

La terapia dietetica nutrizionale nella gestione del paziente con Malattia Renale Cronica in fase avanzata per ritardare l'inizio e ridurre la frequenza della dialisi, e per il programma di trapianto pre-emptive

Consensus Document

Adamasco Cupisti¹, Giuliano Brunori², Biagio Raffaele Di Iorio³, Claudia D'Alessandro^{1,4}, Franca Pasticci^{4,5}, Carmela Cosola⁶, Vincenzo Bellizzi⁷, Piergiorgio Bolasco⁸, Alessandro Capitanini⁹, Anna Laura Fantuzzi¹⁰, Annalisa Gennari^{4,11}, Giorgina Barbara Piccoli¹², Giuseppe Quintaliani¹³, Mario Salomone¹⁴, Massimo Sandrini¹¹, Domenico Santoro¹⁵, Patrizia Babini¹⁶, Enrico Fiaccadori¹⁷, Giovanni Gambaro¹⁸, Giacomo Garibotto¹⁹, Mariacristina Gregorini²⁰, Marcora Mandreoli²¹, Roberto Minutolo²², Giovanni Cancarini¹¹, Giuseppe Conte²², Francesco Locatelli²³, Loreto Gesualdo⁶



Adamasco Cupisti

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Italia

² SC Multizonale di Nefrologia e Dialisi, APSS, Trento, Italia

³ UOC di Nefrologia, PO "A. Landolfi", Solofra (AV), Italia

⁴ ANDID Associazione Nazionale Dietisti, Verona, Italia

⁵ Dipartimento di Medicina, USL Umbria 1, Italia

⁶ Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi D.E.T.O. - Sezione di Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Università di Bari, Italia

⁷ Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Azienda Ospedaliera Universitaria "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" Salerno, Italia

⁸ UOC Territoriale di Nefrologia e Dialisi, ASL Cagliari, Italia

⁹ SOS Nefrologia Pistoia, ASL Toscana Centro

¹⁰ UO Scienza dell'Alimentazione e Dietetica, Nuovo Ospedale S. Agostino-Estense, ASL Modena, Italia

¹¹ UO Nefrologia, ASST Spedali Civili e Università di Brescia, Italia

¹² Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, Italia / Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France

¹³ Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera di Perugia, Italia

¹⁴ Nefrologia e Dialisi, ASL TO5, Chieri (TO), Italia

¹⁵ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - UOC di Nefrologia e Dialisi, Università di Messina, Italia

¹⁶ ANED Onlus, Milano, Italia

¹⁷ Unità di Fisiopatologia Insufficienza Renale, Università di Parma, Italia

¹⁸ Dipartimento di Medicina, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

¹⁹ Università degli Studi di Genova, DIMI and IRCCS AOU San Martino IST, Genova, Italia

²⁰ SC Nefrologia e Dialisi Arcispedale S. Maria Nuova Azienda USL Reggio Emilia, Italia

²¹ Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Maria Scaletta, Azienda USL Imola, Italia

²² Divisione di Nefrologia, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia

²³ Nefrologia e Dialisi, Ospedale Manzoni, Lecco, Italia

Con il patrocinio di:

Società Italiana Nefrologia (SIN), Associazione Nazionale Dietisti (ANDID), Associazione Nazionale Emodializzati Dialisi e Trapianti (ANED)

Ringraziamenti

La SIN ringrazia Dr. Shär AG/SPA per contributo non condizionato

La presente pubblicazione rappresenta la versione italiana dell'articolo [ref. 168] Cupisti A, Brunori G, Di Iorio BR et al. Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. *J Nephrol.* 2018 Aug;31(4):457-473

Corrispondenza a:

Prof. Adamasco Cupisti,
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa
U.O. Nefrologia Trapianti e Dialisi, AOUP
Ospedale di Cisanello, via Paradisa 2, 56126 Pisa, Italy
Tel: 0039.050.997291
E-mail: adamasco.cupisti@med.unipi.it

ABSTRACT

La nefrologia italiana ha una lunga tradizione ed esperienza nell'ambito della terapia dietetico-nutrizionale (TDN). Questa rappresenta una componente importante della gestione conservativa del paziente affetto da malattia renale cronica, che precede e si integra con le terapie farmacologiche. Gli obiettivi della TDN comprendono il mantenimento di uno stato nutrizionale ottimale, la prevenzione e/o correzione di segni, sintomi e complicanze dell'insufficienza renale cronica e l'allontanamento dell'inizio della dialisi.

La TDN comprende la modulazione dell'apporto proteico, l'adeguatezza dell'apporto calorico, il controllo dell'apporto di sodio e di potassio e la riduzione dell'apporto di fosforo. Per tutte le terapie dietetico-nutrizionali, ed in particolare quelle mirate al paziente con insufficienza renale cronica, l'aderenza del paziente allo schema dietetico-nutrizionale è un elemento fondamentale per il successo e la sicurezza della TDN. Questa può essere favorita da un approccio interdisciplinare e multi-professionale di informazione, educazione, prescrizione dietetica e follow-up. Questo documento di consenso, che definisce 20 punti essenziali dell'approccio nutrizionale al paziente con insufficienza renale cronica avanzata, è stato preparato, discusso e condiviso dai nefrologi italiani insieme con i rappresentanti dei dietisti (ANDID) e dei pazienti (ANED).

PAROLE CHIAVE: Insufficienza renale cronica, Dieta, terapia nutrizionale, trapianto di rene, dialisi.

ABSTRACT

The Italian nephrology has a long tradition and experience in the field of dietetic-nutritional therapy (DNT), which is an important component in the conservative management of the patient suffering from a chronic kidney disease, which precedes and integrates the pharmacological therapies. The objectives of DNT include the maintenance of an optimal nutritional status, the prevention and / or correction of signs, symptoms and complications of chronic renal failure and, possibly, the delay in starting of dialysis.

The DNT includes modulation of protein intake, adequacy of caloric intake, control of sodium and potassium intake, and reduction of phosphorus intake. For all dietary-nutritional therapies, and in particular those aimed at the patient with chronic renal failure, the problem of patient adherence to the dietetic-nutritional scheme is a key element for the success and safety of the DNT and it can be favored by an interdisciplinary and multi-professional approach of information, education, dietary prescription and follow-up. This consensus document, which defines twenty (20) essential points of the nutritional approach to patients with advanced chronic renal failure, has been written, discussed and shared by the Italian nephrologists together with representatives of dietitians (ANDID) and patients (ANED).

KEYWORDS: CKD, Nutritional treatment, diet, dialysis, kidney transplant, chronic renal failure.

Abbreviazioni

BMI	indice di massa corporea (Body Mass Index)
CDDP	programma combinato dietetico dialitico
DASH	dietary approaches to stop hypertension
DP	dialisi peritoneale
DPI	dialisi peritoneale incrementale
EAA	aminoacidi essenziali
EPO	eritropoietina
ESA	agenti stimolanti l'eritropoiesi
FRR	funzione renale residua
GFR	velocità di filtrazione glomerulare
IBW	ideal body weight
IDDP	programma integrato dietetico dialitico
KAA	chetoacidi
LEA	livelli essenziali di assistenza
MIS	malnutrition inflammation score
MRC	malattia renale cronica
NNT	numbers needed to treat
PDTA	percorsi di diagnosi, terapia e assistenza
PEW	deplezione proteico-energetica
PTH	paratormone
pmp	pazienti per milione di popolazione
QALY	quality-adjusted life-year
RAPA	rapid assessment of physical activity
SCFA	short-chain fatty acids
SGA	subjective global assessment
SRAA	sistema renina angiotensina aldosterone
sVLPD	supplemented very low protein diet
TDN	terapia dietetico nutrizionale
THD	emodialisi temporanea
VLPD	very low-protein diet

Introduzione

La terapia dietetico-nutrizionale (TDN) è una componente importante della gestione conservativa del paziente affetto da malattia renale cronica (MCR) che deve anticipare ed integrarsi con le terapie farmacologiche. Gli obiettivi della TDN comprendono il mantenimento di uno stato nutrizionale ottimale, la prevenzione e/o correzione di segni, sintomi e complicanze dell'insufficienza renale cronica e l'allontanamento nel tempo dell'inizio della dialisi o anche integrandosi con essa permettendo una riduzione della dose dialitica settimanale. I programmi di terapia conservativa e di dialisi incrementale, possono migliorare la qualità della vita e ridurre i costi di assistenza sanitaria. Recentemente è stato anche riportato che corretti stili di vita, che comprendono la DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) o la nostra "dieta mediterranea", sono in grado di ridurre l'incidenza di malattia renale cronica ed il rischio cardio-vascolare.

I nefrologi italiani hanno una lunga tradizione ed esperienza della TDN, che ha il suo cardine nella riduzione dell'apporto proteico ma non si limita a questo. Infatti, il concetto di TDN comprende anche un adeguato apporto calorico, il controllo dell'apporto di sodio e di potassio e la riduzione dell'apporto di fosforo. Oltre agli aspetti quantitativi, il supporto dietetico prevede anche la modifica della qualità degli alimenti, in particolare favorendo cibi di origine vegetale che inducono effetti favorevoli sul metabolismo del fosforo e sull'equilibrio acido-base con miglior controllo della pressione arteriosa e dell'emodinamica renale.

Per tutte le terapie nutrizionali, ed in particolare quelle mirate al paziente con insufficienza renale cronica, l'aderenza del paziente allo schema dietetico è un elemento fondamentale per il successo e la sicurezza della TDN. L'implementazione di un approccio interdisciplinare e multi-professionale di informazione, educazione, prescrizione dietetica e follow-up rappresenta un elemento chiave per una maggiore diffusione e successo della TDN in ambito nefrologico.

Questo *consensus* è un esempio di come sia difficile dimostrare quanto è clinicamente ovvio (l'impiego di tutti i mezzi possibili per ritardare la necessità di dialisi in pazienti che hanno verosimilmente un vantaggio aggiunto, in quanto idonei o in lista d'attesa per un trapianto) e di come vi sia una grande necessità di studi ulteriori per affinare le nostre conoscenze.

La Società Italiana di Nefrologia, attraverso il Gruppo di Studio Trattamento Conservativo della Malattia Renale Cronica, ha inteso definire alcuni punti essenziali riguardanti l'approccio nutrizionale al paziente con insufficienza renale cronica avanzata. È stato preparato un documento di consenso composto da 20 punti, discusso e condiviso anche dai dietisti e pazienti, tramite l'Associazione Nazionale Dietisti (ANDID) e l'Associazione nazionale Pazienti Emodializzati Dialisi e Trapianto (ANED) ([Tabella 1](#)). Questo è il primo documento che ha la condivisione della società scientifica nefrologica, dei dietisti e dei pazienti, su alcuni punti essenziali riguardanti l'approccio nutrizionale alla fase avanzata dell'insufficienza renale cronica.

