil, din motive care sunt neclare .

Studiul nostru are ca limitare analiza transversală a datelor, fiind bazat pe o colecție unică de date, astfel încât nu putem exclude efectele provocate de modificările apărute în timp, pe care nu am avut posibilitatea de a le evalua. În cele din urmă, natura observatională nu permite o interpretare a rezultatelor în termeni de cauzalitate.

CONCLUZII

Studiul realizat, cuprinzând o analiză individuală și comparativă a parametrilor clinici și paraclinici incriminați ca posibili factori de risc în apariția bolii renale cronice în evoluția diabetului zaharat, a condus la elaborarea unor concluzii care pot avea importanță și aplicabilitate practică în prevenirea și întârzierii evoluției bolii.

◆ Diabetul zaharat se identifică ca o afecțiune cu puternic impact asupra stării de sănătate asociindu-se cu complicații micro și macrovasculare.

◆ Boala cronică de rinichi este o complicație serioasă asociată cu mortalitate prematură, scăderea calității vieții, creșterea costurilor necesare îngrijirii pacienților. Se impune astfel prevenția, identificarea și tratarea precoce a factorilor de risc asociați.

◆ Este necesar screeningul pentru DZ tip 2 deoarece o mare parte dintre aceștia sunt diagnosticați deja în stadiul de complicații cronice.

◆ Un screening al bolii renale cronice ar trebui făcut la diagnosticarea diabetului zaharat și cel puțin o dată pe an de la diagnosticare.

◆ DZ reprezintă un important factor de risc pentru apariția BCR și de asemenea, un factor de prognostic negativ pentru pacienții cu BCR .Prognosticul pacienților cu DZ tip 1 este oarecum previzibil, în timp ce în cazul DZ tip 2 la evaluarea prognosticului este mai dificil și imprevizibil.

◆ Alături de DZ nu trebuie subestimați și alți factori de risc precum HTA, dislipidemia, hiperuricemia, anemia