1. Nel paziente con MRC 4-5, una dieta non controllata nell'apporto di calorie, proteine, sale e fosforo anticipa e aggrava le alterazioni clinico metaboliche proprie dell'insufficienza renale cronica avanzata

Con il progredire della MRC, specialmente negli stadi più avanzati, svariate funzioni del rene tendono progressivamente a divenire sempre più deficitarie ed inefficienti. Infatti, si osserva una progressiva incapacità di eliminare carichi elevati di sodio, acqua, potassio, fosforo e ioni idrogeno (1) con tendenza alla loro ritenzione. Un apporto libero e non controllato di nutrienti e di proteine favorisce la comparsa delle alterazioni metaboliche e cliniche proprie dello stato uremico. In particolare, l'eccesso di sodio e acqua è responsabile della comparsa di ipertensione arteriosa, edemi e scompenso cardiaco, oltre ad incrementare lo stress ossidativo (2). Un bilancio positivo del fosforo causa iperparatiroidismo secondario e calcificazioni arteriose e delle valvole cardiache, con incremento della mortalità cardiovascolare (3). La ridotta capacità di eliminare un carico di acidi fissi, derivati dal catabolismo delle proteine, determina un accumulo di acidi con conseguente acidosi metabolica (4). L'acidosi metabolica è un forte stimolo al catabolismo proteico e muscolare, alla demineralizzazione ossea, all'insulino-resistenza, all'iperpotassiemia, ecc (5). Viene anche meno la funzione di eliminazione delle scorie azotate provenienti dal catabolismo delle proteine con conseguente loro ritenzione insieme a quello di "tossine uremiche", tra cui urea, composti indolici, cresoli e guanidine (6). L'accumulo di queste sostanze contribuisce alla comparsa di anoressia, nausea e vomito, con conseguente riduzione dell'apporto di calorie, proteine e altri nutrienti (7). L'insieme di questi eventi determina la riduzione delle riserve proteiche ed energetiche dell'organismo, configurando il quadro di protein-energy wasting (PEW) e della cachessia, a loro volta causa di aumentata ospedalizzazione e mortalità (8). Contribuiscono alla deplezione proteico-energetica, la progressiva riduzione dell'attività fisica e uno stato microinfiammatorio, che sono più frequenti nella MRC in fase avanzata (9, 10)

2. Nel paziente con MRC 4-5, una dieta non controllata nell'apporto di calorie, proteine, sale e fosforo può ridurre l'efficacia della terapia farmacologica o richiederne l'aumento di posologia

Un eccessivo apporto calorico può contribuire all'obesità e alla dislipidemia e aggrava la resistenza all'insulina; limita l'efficacia delle terapie antidiabetiche ed ipolipidemizzanti e ne richiede l'aumento della posologia.

Un elevato apporto di sale riduce l'efficacia delle terapie anti-ipertensive e anti-proteinuriche in particolare degli inibitori del sistema renina angiotensina aldosterone (SRAA) con aumento del rischio di progressione della MRC e del consumo di farmaci, in particolare dei diuretici. (11-14).

Un elevato carico dietetico di fosforo riduce l'efficacia dei chelanti intestinali del fosfato e/o ne richiede un aumento di posologia. Contribuisce ad un cattivo controllo dell'iperparatiroidismo secondario riducendo la sicurezza terapeutica dell'uso dei preparati di vitamina D attiva. Un peggior controllo della fosforemia e del paratormone (PTH) si associa ad una ridotta risposta terapeutica ad agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) e agli ACE-inibitori (15-17).

Un elevato apporto di acidi fissi, associato al consumo di proteine animali, rende arduo prevenire l'acidosi metabolica e obbliga all'uso di maggiori quantità di sodio bicarbonato per la sua correzione (18, 19).

3. Il mancato compenso metabolico con comparsa di segni e sintomi uremici rappresenta un'indicazione all'inizio del trattamento dialitico, a parità e indipendentemente dal livello di funzione renale residua

La dialisi viene intrapresa anche a valori relativamente elevati di GFR in presenza di sintomatologia uremica o per la convinzione che la dialisi dia benefici clinici, migliore qualità di vita e minore morbilità e mortalità (20). La relazione tra il livello di GFR a inizio dialisi e gli effetti clinici, tuttavia, è controversa. Il trial randomizzato IDEAL ha valutato la sopravvivenza associata a inizio precoce (10-14 ml/min) o tardivo (5-7 ml/min) e non ha mostrato alcun vantaggio o svantaggio associato al livello di GFR di inizio dialisi. Iniziare la dialisi ad un valore di GFR più basso non comporta dunque un rischio maggiore per il paziente (21). La dialisi ha un impatto drammatico sullo stato funzionale del paziente, specialmente se anziano, e dopo un anno solo un paziente su otto conserva la sua capacità funzionale (22). La dialisi, pur migliorando molti sintomi uremici non è in grado di garantire una qualità di vita accettabile in molti pazienti.

L'ottimizzazione del trattamento conservativo della MRC è un'alternativa razionale alla dialisi precoce e la dialisi dovrebbe essere iniziata solo se i sintomi uremici non sono più controllabili, indipendentemente dal grado di funzione renale (23). Infatti, le linee guida indicano che in un range ampio di GFR (6-12 ml/min) sono le caratteristiche del quadro clinico (segni e sintomi uremici ed eventuali comorbidità) che impongono l'inizio della terapia sostitutiva. Il quadro clinico dell'uremia non trattata (anoressia, iperazotemia, iperfosforemia, acidosi metabolica, ritenzione idrosalina, malnutrizione, ecc.) può essere controllato con la TDN (24). Quindi, la TDN è in grado di posticipare l'inizio della dialisi anche in presenza di un GFR molto ridotto, grazie al miglior controllo di segni e sintomi uremici. Quando ben condotta e con apporto calorico adeguato, non ha effetti negativi sullo stato di nutrizione e sulla sopravvivenza, sia durante la fase di MRC sia dopo l'inizio della dialisi (25, 26). Il raggiungimento di un buon compenso metabolico grazie al trattamento nutrizionale permette di posticipare l'inizio del trattamento sostitutivo renale ad una fase più avanzata della malattia, senza rischi per il paziente (27, 28).

4. L'insufficienza renale cronica non trattata conduce alla iponutrizione per la comparsa di inappetenza, nausea e anoressia.

La storia naturale dell'insufficienza renale cronica porta il paziente a ridurre l'apporto dietetico di calorie e proteine con la progressiva riduzione della funzione renale residua (29, 30). Le alterazioni proprie dell'insufficienza renale compromettono l'appetito e lo stato nutrizionale conducendo alla cachessia e alla malnutrizione (31).

Perdita di appetito, anoressia, nausea o vomito possono essere causati dalla tossicità uremica e dallo stato di acidosi metabolica scompensata che sono indicatori per l'inizio del trattamento sostitutivo dialitico.

L'anoressia associata alla MRC era stata attribuita, in passato, alla ritenzione di "medie molecole" (32, 33). Più recentemente, modelli sperimentali di uremia cronica suggeriscono che alla base dell'anoressia ci possano essere alterazioni a carico dei complessi percorsi neuroendocrini che operano principalmente a livello ipotalamico. Infatti, sostanze che si accumulano in corso di MRC avanzata quali ormoni (l'insulina, la leptina, il PYY3-36 prodotto dal colon, grielina) e tossine uremiche (cresoli, indoli, fenoli) potrebbero essere responsabili dell'anoressia attraverso meccanismi neuroendocrini (34) che vedono coinvolto il recettore 4 della melancortina (MC4-R). Un'aumentata stimolazione di questo recettore, sopprimendo l'attività della AMPK (AMP-activated protein kinase), determina una riduzione dell'assunzione di cibo.

Altre condizioni che causano anoressia sono il ritardato svuotamento gastrico (come nella gastroparesi diabetica), le alterazioni del gusto, l'alitosi uremica, la gastrite uremica e l'elevato numero di compresse che i pazienti assumono. L'infiammazione cronica, le comorbidità e la depressione o situazioni socioeconomiche difficili possono contribuire alla malnutrizione.

L'adeguato intervento dietetico-nutrizionale, con l'indicazione alla corretta quantità e qualità dell'apporto proteico accoppiata ad un adeguato apporto energetico ed eventuale aggiunta di supplementi di bicarbonato di sodio (migliorando l'acidosi metabolica e riducendo l'intossicazione uremica) è un presidio terapeutico in grado di ridurre l'anoressia e la deplezione proteico-energetica nei pazienti con insufficienza renale cronica avanzata (35).

5. **In considerazione della fisiopatologia della insufficienza renale cronica avanzata, una terapia dietetica nutrizionale corretta prevede:**
- **riduzione dell'apporto di proteine**
 - **riduzione dell'apporto di fosforo**
 - **riduzione/controllo dell'apporto di sodio**
 - **controllo dell'apporto di potassio**
 - **limitazione del carico di acidi fissi**

La TDN della MRC avanzata non può che essere basata sulla limitazione dell'introito di proteine in particolare di origine animale, fosforo e sodio, sul controllo del potassio e sul soddisfacimento della richiesta calorica. Tale approccio ha un razionale preciso nella fisiologia umana: se la funzione renale diminuisce deve ridursi conseguenzialmente il carico per permettere ai nefroni residui un controllo ancora adeguato dell'escrezione delle tossine uremiche e degli acidi fissi (24).

Una corretta gestione della TDN per la MRC in fase avanzata prevede una riduzione dell'apporto proteico al di sotto di 0,8 g/kg/die, che corrisponde all'introito raccomandato per la popolazione generale sana (36).

Non vi è alcun razionale scientifico per una dieta iperproteica anche in caso di proteinuria elevata (24). Anzi, esistono evidenze che la riduzione di proteine alimentari abbia effetti anti-proteinurici (37, 17).

Il controllo dell'introito di fosforo dovrebbe iniziare negli stadi iniziali di MRC. Infatti, fisiologicamente il rene sano ha la capacità di regolare l'escrezione urinaria di fosforo all'introito alimentare, ma la perdita progressiva del filtrato glomerulare, conseguenziale alla progressione della MRC, rende razionale una riduzione dell'apporto alimentare di fosforo al di sotto di 700 mg/die, livello raccomandato nella popolazione generale adulta (36). Sicuramente, educare i pazienti ad evitare di assumere il fosforo "nascosto" degli additivi presenti nei cibi conservati è sicuramente utile (38, 39). La selezione di alimenti a minor contenuto di fosforo o l'utilizzo di alimenti di origine vegetale è utile per limitare il carico netto di fosforo (40). Infine, sono importanti anche i consigli circa i metodi di cottura dei cibi (41); è infatti ben noto che la bollitura causa una demineralizzazione dell'alimento.

Il controllo dell'introito di sodio è indispensabile per una popolazione in cui l'ipertensione è pressoché sempre presente. La limitazione dell'apporto alimentare di sodio può migliorare gli effetti protettivi dell'inibizione del SRAA e potenziare la loro azione anti-proteinurica (42). I pazienti con ipertensione e MRC fin dagli stadi iniziali dovrebbero limitare l'introito alimentare di sale a 5-6 g/die (corrispondenti ad una sodiuria delle 24 ore di 90-100 mmol/die) (43, 44). La dieta iposodica deve essere evitata in tutte le condizioni di nefropatie sodio-disperdenti per evitare la deplezione di sodio, l'ipotensione e il peggioramento della funzione renale. Inoltre, la riduzione combinata dell'introito alimentare di sodio-cloruro e del fosforo può avere un effetto sinergico anti-proteinurico nei pazienti in terapia con ACE-inibitori o sartani (17).

Negli stadi avanzati (MRC 4-5) l'introito di potassio dovrebbe essere modulato sulla base dei livelli ematici e dovrebbe essere ridotto se la kaliemia è > 5.5 mmol/l. In questi casi deve essere valutata la possibilità di sospensione o riduzione della posologia dei farmaci che provocano iperpotassiemia (es. ACE inibitori o sartanici, anti-aldosteronici) – dopo aver corretto l'acidosi metabolica – o l'uso di resine intestinali chelanti il potassio.

Un ridotto carico di acidi (derivanti soprattutto dalle proteine di origine animale) è indispensabile per ridurre l'accumulo e quindi per prevenire o correggere l'acidosi metabolica (19). L'alimentazione ricca di vegetali è la via più naturale per fornire basi senza ricorrere a supplementi (18). La riduzione del carico netto di acidi ottenuta con diete vegetariane ha permesso di ridurre del 50% la prescrizione di bicarbonato (19) e di migliorare la resistenza insulinica nei diabetici (45). Altro dato importante è che la correzione dell'acidosi metabolica (ottenuta con la somministrazione di bicarbonato di sodio o con frutta e verdura) può ridurre la velocità di perdita del filtrato glomerulare nei pazienti con MRC (18). Diviene per questo importante l'integrazione di bicarbonato per os e l'assunzione di frutta e verdura, pur mantenendo attenzione ai livelli di potassiemia. Il rischio di iperpotassiemia è soprattutto associato all'assunzione di anti-aldosteronici e/o ACE inibitori.

6. **Per assicurare l'adeguatezza della terapia dietetica nutrizionale dell'insufficienza renale cronica è necessario verificare il rispetto delle seguenti condizioni:**
- **soddisfacimento del fabbisogno calorico**

- **adeguato apporto di amino acidi essenziali**
- **correzione dell'acidosi metabolica**
- **buon controllo glicometabolico**

L'equilibrio del bilancio azotato è elemento essenziale per mantenere un buono stato di nutrizione e di composizione corporea. Nel paziente nefropatico stabile, al di fuori di condizioni acute come febbre, sepsi, ustioni, interventi chirurgici o terapia steroidea, anche a fronte di un ridotto apporto proteico, il bilancio azotato si mantiene grazie ad un meccanismo di adattamento metabolico, che consiste nella capacità dell'organismo di ridurre il catabolismo proteico (46-49). Questo adattamento alla dieta ipoproteica è ostacolato da tutte quelle condizioni che aumentano la richiesta azotata, come quelle analizzate di seguito.

Un apporto calorico inferiore alla richiesta comporta un utilizzo delle proteine a scopo energetico: questa quota sarà tanto maggiore quanto maggiore è la negatività del bilancio energetico. Un elevato apporto calorico permette un risparmio delle proteine e consente una riduzione del loro apporto in sicurezza (50).

Un inadeguato apporto esogeno di aminoacidi essenziali aumenta il catabolismo azotato endogeno. Benché ridotto in quantità, l'apporto proteico deve garantire il fabbisogno di aminoacidi essenziali sotto forma di cibi naturali o di supplementazione farmacologica.

L'acidosi metabolica accelera il catabolismo proteico e aminoacidico muscolare, in particolare stimolando il sistema ubiquitina-proteasoma, che impedisce l'adattamento alla dieta ipoproteica. La correzione dell'acidosi metabolica è quindi un prerequisito essenziale per la sicurezza nutrizionale di un regime normo/ipoproteico (51-53).

L'insulina è un ormone anabolico che stimola l'ingresso di aminoacidi nella cellula, aumenta la sintesi e riduce il catabolismo proteico: ne consegue che in condizioni di insulino-resistenza o di scarso controllo glicometabolico nel paziente diabetico, aumenta la richiesta proteica per mantenere il bilancio azotato (54). Nei nefropatici diabetici, oltre alle tre condizioni sopracitate, è richiesto un ottimale controllo glicometabolico per poter ottenere gli obiettivi terapeutici di una restrizione proteica mantenendo il bilancio azotato e la sicurezza nutrizionale.

- 7. I prodotti aproteici sono costituiti da carboidrati e pressoché privi di proteine, fosforo, sodio e potassio. Essi consentono di elevare l'apporto energetico lasciando più spazio ad alimenti ricchi in proteine ad alto valore biologico per garantire l'apporto di amino acidi essenziali. Si otterrà così migliore efficacia terapeutica con minor rischio di inadeguatezza nutrizionale**

I prodotti aproteici rappresentano un presidio fondamentale per la corretta elaborazione e attuazione di una dieta ipoproteica nell'insufficienza renale cronica. L'uso di prodotti aproteici permette di mantenere un apporto energetico adeguato escludendo/riducendo cereali e derivati che contengono proteine a basso valore biologico e di mantenere il consumo di alimenti animali contenenti proteine ad alto valore biologico. Rappresentano quindi una fonte di energia "pulita", senza prodotti di scarto azotati e con un contenuto trascurabile di potassio, sodio e fosforo.

Le principali barriere all'ampio utilizzo di questi prodotti sono la scarsa palatabilità e consistenza (55, 56), il costo elevato e una disomogeneità inter-regionale nelle modalità di erogazione. Recentemente, il Ministero della Salute ha revisionato i livelli essenziali di assistenza (LEA) inserendo le malattie renali croniche nell'elenco delle patologie croniche esentate dalla partecipazione al costo. Quindi si attende una omogeneizzazione sul territorio nazionale delle modalità di erogazione (57).

Le differenze organolettiche tra prodotti aproteici e i corrispondenti prodotti comuni sono legate principalmente all'assenza di glutine, proteina che, nonostante il suo basso valore biologico, presenta straordinarie proprietà tecnologiche che costituiscono la base dei processi di produzione e cottura della pasta e dei processi di panificazione (58, 59). L'assenza di glutine limita la consistenza, l'aroma, la fragranza e l'aspetto di questi prodotti ma negli ultimi anni l'industria alimentare ha sviluppato percorsi di produzione alternativi, ottenendo buoni risultati grazie a nuove tecnologie di produzione e aggiunta di ingredienti sostitutivi, quali le fibre (55, 60, 61).

- 8. Le compresse di aminoacidi essenziali e chetoanaloghi costituiscono una fonte di integrazione aminoacidica nella MRC 4-5 e sono la necessaria supplementazione nella dieta fortemente**

ipoproteica

Tra i regimi dietetici proposti ai pazienti con MRC 4-5, hanno un ruolo significativo le terapie nutrizionali a ridotto apporto proteico (0.3-0.6 g di proteine/kg di peso corporeo) integrate dall'utilizzo di miscele contenenti aminoacidi essenziali (EAA) e chetoacidi (KAA) (41, 24). Tali trattamenti nutrizionali sono da impiegare in pazienti motivati, che hanno una buona aderenza alla terapia e che non presentano comorbidità severe (62, 26). Per convenzione, una terapia nutrizionale ipoproteica standard è basata su un apporto di 0.6 g di proteine/kg di peso corporeo; una terapia nutrizionale fortemente ipoproteica è caratterizzata da un apporto di 0.3-0.4 g di proteine/kg di peso corporeo e di natura vegetale (63). Una dieta fortemente ipoproteica e vegetariana è di per se stessa inadeguata per l'apporto di aminoacidi e necessita della supplementazione di KAA e EAA (64, 65). L'utilizzo di queste miscele può rendersi utile anche in tutti i casi di insufficiente apporto spontaneo di aminoacidi essenziali.

Nelle supplemented very low protein diet (sVLPD) si utilizza una compressa di KAA e EAA ogni 5 chilogrammi di peso corporeo ideale. Una compressa di KAA e EAA contiene circa 500 mg di miscela e fornisce un apporto di 45 mg di calcio elemento (66).

Infine, la miscela di KAA e EAA ha anche un effetto farmacologico in quanto contiene una significativa quantità di cheto-leucina, che ha un'azione inibitoria sulla degradazione proteica, mentre la leucina è in grado di promuovere la sintesi proteica a livello muscolare (67).

Quindi le compresse di amino e chetoacidi utilizzate nelle terapie nutrizionali a basso o bassissimo apporto proteico soddisfano il fabbisogno di EAA consentendo di limitare al massimo l'apporto di azoto, fosforo e acidi fissi (68, 69).

9. La terapia dietetica nutrizionale nella MRC 4-5 deve essere gestita con le fasi ed i criteri di una qualsiasi altra terapia farmacologica:

- **indicazioni**
- **controindicazioni**
- **effetti collaterali**
- **modifiche della posologia**
- **verifica dei risultati**
- **follow-up**

Indicazioni sono rappresentate dall'esistenza di alterazioni metaboliche e idroelettrolitiche o acidosi metabolica, deplezione proteico-energetica od obesità, segni e sintomi di intossicazione uremica, volontà o necessità di allontanare nel tempo l'inizio della terapia sostitutiva (dialisi o trapianto) (24, 70, 28).

Controindicazioni sono rappresentate dal rifiuto o dalla incapacità del paziente a seguire norme dietetiche per indigenza socio-economica, disagio psicologico, disturbo di masticazione, assenza di motivazione, peggioramento della qualità di vita, ecc.

Effetti collaterali che limitano la durata e l'aderenza del trattamento nutrizionale sono rappresentati dalla perdita di peso legata a riduzione dell'apporto energetico per la scarsa palatabilità e gusto dei cibi, monotonia della dieta o difficoltà nel praticarla, depressione, problemi relazionali (71, 56). Questi, se non risolti, possono e devono portare alla revisione e/o sospensione della TDN.

Modifiche della posologia: le modifiche dell'apporto proteico, energetico o di altri nutrienti come fosforo, sodio e potassio, devono essere adattate secondo le necessità cliniche nello stesso paziente e non aprioristicamente determinate dal livello di funzione renale residua (FRR) (72, 73).

Verifica dei risultati: utilizzando indicatori come urea, fosforemia, PTH, emoglobina, bicarbonatemia, albuminemia, peso corporeo, pressione arteriosa, necessità di dialisi, qualità di vita, ecc. (74).

Follow-up: programmazione dei controlli clinici, biochimici e nutrizionali, sulla base del livello di funzione renale residua, tipologia di TDN e quadro clinico. Interventi educativi interattivi fra le diverse figure professionali coinvolte nella gestione clinica della MRC al fine di migliorare la conoscenza, l'autogestione e i risultati della terapia conservativa dei pazienti con insufficienza renale cronica e di un coinvolgimento diretto del paziente nei processi decisionali diagnostici e terapeutici (75, 76).

10. La regolare valutazione dello stato nutrizionale e funzionale all'inizio e durante il follow-up del paziente con MRC 4-5 è essenziale per la gestione dietetica

La malattia renale cronica in fase avanzata può essere aggravata da malnutrizione, meglio definita come PEW: questa condizione rappresenta un elemento prognostico negativo.

È importante predire, diagnosticare e caratterizzare la malnutrizione e monitorare la risposta alla terapia nutrizionale. Per la valutazione dello stato nutrizionale devono essere utilizzati più parametri compresi in 4 grandi categorie: 1) massa corporea; 2) massa muscolare; 3) dati biochimici; 4) apporti dietetici. Secondo un recente report (8) la diagnosi di PEW viene fatta quando sono presenti 3 segni/sintomi rilevati nelle diverse categorie e documentati per 3 volte in 2-4 settimane consecutive.

Massa corporea: fanno parte di questa categoria il peso corporeo e le sue variazioni, l'indice di massa corporea. Il peso è il più semplice ed efficace indicatore dell'adeguatezza dell'apporto energetico e deve essere rilevato dal paziente a casa ogni giorno e ad ogni visita. Sia il peso che l'indice di massa corporea (BMI) sono influenzati dallo stato di idratazione e non danno informazioni sulla composizione corporea.

Massa muscolare e massa grassa: possono essere stimati attraverso la misurazione di circonferenze e pliche sottocutanee. I limiti della plicometria sono la formazione del rilevatore e la presenza di edemi importanti o anasarca (77). Per la valutazione della composizione corporea può essere utilizzata la bioimpedenziometria. A fronte di un'agevole e ripetibile applicazione clinica, la stima dei compartimenti corporei deriva da algoritmi matematici che limitano la precisione e l'affidabilità del metodo (78).

Dati biochimici: comprendono il monitoraggio dell'albumina, della prealbumina, del colesterolo e della transferrina. Condizioni come l'infiammazione, il livello di funzione renale o l'assetto marziale ne limitano però sensibilità e specificità.

Apporti dietetici: sono monitorati mediante la ripetizione della storia dietetica, il 24 ore recall e i diari alimentari (79). La determinazione dell'urea, sodio e fosforo sulle urine delle 24 ore è di ausilio per la valutazione oggettiva degli apporti dietetici (80) in condizioni cliniche stabili.

Ulteriori metodi di valutazione dello stato nutrizionale comprendono il Subjective Global Assessment (SGA) (81) ed il Malnutrition Inflammation Score (MIS) (82).

Recentemente sono raccomandate, anche valutazioni funzionali e di performance. I test proposti comprendono l'indice di Bartel, la scala di Karnowsky, l'handgrip, il Sit-To-Stand test, il test del cammino di 6-minuti, il Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA), contapassi, etc. (83).

La regolare valutazione dello stato nutrizionale e funzionale del paziente permette di intervenire tempestivamente e concordare modifiche della dieta prescritta. Il dietista renale è il professionista sanitario che deve collaborare con il nefrologo di riferimento del paziente per realizzare gli interventi nutrizionali più efficaci e sicuri nel paziente con MRC (84).

11. Una corretta terapia nutrizionale ipoproteica non determina malnutrizione a breve e lungo termine

Nella MRC la quantità minima di proteine alimentari per mantenere il bilancio dell'azoto è circa 0,55 g/kg di peso corporeo (50). Il metabolismo proteico è strettamente legato all'apporto energetico e la richiesta azotata correlata inversamente con quella calorica. La maggior parte dei pazienti con MRC avanzata riesce a mantenere un bilancio dell'azoto neutro o positivo con 0,55 g/kg/die di proteine solo se ha un introito di energia superiore a 30 kcal/kg/die (50). In corso di dieta ipoproteica, se il paziente non soddisfa il fabbisogno energetico, il bilancio dell'azoto diventa negativo con degradazione proteica e perdita di massa magra corporea.

La maggior parte dei pazienti con MRC a cui viene prescritta una dieta ipoproteica ha un effettivo introito di proteine superiore alla prescrizione, mentre l'introito energetico è molto spesso ridotto al di sotto della soglia di sicurezza (85, 86). Questa incapacità di mantenere un apporto energetico sufficiente è dovuta a molti fattori in gran parte legati alla tossicità uremica (es. anoressia, nausea, astenia, depressione, anomalie del gusto e dell'olfatto).

L'aderenza rigorosa alla prescrizione di energia (35 kcal/kg/die nei soggetti di età < 60 anni e 30 kcal/kg/die nei soggetti > 60 anni) è essenziale per mantenere l'equilibrio del bilancio azotato durante una dieta ipoproteica; la prescrizione di una terapia nutrizionale personalizzata, con counseling e stretto monitoraggio

nutrizionale da parte di dietisti esperti, consente di individuare tempestivamente anomalie ed errori alimentari e ridurre così il rischio di malnutrizione (24).

In uno studio randomizzato comprendente più di 400 pazienti con MRC stadio 3-5 seguiti per oltre 30 mesi, solo 3 soggetti hanno sviluppato malnutrizione (87), anche con diete a bassissimo contenuto proteico, sia durante la fase pre-dialitica che dopo l'inizio della dialisi (88, 89). Inoltre, una dieta ipoproteica molto rigorosa protratta fino all'inizio della dialisi non aumenta il rischio di morte nel successivo periodo di dialisi (26). Al contrario, circa la metà dei pazienti con MRC avanzata lasciati a dieta libera riduce spontaneamente l'assunzione di proteine ed energia, e per questo ha un rischio elevato di malnutrizione (86, 30).

Una TDN correttamente prescritta e con un attento monitoraggio clinico previene la malnutrizione ed è sicura nel breve e lungo periodo (90).

12. Una corretta terapia dietetica nutrizionale nella MRC avanzata può permettere di ritardare la necessità di terapia sostitutiva. Per questo il suo impiego è particolarmente indicato nel paziente in lista di trapianto pre-emptive, aumentando le possibilità di successo di questo programma

La deplezione proteico-energetica rappresenta uno dei principali determinanti, insieme alla comorbidità cardiovascolare, dell'elevata mortalità dei pazienti in dialisi. È provato che i risultati del trapianto renale sono inversamente proporzionali alla durata del periodo di dialisi pretrapianto (il cosiddetto "dialysis vintage") e sono migliori nei soggetti con trapianto pre-emptive (91-94).

Lo stato nutrizionale condiziona anche i risultati del trapianto renale, ma i dati sono meno numerosi ed esaustivi (95-97).

In questo contesto, mancano dati in letteratura che combinino le diete ipoproteiche, il trattamento nutrizionale e il trapianto pre-emptive. L'unica eccezione è rappresentata da un lavoro del 2004, su 9 pazienti diabetici in attesa di trapianto rene e pancreas, in 6 dei quali una dieta vegana supplementata con EAA e KAA ha costituito un periodo ponte verso un trapianto combinato (98).

In assenza di dati oggettivi, sono considerazioni generali quelle che portano a cercare di dilazionare l'inizio della dialisi, mediante un approccio nutrizionale integrato, in attesa di un trapianto renale o combinato.

L'approccio seguito dalla scuola italiana consiste, in generale, in una dieta normocalorica, ridotta in proteine e fosforo, associata ad un controllo dell'acidosi, con un apporto sodico limitato e sotto stretto controllo clinico. L'esperienza italiana dimostra, in linea con le differenti esperienze raccolte nel resto del mondo, le potenzialità di una dieta ipoproteica standard, e in casi selezionati fortemente ipoproteica supplementata con EAA e KAA, in differenti popolazioni di pazienti con malattia renale cronica avanzata. Tale approccio non comporta un'aumentata mortalità dopo l'avvio della dialisi (26, 99).

A favore dell'impiego sistematico di un regime adattato a stabilizzare la funzione renale in attesa di un trapianto pre-emptive pesano specificamente due elementi: il primo è il vantaggio di evitare la dialisi (va sottolineato come i dati favorevoli al trapianto pre-emptive siano stati raccolti in dialisi tri settimanali "standard"); il secondo è rappresentato dalla compliance terapeutica che è superiore in pazienti motivati, con una prospettiva "in positivo". In tal senso, ci si può attendere che una dieta sia seguita con particolare attenzione, in fase pre-trapianto, in linea con esperienze differenti, quali l'attesa della maturazione di un accesso vascolare o una gravidanza (100, 62).

Può essere quindi opportuno offrire una TDN ai pazienti che possono beneficiare di un trapianto in fase predialitica. La carenza di dati rende comunque necessario investire in studi per meglio definire l'efficacia dell'approccio nutrizionale nel trapianto pre-emptive.

13. Una corretta terapia dietetica nutrizionale può permettere un programma integrato, dietetico e dialitico, della MRC stadio 5, con riduzione della frequenza delle sedute di emodialisi (una alla settimana)

Negli anni '80 e '90, Giovannetti e Locatelli realizzarono il Programma Integrato Dietetico Dialitico (IDDP) in pazienti con VFG anche < 3 ml/min/1,73 m², costituito da un'emodialisi mono settimanale integrata da una prescrizione dietetica fortemente ipoproteica pari a 0,3-0,4 g/Kg/die (Very Low-Protein Diet – VLPD) supplementata da aminoacidi essenziali e loro chetoanaloghi, normocalorica, iposodica (101, 102). Già allora si consolidava la percezione che la TDN costituisse un importante mezzo terapeutico per ritardare l'inizio della dialisi (103-105). Numerose segnalazioni dimostrano che durata e/o frequenza del ritmo dialitico producono

uno stress citochinico pro-infiammatorio e pro-ossidativo che conduce alla riduzione della FRR (106). Nel 1998, Locatelli et al. sospesero l'IDDP per rischio di malnutrizione e scarsa compliance dei pazienti, riportando un drop-out del 66,6% (107). Un approccio simile, denominato Programma Combinato Dietetico Dialitico (CDDP) (108), ha trattato sino ad oggi oltre 126 pazienti. Il CDDP modificava alcuni aspetti dell'IDDP: apporto proteico 0,6 g/Kg/die con dieta libera il giorno della dialisi, filtrato glomerulare tra i 5-8 ml/min/1,73 m², comunque ben superiore alle esperienze precedenti. Il calcolo della compliance dietetica veniva effettuato con la formula dell'Urea Nitrogen Appearance e la FRR con la media di tre raccolte settimanali utilizzando la media delle clearance dell'urea e della creatinina. In uno studio controllato, non randomizzato sono stati dimostrati sensibili vantaggi della CDDP rispetto ai pazienti in emodialisi tri settimanale, sul controllo della β 2-microglobulina e della fosfatemia e mantenimento della funzione renale e diuresi residua (108). A 24 mesi la sopravvivenza cumulativa tra i 38 pazienti in CDDP ed i 30 in emodialisi temporanea (THD) era identica. Successivamente, i pazienti ancora presenti a 96 mesi di follow-up dimostravano una sopravvivenza cumulativa superiore nella CDDP ($p < 0,05$) evidenziando anche un notevole risparmio sui costi indiretti (ospedalizzazioni) e costi diretti ridotti del 75% (109, 110). Quindi, benché i dati derivino da uno studio non randomizzato, la CDDP in pazienti selezionati collaboranti potrebbe essere la migliore scelta "bridge" onde iniziare un programma di emodialisi incrementale.

14. Una corretta terapia dietetica nutrizionale può permettere un programma integrato di dialisi peritoneale incrementale

L'utilizzo della dialisi peritoneale incrementale (DPi) è giustificato dalle linee guida vigenti che, stabilendo target minimi depurativi da raggiungere sommando la depurazione peritoneale e la FRR, permettono di iniziare con una dose dialitica ridotta (111).

La DPi non è ad oggi definita in modo conclusivo. La definizione prevalente è di 1-2 stasi giornaliere in dialisi peritoneale (DP) ambulatoriale continua e di un massimo di 4 sedute settimanali in DP automatizzata. Deve essere sottolineato che la DPi non è una dialisi precoce e richiede il controllo mensile della FRR per adeguare tempestivamente la dose dialitica.

A fronte di scarse evidenze in letteratura, la DPi è largamente utilizzata, soprattutto in Italia (112).

La DPi è risultata sicura per il paziente e ha mostrato vantaggi in termini di minore ospedalizzazione, incidenza di peritonite e di velocità di decremento della FRR (113), oltre ad un minore impatto sulla qualità di vita del paziente.

Le indicazioni per la TDN sono ben definite per la MRC 5 (43) e per la DP standard (114) e sono disponibili esperienze di associazione fra TDN ed emodialisi incrementale (109). In merito alla DPi non vi sono, ad oggi, indicazioni specifiche. La TDN in DPi potrebbe ridurre la possibilità di insorgenza di sintomatologia uremica, migliorare il controllo metabolico e contribuire a ritardare il declino della FRR. I principali problemi potrebbero derivare da scarsa tolleranza o aderenza alla TDN o dal rischio di peggioramento dello stato nutrizionale, con necessità quindi di un periodico monitoraggio metabolico e antropometrico (28).

Nel centro di Brescia, l'esperienza in DPi è partita nel 2002. Ad oggi più del 50% dei pazienti inizia in DPi e in prevalenza con metodica manuale. In tutti i casi viene intrapresa o proseguita una TDN con apporti giornalieri di 0,6-0,8 g proteine per kg peso corporeo, 30-35 Kcal/kg peso corporeo e 5 g/die di NaCl.

Al di là della nostra esperienza, studi controllati saranno necessari per confermare che una corretta TDN, associata al monitoraggio dello stato nutrizionale e della FRR, permettono di ottimizzare un programma di DPi. Del resto, è ben nota l'importanza della clearance renale rispetto a quella peritoneale.

15. La malattia renale cronica avanzata è caratterizzata da una disbiosi del microbiota intestinale, che contribuisce all'intossicazione uremica e al danno cardiovascolare. Una terapia nutrizionale ipoproteica, associata a un adeguato introito di fibre può contrastare la disbiosi e ridurre la produzione di tossine uremiche.

Nella fase avanzata della MRC è presente uno stato di disbiosi del microbiota intestinale, con alterazione della permeabilità intestinale e della composizione batterica, sbilanciamento del metabolismo microbico in senso proteolitico, aumentata produzione di tossine uremiche, quali p-cresolo ed indossile solfato (115). Tali tossine, normalmente escrete per via renale, si accumulano nel paziente in relazione allo stadio della malattia e

contribuiscono all'accelerata progressione verso la morte renale e alle complicanze infiammatorie e cardiovascolari (116).

La disbiosi è peggiorata nei casi di restrizione dietetica di vegetali e fibre, nel tentativo di controllare i livelli di potassio (117).

Pertanto, la TDN ideale per il paziente con MRC avanzata dovrebbe prevedere una restrizione proteica e un apporto di 20-30 g/die di fibra alimentare, orientando la scelta verso alimenti contenenti meno fosforo e potassio, a parità di contenuto in fibra (117). Le auspicabili ricadute benefiche di tale TDN nella MRC avanzata potrebbero essere:

1. riduzione della disbiosi intestinale (118, 119 – (dimostrato in soggetti sani/contesti clinici diversi dalla MRC);
2. riduzione delle tossine uremiche circolanti (118-121);
3. riduzione di azotemia e creatininemia (122-124);
4. aumento della fermentazione saccarolitica e di short-chain fatty acids (SCFA) a livello del colon ascendente (dimostrato in soggetti sani/contesti clinici diversi dalla MRC) (119);
5. aumento del transito intestinale (125) e della massa fecale con aumentata escrezione di composti azotati (122);
6. riduzione dell'infiammazione (126);
7. potenziale riduzione della permeabilità intestinale (dimostrato in soggetti sani/contesti clinici diversi dalla MRC) (127);
8. potenziale rallentamento della progressione della MRC.

Tali effetti potrebbero essere potenziati da una periodica somministrazione di integratori probiotici o simbiotici (118).

16. In termini di farmaco-economia, una corretta terapia dietetica nutrizionale permette il risparmio di costi e di risorse nella gestione dei pazienti con insufficienza renale cronica avanzata.

La MRC è un problema sociale (7-8% della popolazione) (128), che deve essere precocemente individuata e trattata in maniera congrua impedendone la progressione verso la dialisi al fine di ridurre morbilità, mortalità e costi individuali e sociali.

Indagini di screening nella popolazione generale non sono state ritenute costo-efficaci (129).

I pazienti con insufficienza renale progressiva che iniziano la terapia sostitutiva renale entro 4 mesi dalla prima visita del nefrologo presentano un aumento dei costi rispetto ai riferimenti precoci (early referral) (130).

La dialisi ha costi molto elevati se comparati alla predialisi (131, 132). Dati del CENSIS 2008 (133) evidenziano che un paziente in dialisi costa circa 50.000 € / anno (35.000 in dialisi peritoneale) compresi i costi sociali.

I dati del Registro Italiano Dialisi e Trapianto riportano un'incidenza di circa 160 pazienti per milione di popolazione (pmp) con stima di circa 9600 pazienti che ogni anno entrano in dialisi e con 40.000 dializzati prevalenti. Se la spesa è di circa 50.000 € per paziente/anno, possiamo stimare che la spesa totale per la dialisi arrivi in Italia a circa 2.000.000.000 € all'anno.

Ritardare di un solo anno l'ingresso in dialisi comporta risparmi notevolissimi: molti pazienti, soprattutto i più anziani, con alta probabilità di decesso entro il primo anno di dialisi, potrebbero arrivare a fine vita senza essere mai sottoposti alla dialisi evitando sofferenze per i pazienti e le loro famiglie e contribuendo alla sostenibilità del SSN.

Il trapianto di rene è la terapia d'elezione per l'insufficienza renale cronica e il trattamento più economico nel lungo periodo. Il costo, in un periodo di osservazione di tre anni, ammonta a 95.247 €; di questi, 52.543 € sono relativi al trapianto stesso, corrispondenti all'intervento chirurgico e alla degenza presso il centro trapianti (134).

Per tutti questi motivi, ritardare l'inizio della dialisi potrebbe comportare un significativo risparmio economico. Una metanalisi della Cochrane ha evidenziato che la riduzione dell'apporto proteico riduce del 31% il rischio di iniziare la dialisi, con un valore NNT (Numbers Needed to Treat) pari a 17. L'uso della TDN, attraverso un'analisi costo efficacia, ha dimostrato un notevole risparmio (135) considerando i QALY (quality-adjusted life-year) guadagnati in successione. Un trattamento conservativo efficace in grado di posporre la dialisi, riduce i costi fino a circa 21.180 € a paziente nel primo anno, 6.500 nel secondo anno e 682 nel terzo

anno di trattamento con un significativo beneficio in favore della dieta supplementata con chetoanaloghi anche nei casi peggiori (136).

La VLPD consente un risparmio di circa 20 mila € / anno quale consumo di risorse per eritropoietina (EPO) (137).

Dobbiamo anche considerare i costi dell'intervento nutrizionale che migliorando la qualità assistenziale comporta una riduzione dei costi da ospedalizzazione prima dell'inizio della dialisi e dalla preparazione tempestiva dell'accesso vascolare con risparmio sui cateteri venosi centrali.

17. È necessario implementare modelli organizzativi per una più efficace e più agevole gestione clinica della malattia renale cronica avanzata: integrare diverse figure professionali

La MRC rappresenta un problema di sanità pubblica per l'elevata prevalenza e l'elevato impatto sulla morbilità e mortalità della popolazione (138, 139).

È necessario sviluppare interventi mirati all'inquadramento diagnostico precoce, al rallentamento della progressione del danno e alla prevenzione delle complicanze. Queste attività devono essere coordinate dal nefrologo che si avvale di altre figure professionali (infermiere, psicologo, dietista, ecc.). Lo strumento più efficace a questi fini è rappresentato dalla creazione di percorsi di diagnosi, terapia e assistenza (PDTA) in accordo con gli assessorati alla Sanità delle Regioni.

Percorsi di questo tipo sono stati attivati in alcune Regioni: il progetto PIRP (Prevenzione insufficienza renale progressiva) della Regione Emilia Romagna (140), è attivo dal 2004. Nei centri nefrologici di questa Regione sono stati strutturati ambulatori specifici e un percorso di collaborazione con la medicina del territorio; i dati raccolti rappresentano un importante patrimonio per l'analisi della progressione della malattia renale e si è ottenuta una riduzione dell'incidenza di casi di uremia terminale. La Rete Nefrologica lombarda (141) ha sviluppato programmi di coinvolgimento dei medici di medicina generale. Analoghe esperienze sono presenti in altre aree del Paese.

In Piemonte la rete nefrologica ha strutturato un modello di intervento relativo alla malattia renale avanzata, recepito in un Decreto di Giunta (142). Questo progetto ha contribuito alla creazione, presso tutti i centri di nefrologia, dell'Ambulatorio per la Malattia Renale Avanzata (MaReA). Il nefrologo, referente regionale, coordina un team di cura (infermiere, psicologo, dietista) e stabilisce i tempi, i modi di accesso e i controlli pianificando il processo di avvio del trattamento sostitutivo. I dati dei pazienti trattati sono registrati su un database regionale, collegato al Registro Dialisi e Trapianto. A 4 anni dall'avvio, sono stati evidenziati molti aspetti positivi ma anche alcune problematiche.

È stata data maggior attenzione ai diversi aspetti legati all'avvio del trattamento sostitutivo, si è stimolata una immissione più precoce in lista trapianto anche pre-emptive, si è ridestato un certo interesse verso il trattamento domiciliare (dialisi peritoneale ed emodialisi); sono stati attivati processi di collaborazione con i servizi di dietetica. Questi ultimi sono risultati problematici in alcune realtà, anche per la contemporanea riorganizzazione sanitaria regionale. Una soluzione al problema verrà ricercata in una più stretta collaborazione con la rete regionale della nutrizione clinica.

Per meglio governare il corso della MRC e razionalizzare l'intervento in tutti i suoi aspetti sarà necessario estendere il campo di azione a stadi più precoci di danno renale con necessità di coinvolgimento di figure operanti sul territorio (medici di medicina generale, distretti sanitari).

È necessario cogliere l'occasione offerta dal Piano Nazionale Cronicità (143) che le Regioni devono recepire, sviluppando processi e percorsi che consentano al nefrologo di poter disporre dei corretti strumenti per coordinare l'attività clinica rivolta al paziente con MRC.

18. Livelli di supporto dietetico-nutrizionale:

- **dietista dedicata alla nefrologia a tempo pieno/parziale**
- **dietista ospedaliera**
- **materiale informativo**
- **supporti informatici (internet)**

Il dietista impegnato nel trattamento nutrizionale della MRC partecipa, in collaborazione con il nefrologo, al programma dietetico-nutrizionale mediante la valutazione dello stato nutrizionale del paziente e

l'elaborazione di un piano dietetico personalizzato. Inoltre, interagisce con gli altri membri del team (psicologo, fisioterapista, ecc.) per identificare e promuovere i fattori individuali che possono favorire l'adesione al piano terapeutico complessivo (144).

La TDN fornita da un dietista è raccomandata per le persone con MRC dallo stadio 1 fino allo stadio 5, inclusi dialisi e trapianto (145). Il dietista, in collaborazione con il nefrologo, coinvolge il paziente e il caregiver, in tutte le fasi del trattamento nutrizionale, dalla storia dietetica alla formulazione, realizzazione e implementazione del piano dietetico. L'attività del dietista prevede un adeguato percorso informativo ed educativo finalizzato all'autogestione dell'alimentazione secondo obiettivi specifici condivisi.

L'ANDID supporta le raccomandazioni della National Kidney Foundation (NKF) cioè che sia disponibile un dietista esperto ogni 150 pazienti nefropatici (84). La durata degli incontri è un fattore che condiziona la qualità della TDN (144). L'evidenza disponibile riporta che sono necessari 60-90 minuti per il primo incontro e 45-60 minuti per gli incontri successivi (146). Le Linee Guida Europee per l'Assistenza Nutrizionale dei pazienti adulti con MRC evidenziano che non viene prescritto un apporto proteico < 0,8 g/kg di ideal body weight (IBW)/die se non è regolarmente disponibile un dietista renale (147).

Il dietista ospedaliero, full time o part time con la Nefrologia, svolge la propria attività in collaborazione con i professionisti coinvolti nell'assistenza, adeguando la TDN ai differenti stadi della MRC. Svolge attività didattico-educativa e di informazione rivolta rispettivamente al personale di assistenza sanitaria e al personale dei servizi di ristorazione collettiva. Elabora tabelle dietetiche per i differenti stadi della MRC, pianificando capitolati per l'acquisto dei prodotti dietetici a proteici e menu per pazienti di qualsiasi età e cultura. Organizza e coordina i diversi attori coinvolti nei servizi di alimentazione per garantire il rispetto dei protocolli dietetici ipoproteici. Assicura la continuità assistenziale attraverso l'elaborazione di un piano dietetico personalizzato da attuare dopo la dimissione.

La capacità di coniugare nella giusta misura gli aspetti biologici e psico-sociali della storia dietetica costituisce l'abilità centrale del dietista esperto nel trattamento nutrizionale della MRC. Tale abilità consente l'elaborazione di piani dietetici personalizzati che incontrino sia i gusti sia le necessità del paziente (148). Nel caso di pazienti anziani i supporti cartacei vengono illustrati con il coinvolgimento dei familiari o caregivers a garanzia della migliore applicazione pratica possibile. Liste di scambio, brochure informative e indicazioni basate sulle abitudini alimentari tradizionali sono elaborate anche con la collaborazione del team e devono garantire ai pazienti un'ampia varietà di scelta, limitando la monotonia e la sensazione di divieto associata agli approcci tradizionali (149); porre l'accento su quello che si può e si deve consumare piuttosto che su quanto è "proibito". Un servizio di consulenza telefonica/piattaforma web può costituire un supporto nelle realtà assistenziali in cui non è disponibile un dietista dedicato all'ambito nefrologico. L'istituzione di questo servizio dovrebbe prevedere la prescrizione del piano terapeutico da parte del nefrologo, l'elaborazione del piano TDN da parte del dietista e la successiva validazione da parte del nefrologo che ha in cura il paziente.

Vari sono stati i tentativi di produrre programmi computerizzati per l'elaborazione di piani dietetici ma ciò non garantisce la personalizzazione dei protocolli e ne limita la sicurezza e l'efficacia.

19. L'aderenza alle prescrizioni dietetiche è una criticità così come nelle terapie farmacologiche. La condivisione del programma dietetico mediante una corretta informazione ed educazione rimane alla base di una corretta gestione della cronicità da parte del paziente

Nel documento di indirizzo per la malattia renale cronica emerge l'insoddisfazione dei pazienti per essere scarsamente informati e coinvolti nella propria cura (150). Il decreto sulla cronicità pone come punto fondamentale la presa in carico del paziente. C'è quindi molto da fare per coinvolgere il paziente nefropatico all'aderenza alla cura, che è indispensabile per migliorare i risultati e ridurre i costi in sanità (151-153).

Il termine "compliance" definisce il grado in cui la consapevolezza del paziente coincide con le raccomandazioni fornite dai sanitari (80), ed è spesso usato come sinonimo di "aderenza". In generale, l'aderenza del paziente a una terapia dietetica nutrizionale è circa del 31%. Il coinvolgimento di un paziente è un percorso sistematico che identifica e qualifica le possibili modalità di relazione della persona, la famiglia, il caregiver con gli operatori sanitari. Il coinvolgimento è funzione di una capacità di scelta graduale delle persone di assumere un ruolo attivo nella gestione della propria salute. Questo processo è influenzato da fattori individuali, sociali, ambientali e socioeconomici.

È molto difficile agire sui processi correlati alla malattia del singolo paziente, più facile è agire sui processi di consapevolezza, informazione, presa in carico e preparazione del team. Il coinvolgimento del paziente e del team di cura deve divenire la regola all'interno della pratica clinica, essere misurato con adeguate scale validate (154) poiché fa parte dei criteri di valutazione e di accreditamento nazionale e certificazione Joint Commission International (JCI) ai punti in cui si richiamano gli aspetti di comunicazione al paziente e di sostegno all'autogestione.

Fondamentale per la riuscita di qualunque tipo di trattamento è la presa in cura (155, 156) che può avvenire solo se si è attuato un corretto coinvolgimento del paziente, della sua famiglia, dei caregiver e dei professionisti sanitari (empowerment). La formazione è fondamentale per lo sviluppo di competenze (157) e deve essere valutata e misurata se si vuole veramente aumentare l'efficacia e l'efficienza degli interventi clinico-assistenziali. L'acquisizione di tecniche di comunicazione è fondamentale e di supporto per una migliore informazione e coinvolgimento del paziente e dei familiari. I sistemi audiovisivi, applicazioni e social favoriscono il processo di engagement (158). I video possono essere strumenti potenti come fonti di medicina narrativa, catturando più facilmente l'attenzione dei pazienti.

20. Gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del paziente con MRC 4-5 devono promuovere la regolare attività fisica come parte integrante della terapia dietetica nutrizionale.

L'attività fisica rappresenta uno degli elementi chiave per la prevenzione delle patologie croniche dato che migliora molti aspetti tra i quali il controllo della pressione arteriosa, il metabolismo glicidico e lipidico, lo stato di nutrizione e la funzione endoteliale (159). Al contrario, la letteratura è concorde nell'indicare come la sedentarietà sia associata all'aumento del rischio di morbilità e mortalità (160-162).

Ci sono ormai dati forti a supporto degli effetti favorevoli dell'attività fisica nel paziente affetto da MRC e in dieta ipoproteica (163) inclusi i pazienti anziani (164). In questi pazienti l'attività fisica può rappresentare un importante stimolo anabolico che favorisce l'utilizzazione dei nutrienti e contrasta la perdita di massa magra (163). Nonostante questo, programmi di attività e/o di esercizio fisico sono raramente raccomandati ai pazienti con MRC (165).

Uno dei compiti del nefrologo è quello di superare le barriere che frequentemente si oppongono all'attuazione di programmi "riabilitativi" (166). La scarsa conoscenza e consapevolezza dell'importanza dell'attività fisica nella MRC richiede la necessità di creare gruppi multidisciplinari per implementare programmi di attività fisica adeguati al paziente nefropatico (167).

Gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del paziente con MRC dovrebbero promuovere la regolare attività fisica come parte integrante della TDN, soprattutto nelle fasi avanzate della malattia.

[Tabella 2](#)

BIBLIOGRAFIA

1. Moranne O, Froissart M, Rossert J et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:164-71.
2. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:89-99.
3. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:381-7.
4. Reaich D, Channon SM, Scrimgeour CM et al. Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation. *Am J Physiol* 1993;265(2 Pt 1):E230-5.
5. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009;169:1156-62.
6. Duranton F, Cohen G, De Smet R et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(7):1258-70.
7. Zha Y, Qian Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients* 2017;9(3). pii: E208. doi: 10.3390/nu9030208.
8. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391-8.
9. Eustace JA, Astor B, Muntner PM et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1031-40.
10. Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ et al. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2017;92(1):238-247.
11. De Borst MH, Navis G. Sodium intake, RAAS-blockade and progressive renal disease. *Pharmacol Res* 2016;107:344-351.
12. Zoccali C, Mallamaci F. Salt, cardiovascular risk, observational research and recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(9):1405-8.
13. Humalda JK, Lambers Heerspink HJ, Kwakernaak AJ et al. Fibroblast growth factor 23 and the antiproteinuric response to dietary sodium restriction during renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Am J Kidney Dis* 2015;65(2):259-66.
14. Humalda JK, Navis G. Dietary sodium restriction: a neglected therapeutic opportunity in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23(6):533-40.
15. Zoccali C, Ruggenti P, Perna A et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(10):1923-30.
16. Khairallah P, Isakova T, Asplin J et al. Acid Load and Phosphorus Homeostasis in CKD. *Am J Kidney Dis* 2017;70:541-550.
17. Di Iorio BR, Bellizzi V, Bellasi A et al. Phosphate attenuates the anti-proteinuric effect of very low-protein diet in CKD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):632-40.
18. Goraya N, Simoni J, Jo CH et al. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2014;86(5):1031-8. doi: 10.1038/ki.2014.83.
19. Di Iorio BR, Di Micco L, Marzocco S et al. Very Low-Protein Diet (VLPD) Reduces Metabolic Acidosis in Subjects with Chronic Kidney Disease: The "Nutritional Light Signal" of the Renal Acid Load. *Nutrients* 2017;9(1). pii: E69. doi: 10.3390/nu9010069.
20. Rosansky S, Glassock RJ, Clark WF. Early Start of Dialysis: A Critical Review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1222-8.
21. Cooper BA, Branley P, Bulfone L et al. A randomized controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010 12;363(7):609-19.
22. Kurella Tamura M. Recognition for Conservative Care in Kidney Failure. *Am J Kidney Dis* 2016;68(5):671-673.
23. Davison SN, Levin A, Moss AH et al. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int* 2015;88(3):447-59.
24. Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F et al. Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience. *BMC Nephrol* 2016;17(1):77.
25. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 1999;10(1):110-6.
26. Bellizzi V, Chiodini P, Cupisti A et al. Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(1):71-7.
27. Bellizzi V, Carrero JJ, Chauveau P et al. Retarding chronic kidney disease (CKD) progression: a practical nutritional approach for non-dialysis CKD. *Nephrology @ Point of Care* 2016;2(1):e56-67. doi: 10.5301/pocj.5000207
28. Hanafusa N, Lodebo BY, Kopple JD. Current Uses of Dietary Therapy for Patients with Far-Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1190-1195.
29. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC et al. Relationship between nutritional status and the glomerular

- filtration rate: results from the MDRD Study. *Kidney Int* 2000;57:1688–703.
30. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1386–91.
 31. Mitch WE. Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002;110:437–9.
 32. Anderstam B, Mamoun AH, Södersten P et al. Middlesized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2453–60.
 33. Mamoun AH, Södersten P, Anderstam B et al. Evidence of splanchnic-brain signalling in inhibition of ingestive behaviour by middle molecules. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:309–14.
 34. Mitch WE. Cachexia in chronic kidney disease: a link to defective central nervous system control of appetite. *J Clin Invest* 2005;115:1476–8.
 35. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1163–77.
 36. Nutrients and energy reference intake for Italian Population. 4th Rev. SINU (Italian Society of Human Nutrition), 2012.
 37. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P et al. Protein-restricted diets plus keto/amino acids—a valid therapeutic approach for chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2012;22(2 Suppl):S1–21.
 38. Chang AR, Miller ER 3rd, Anderson CA et al. Phosphorus Additives and Albuminuria in Early Stages of CKD: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:200–209.
 39. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(6):629–35.
 40. D’Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A. The “phosphorus pyramid”: a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrol* 2015;16:9.
 41. D’Alessandro C, Piccoli GB, Calella P et al. “Dietaly”: practical issues for the nutritional management of CKD patients in Italy. *BMC Nephrol* 2016;17(1):102.
 42. Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P et al. The association between Dietary Approaches to Stop Hypertension and incidence of chronic kidney disease in adults: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(suppl_2):ii224–ii230.
 43. Bellizzi V, Bianchi S, Bolasco P et al. A Delphi consensus panel on nutritional therapy in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2016;29(5):593–602.
 44. Kuwabara M, Hisatome I, Roncal-Jimenez CA et al. Increased Serum Sodium and Serum Osmolarity Are Independent Risk Factors for Developing Chronic Kidney Disease; 5 Year Cohort Study. *PLoS One* 2017;12(1):e0169137.
 45. Bellasi A, Di Micco L, Santoro D et al. Correction of metabolic acidosis improves insulin resistance in chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17(1):158.
 46. Tom K, Young VR, Chapman T et al. Long-term adaptive responses to dietary protein restriction in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1995;268:E668–77.
 47. Bernhard J, Beaufrère B, Laville M et al. Adaptive response to a low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1249–54.
 48. Masud T, Young VR, Chapman T et al. Adaptive responses to very low protein diets: the first comparison of ketoacids to essential amino acids. *Kidney Int* 1994;45:1182–92.
 49. Goodship THJ, Mitch WE, Hoerr RA et al. Adaptation to low-protein diets in renal failure: leucine turnover and nitrogen balance. *J Am Soc Nephrol* 1990;1:66–75.
 50. Kopple JD, Monteon FJ, Shaib JK. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in non-dialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986;29:734–42.
 51. Williams B, Hattersley J, Layward E et al. Metabolic acidosis and skeletal muscle adaptation to low protein diets in chronic uremia. *Kidney Int* 1991;40:779–86.
 52. Franch HA, Mitch WE. Catabolism in uremia: the impact of metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(12 Suppl):S78–81.
 53. Bailey JL, Mitch WE. Metabolic acidosis as a uremic toxin. *Semin Nephrol* 1996;16(3):160–6.
 54. Rigalleau V, Combe C, Blanchetier V et al. Low protein diet in uremia: effects on glucose metabolism and energy production rate. *Kidney Int* 1997;51:1222–7.
 55. Fantuzzi AL, Lugli F, Giannini R. The opinion of patients with chronic renal disease on low-protein foods. *G Tec Nefrol Dial* 2014;26(4):361–367.
 56. D’Alessandro C, Rossi A, Innocenti M et al. Dietary protein restriction for renal patients: don’t forget protein-free foods. *J Ren Nutr* 2013;23:367–71.
 57. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. GU n.65 del 18/3/2017 – Suppl. Ordinario n.15.
 58. Wagner M, Morel MH, Bonicel J et al. Mechanisms of heat-mediated aggregation of wheat gluten protein upon pasta processing. *J Agric Food Chem* 2011;13;59(7):3146–54.
 59. Delcour JA, Joye IJ, Pareyt B et al. Wheat gluten functionality as a quality determinant in cereal-based food products. *Annu Rev Food Sci Technol* 2012;3:469–92.

60. Sabanis D, Lebesi D, Tzia C. Development of fibre-enriched gluten-free bread: a response surface methodology study. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60:174-90.
61. Alvarez-Jubete L, Arendt EK, Gallagher E. Nutritive value and chemical composition of pseudocereals as gluten-free ingredients. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60:240-257.
62. Fouque D, Chen J, Chen W et al. Adherence to ketoacids/essential amino acids-supplemented low protein diets and new indications for patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17:63.
63. Goraya N, Wesson, DE. Dietary interventions to improve outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:505-10.
64. Garneata L, Stancu A, Dragomir D et al. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2164-76.
65. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P et al. Do ketoanalogues still have a role in delaying dialysis initiation in CKD predialysis patients? *Semin Dial* 2013;26:714-9.
66. Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L. et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 2003;64:1822-8.
67. Mitch WE, Walser M, Sapir DG. Nitrogen sparing induced by leucine compared with that induced by its keto analogue, alpha-ketoisocaproate, in fasting obese man. *J Clin Invest* 1981;67(2):553-62.
68. Wesson DE, Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010;78:1128-35.
69. Brunori G, Viola BF, Parrinello G et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: A prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:569-80.
70. Mitch, WE, Remuzzi G. Diets for patients with chronic kidney disease, should we reconsider? *BMC Nephrol* 2016;17:80.
71. Piccoli GB, Deagostini MC, Vigotti FN, et al. Which low-protein diet for which CKD patient? An observational, personalized approach. *Nutrition* 2014;30:992-9.
72. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P et al. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: Final consensus. *J Ren Nutr* 2012;22:S22-4.
73. Cupisti A, D'Alessandro C, Di Iorio B et al. Nutritional support in the tertiary care of patients affected by chronic renal insufficiency: report of a step-wise, personalized, pragmatic approach. *BMC Nephrol* 2016;17(1):124.
74. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Back to the future: Restricted protein intake for conservative management of CKD, triple goals of renoprotection, uremia mitigation, and nutritional health. *Int Urol Nephrol* 2016;48:725-9.
75. Coyne T, Olson M, Bradham K et al. Dietary satisfaction correlated with adherence in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Diet Assoc* 1995;95(11):1301-6.
76. Lopez-Vargas PA, Tong A, Howell M et al. Educational Interventions for Patients With CKD: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2016;68(3):353-70.
77. Pastucci F, Fantuzzi AL, Pegoraro M et al. Nutritional management of stage 5 chronic kidney disease. *J Ren Care* 2012;38(1):50-8.
78. Pupim LB, Ikizler TA. Assessment and Monitoring of Uremic Malnutrition. *J Renal Nutrition* 2004;14:6-19.
79. Fantuzzi AL, Gennari A., Pastucci F. et al. Ruolo del dietista nella gestione nutrizionale del paziente con malattia renale cronica. Posizione ANDID 2002.
80. Bellizzi V, Bedogni G, Quintaliani G. Compliance with low protein diet in patients with chronic kidney disease. *G Ital Nefrol* 2008;25(Suppl 42):S45-9.
81. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D et al. Subjective Global Assessment in Chronic Kidney Disease: A Review. *J Renal Nutrition* 2004;4:191-200.
82. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1251-63.
83. Cupisti A, D'Alessandro C, Caselli GM. Nutritional and Functional assessment of peritoneal dialysis patients in the clinical practice: Report from MITO-DP Group. *G Ital Nefrol* 2016;33(4). pii: gin/33.4.6.
84. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am Journal Kidney Disease* 2000;35(6)(Suppl 2):S1-S140.
85. Cianciaruso B, Capuano A, D'Amaro E et al. Dietary compliance to a low protein and phosphate diet in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1989;27:S173-6.
86. Kopple JD, Levey AS, Greene T et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;52:778-791.
87. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V et al. Effect of a low-versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54(6):1052-61.
88. Chauveau P, Barthe N, Rigalleau V et al. Outcome of nutritional status and body composition of uremic patients on a very low protein diet. *Am J Kidney Dis* 1999;34(3):500-507.
89. Vendrely B, Chauveau P, Barthe N et al. Nutrition in hemodialysis patients previously on a supplemented very low protein diet. *Kidney Int* 2003;63(4):1491-8.
90. Dukkupati R, Noori N, Feroze U et al. Dietary Protein Intake in Patients with Advanced Chronic Kidney

- Disease and on Dialysis. *Seminars in Dialysis* 2010;23(4):365-372.
91. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR et al. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004;4(10):1662-8.
 92. Augustine JJ, Poggio ED, Clemente M et al. Hemodialysis vintage, black ethnicity, and pretransplantation antidonor cellular immunity in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1602-6.
 93. Haller MC, Kainz A, Baer H et al. Dialysis Vintage and Outcomes after Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(1):122-130.
 94. Papalois VE, Moss A, Gillingham KJ et al. Pre-emptive transplants for patients with renal failure: an argument against waiting until dialysis. *Transplantation* 2000;70(4):625-31.
 95. Streja E, Molnar MZ, Kovesdy CP et al. Associations of pretransplant weight and muscle mass with mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(6):1463-73.
 96. Molnar MZ, Nguyen DV, Chen Y et al. Predictive Score for Posttransplantation Outcomes. *Transplantation* 2017;101(6):1353-64.
 97. Piccoli GB, Moio MR, Fois A et al. The Diet and Haemodialysis Dyad: Three Eras, Four Open Questions and Four Paradoxes. A Narrative Review, Towards a Personalized, Patient-Centered Approach. *Nutrients* 2017;9(4). pii: E372. doi: 10.3390/nu9040372.
 98. Piccoli GB, Motta D, Martina G et al. Low-protein vegetarian diet with alpha-ketoanalogues prior to pre-emptive pancreas-kidney transplantation. *Rev Diabet Stud* 2004;1:95-102.
 99. Chauveau P, Couzi L, Vendrely B et al. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 2009;90(4):969-74.
 100. Attini R, Leone F, Parisi S et al. Vegan-vegetarian low-protein supplemented diets in pregnant CKD patients: fifteen years of experience. *BMC Nephrol* 2016;17(1):132.
 101. Locatelli F, Andrulli S, Pontoriero G et al. Supplemented low-protein diet and once-weekly hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994;24(2):192-204.
 102. Morelli E, Baldi R, Barsotti G et al. Combined therapy for selected chronic uremic patients: infrequent hemodialysis and nutritional management. *Nephron* 1987;47(3):161-6.
 103. Levey AS, Adler S, Caggiula AW et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996;27(5):652-63.
 104. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD001892.
 105. Zemchenkov A, Konakova IN. Efficacy of the Essential Amino Acids and Keto-Analogues on the CKD progression rate in real practice in Russia – city nephrology registry data for outpatient clinic. *BMC Nephrology* 2016;17:62.
 106. Daugirdas JT, Greene T, Rocco MV et al. Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int* 2013;83(5):949-58.
 107. Locatelli F, Andrulli S, Pontoriero G et al. Integrated diet and dialysis programme. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 6):132-138.
 108. Caria S, Cupisti A, Bolasco P. The incremental treatment of ESRD: a low-protein diet combined with weekly hemodialysis may be beneficial for selected patients. *BMC Nephrology* 2014;15:172.
 109. Bolasco P, Cupisti A, Locatelli F et al. Dietary Management of Incremental Transition to Dialysis Therapy: Once-Weekly Hemodialysis Combined with Low-Protein Diet. *J of Renal Nutr* 2016;26(6):352-359.
 110. Bolasco P. Nutritional hypoproteic approach and phosphate control allows the incremental hemodialysis. 11th European Nutrition and Dietetics Conference 2017.
 111. Lo WK, Bargman JM, Burkart J et al. Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26(5):520-2.
 112. Neri L, Viglino G, Marinangeli G et al. Incremental start to PD as experienced in Italy: results of census carried out from 2005 to 2014. *J Nephrol* 2017;30(4):593-599.
 113. Sandrini M, Vizzardì V, Valerio F et al. Incremental peritoneal dialysis: a 10 year single-centre experience. *J Nephrol* 2016;29(6):871-879.
 114. Tennankore KK, Bargman JM. Nutrition and the Kidney: Recommendations for Peritoneal Dialysis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(2):190-201.
 115. Montemurno E, Cosola C, DalFINO G et al. What would you like to eat, Mr CKD Microbiota? A Mediterranean Diet, please! *Kidney Blood Press Res* 2014;39(2-3):114-23.
 116. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A et al. The Uremic Toxicity of Indoxyl Sulfate and p-Cresyl Sulfate: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):1897-907.
 117. Cupisti A, D'Alessandro C, Gesualdo L et al. Non-Traditional Aspects of Renal Diets: Focus on Fiber, Alkali and Vitamin K1 Intake. *Nutrients* 2017;9(5). pii: E444. doi: 10.3390/nu9050444.
 118. Sabatino A, Regolisti G, Cosola C et al. Intestinal Microbiota in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep* 2017;17(3):16.
 119. De Angelis M, Montemurno E, Vannini L et al. Effect of whole-grain barley on the human fecal microbiota and metabolome. *Appl Environ Microbiol* 2015;81:7945-56.

120. Cosola C, De Angelis M, Rocchetti MT et al. Beta-Glucans Supplementation Associates with Reduction in P-Cresyl Sulfate Levels and Improved Endothelial Vascular Reactivity in Healthy Individuals. *PLoS One* 2017;12(1):e0169635.
121. Rossi M, Johnson DW, Xu H et al. Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(9):860-5.
122. Bliss DZ, Stein TP, Schleifer CR et al. Supplementation with gum arabic fiber increases fecal nitrogen excretion and lowers serum urea nitrogen concentration in chronic renal failure patients consuming a low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 1996;63(3):392-8.
123. Chiavaroli L, Mirrahimi A, Sievenpiper JL et al. Dietary fiber effects in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(7):761-8.
124. Di Iorio BR, Marzocco S, Bellasi A et al. Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017 11. doi: 10.1093/ndt/gfx203
125. Salmean YA, Zello GA, Dahl WJ. Foods with added fiber improve stool frequency in individuals with chronic kidney disease with no impact on appetite or overall quality of life. *BMC Res Notes* 2013;6:510.
126. Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81(3):300-6.
127. Russo F, Linsalata M, Clemente C et al. Inulin-enriched pasta improves intestinal permeability and modifies the circulating levels of zonulin and glucagon-like peptide 2 in healthy young volunteers. *Nutr Res* 2012;32(12):940-6.
128. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2244
129. Vekemana F, Yameogo ND, Lefebvre P et al. Healthcare costs associated with nephrology care in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *J Medical Economics* 2010;13(4):673-80.
130. McLaughlin K, Manns B, Culleton B et al. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1122-8.
131. Roggeri DP, Roggeri A, Salomone M. Chronic Kidney Disease: Evolution of Healthcare Costs and Resource Consumption from Predialysis to Dialysis in Piedmont Region, Italy. *Advances in Nephrology* 2014; Article ID 680737, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/680737>.
132. Turchetti G, Bellelli S, Amato M et al. The social cost of chronic kidney disease in Italy. *Eur J Health Econ* 2017;18:847-858.
133. Censis, I trattamenti sostitutivi della funzione renale in Italia: aspetti clinici, economici e sociali, Roma, 2008.
134. Censis, Concetta M. Vaccaro Il valore del trapianto. I consumi sanitari ed i costi dei trapiantati di rene in Italia, Carocci ed. Roma, 2013.
135. Mennini FS, Russo S, Marcellusi A et al. Economic effects of treatment of chronic kidney disease with low-protein diet. *J Ren Nutr* 2014;24(5):313-21.
136. Scalone L, Borghetti F, Brunori G et al. Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:907-13.
137. Di Iorio BR, Bellizzi V, Minutolo R et al. Supplemented Very Low Protein Diet in advanced CRF: is it money saving? *Kidney Int* 2004;65:742.
138. Radhakrishnan J, Remuzzi G, Saran R et al. Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts. *Kidney International* 2014;86(2):246-50.
139. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med* 2010;268(5):456-67.
140. REGIONE EMILIA ROMAGNA:
- <http://salute.regione.emilia-romagna.it/campagne/campagne-informative-scadute/insufficienza-renale>
141. REGIONE LOMBARDIA Decreto n, 1074 -12.02.2013 – identificativo atto n. 61: <http://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/cd3119a5-db9e-4f7c-a0a3-21ef51fa6eab/Decreto+approvazione+documenti+ottograppi.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=cd3119a5-db9e-4f7c-a0a3-21ef51fa6eab>
142. REGIONE PIEMONTE BU36 05/09/2013: http://www.regione.piemonte.it/governo/bollettino/abbonati/2013/36/attach/dgr_06290_830_020820_13.pdf
143. Ministero Salute 2016- PNC Piano Nazionale delle Criticità: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2016&codLeg=56361&parte=1%20&serie=null>
144. Fantuzzi AL, Gennari AL, Pastucci F et al. Posizione ANDID: Ruolo del Dietista nella gestione nutrizionale del paziente con malattia renale cronica. *ANDID notizie, speciale* 2005;5:23-4.
145. Academy of Nutrition and Dietetics Chronic Kidney Disease (CKD) Evidence-Based Nutrition Practice Guideline: Evidence Analysis Library 2012:
- http://andevidencelibrary.com/topic.cfm?format_tables=0&cat=3929.

146. American Dietetic Association. Medical Nutrition Therapy: Chronic Kidney disease (non-dialysis). Chicago (CD-ROM), 2002.
147. EDTNA/ERCA Dietitians Special Interest Group. European Guidelines for Nutritional care of Adult Renal Patients, 2002.
148. Kopple JD. Nutrition, diet and the kidney. In "Modern nutrition in health and disease", Shils ME, Olson JA, Shike M. Lea and Febiger, Philadelphia, 1994, 1102-1134.
149. Fantuzzi AL, Bedogni G: Dieta ipoproteica e insufficienza renale cronica. Milano, UTET S.p.A. Divisione periodici scientifici, 2001;50-53.
150. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica e decreto cronicità <https://renalgate.wordpress.com/malattia-renale-cronica/>
151. Graffigna G, Barello S, Riva G et al. Patient engagement: the key to redesign the exchange between the demand and supply for healthcare in the era of active ageing. *Stud Health Technol Inform* 2014;203:85-95.
152. Oshima Lee E, Emanuel EJ. Shared decision making to improve care and reduce costs. *N Engl J Med* 2013;368(1):6-8.
153. Goovaerts T, Jadoul M, Goffin E. Influence of a pre-dialysis education programme (PDEP) on the mode of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1842-1847.
154. Barello S, Graffigna G, Pitacco G et al. An educational intervention to train professional nurses in promoting patient engagement: a pilot feasibility study. *Front Psychol* 2016;7:2020. doi: 10.3389/fpsyg.2016.02020
155. Laurance J, Henderson S, Howitt PJ et al. Patient Engagement: four case studies that highlight the potential for improved health outcomes and reduced costs. *Health Affairs* 2014;33(9):1627-34.
156. Stewart M. Towards a global definition of patient centred care. *BMJ* 2001;322:444-445.
157. Charles C, Gafni A, Whelan T. How to improve communication between doctors and patients: Learning more about the decision making context is important. *BMJ* 2000;320(7244):1220-1.
158. Solomon M, Wagner SL, Goes J. Effects of a Web-based intervention for adults with chronic conditions on patient activation: online randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2012;14:14(1):e32.
159. Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D et al. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J* 2015;8:753-65.
160. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable disease worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380:219-29.
161. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P et al. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave 2. *Am J Kidney Dis* 2003;41:447-54.
162. Sietsema KE, Amato A, Adler SG et al. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004;65(2):719-724.
163. Painter P, Roshanvaran B. The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic kidney disease. *Curr Op Nephrol Hypert* 2013;22:615-623.
164. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD003236. doi: 10.1002/14651858.CD003236.pub2.
165. Heiwe S, Tollbäck A, Clyne N. Twelve weeks of exercise training increases muscle function and walking capacity in elderly predialysis patients and healthy subjects. *Nephron*.2001;88:48-56
166. Fiaccadori E, Sabatino A, Schito F, et al. Barriers to Physical Activity in Chronic Hemodialysis Patients: A Single-Center Pilot Study in an Italian Dialysis Facility. *Kidney Blood Press Res* 2014;39:169-175
167. Capitanini A, Lange S, D'Alessandro C et al. Dialysis Exercise Team: The Way to Sustain Exercise Programs in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res* 2014;39:129-133
168. Cupisti A, Brunori G, Di Iorio BR, D'Alessandro C, Pasticci F, Cosola C, Bellizzi V, Bolasco P, Capitanini A, Fantuzzi AL, Gennari A, Piccoli GB, Quintaliani G, Salomone M, Sandrini M, Santoro D, Babini P, Fiaccadori E, Gambaro G, Garibotto G, Gregorini M, Mandreoli M, Minutolo R, Cancarini G, Conte G, Locatelli F, Gesualdo L. Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. *J Nephrol*. 2018 Aug;31(4):457-473.