

EDITORIALI

Introito di proteine con la dieta o terapia nutrizionale nella Malattia Renale Cronica. Un diverso punto di vista per il MMG



Biagio Raffaele Di Iorio¹, Emanuele De Simone², Pino Quintaliani³

(1) Editor in Chief del GIN

(2) UOC di Nefrologia, PO "A. Landolfi", via Melito, 83029 Solofra (AV)

(3) Chairman Governo Clinico SIN

Corrispondenza a: Biagio Di Iorio; Direttore UOC di Nefrologia Ospedale "A. Landolfi", via Melito snc – 83100 - Solofra (AV); Tel: +39 0825 530366; Fax: +39 0825 530360; Mail: br.diiorio@gmail.com

Introduzione

La Terapia Nutrizionale (TN) quale punto fermo della terapia conservativa della Malattia Renale Cronica (MRC) è una pratica clinica applicata in campo nefrologico da tempi non recenti. All'inizio è stata utilizzata come una TN che prevedeva essenzialmente una somministrazione di una quantità ridotta di proteine ad alto valore biologico per ridurre la produzione di urea (metabolismo proteico) nel paziente con MRC e ridurre la sintomatologia "uremica". Infatti i primi esperimenti ebbero una durata limitata nel tempo, in un tempo in cui la dialisi non esisteva o era agli albori [1]. Successivamente, quella che è ricordata come dieta Giordano-Giovannetti aveva un contenuto di proteine di 0,3 g/kg peso corporeo ad alto valore biologico associate alla somministrazione di 30-35 kcal/kg [2]; l'importanza di questi riferimenti storici è dovuta al fatto che Giordano dimostrò che il bilancio azotato era positivo (cioè l'organismo costruiva proteine ex novo utilizzando il gruppo aminico dell'urea e lo scheletro degli aminoacidi essenziali assunti con l'alimentazione) con l'introito di 17, 20, 23, 25 g di proteine/die. Quasi contemporaneamente Giovannetti in più di 500 soggetti con MRC dimostrò con una somministrazione di 6 g di proteine di origine vegetale e frutta seguita da 12 g di proteine dell'uovo (2 g di azoto) lo stesso bilancio positivo di azoto [2].

Già dagli anni 1963-1964 avevano dimostrato che la malnutrizione proteica nei pazienti con MRC in terapia ipoproteica non esiste se non quando tale ridotta quantità di proteine è associata a quantità di energia insufficiente (ovviamente assegnata per peso ideale).

Affrontiamo adesso il problema del "serve o non serve" una terapia che preveda l'uso di una dieta anche ipoproteica. Lo affrontiamo utilizzando lo schema di riferimento della terapia farmacologica nella terapia conservativa della MRC. Il paziente con MRC necessita di curare farmacologicamente tutte le alterazioni cliniche del suo stato. Perciò usa farmaci anti-ipertensivi e diuretici per la sua ipertensione e per il controllo dell'equilibrio idroelettrolitico, usa chelanti del fosforo per la sua iperfosforemia e iperparatiroidismo, usa alcali per la cura della sua acidosi metabolica, usa eritropoietina per la sua anemia, usa ACE-

i o sartanici per la sua proteinuria. Quanti farmaci sono: non meno di 6, ma spesso più di 15-20.

La corretta TN non è solo una somministrazione (come per i farmaci) alimentare a ridotto contenuto di proteine, anche perché le proteine non sono tutte uguali così come i cibi non sono tutti uguali.

Analizziamo vari aspetti.

Iperensione

L'aumento della pressione arteriosa nei pazienti con MRC è un fatto indiscutibile, almeno nella maggioranza dei casi, con un connubio così intrinseco che spesso l'ipertensione arteriosa diventa causa e/o effetto della MRC stessa. Il nefrologo cura l'aumento della pressione con la "dieta" iposodica e con i farmaci ipotensivi comprensivi di diuretici. La "dieta" iposodica non può consistere in un generico consiglio di non aggiungere ai cibi il sale di cucina e di non mangiare cibi conservati. La corretta TN consente di instaurare una terapia che permette di avere in sicurezza un introito alimentare di sale di circa 5-7 g (come da RDA) rispetto ai 12 e più di una "dieta" libera. Inoltre l'utilizzo di diete a ridotto contenuto di sodio permette anche un miglior uso dei farmaci ipotensivi. Esistono diverse evidenze scientifiche che mettono in risalto come una TN iposodica consente di ridurre la pressione arteriosa in modo aggiuntivo all'uso dei farmaci [3] (full text) [4] e come la TN con maggior consumo di vegetali e frutta (e quindi potassio) permette un miglior controllo della pressione stessa proprio per l'assunzione di potassio con la dieta [5] (full text).

Uno studio da noi condotto nel lontano 2007 ha permesso di evidenziare come l'uso di una dieta vegetariana controllata e con l'aggiunta di EEAA (aminoacidi essenziali) + Ketoanaloghi di Aminoacidi non Essenziali (NEEAA) ha permesso la riduzione dell'intake sodico del 28 % (rispetto a parametri non modificati durante la dieta libera o la dieta con 0,6-0,8 g di intake proteico/die [6]. Ovviamente questo permetteva un miglior controllo della pressione arteriosa (con riduzione di circa 15 mmHg della sistolica e di circa 8 mmHg della diastolica [6].

Fosforo

La necessità di ridurre l'assorbimento intestinale di fosfati è una priorità del nefrologo per gli outcomes cardio-vascolari legati all'iperfosforemia nei pazienti con MRC. E la fosforemia è mantenuta nei limiti della norma, anche fino a valori di funzione renale residua molto ridotti (CKD4), a scapito di alterazioni ormonali e del metabolismo della vit. D molto più precoci. Infatti il soggetto con MRC già a livelli di funzione renale di 50-60 ml/min (come Cl Cr) incomincia a presentare alti livelli di FGF23 (una fosfatina che ha il compito di aumentare l'eliminazione dei fosfati con le urine), poi inizia una riduzione dei livelli di vitamina D attiva e, successivamente, l'iperparatiroidismo secondario. Il fosforo è una tossina cardiovascolare sia nei soggetti con funzione renale normale [7] (full text) che nei nefropatici [8], e il suo metabolismo è regolato dall'intake alimentare (con un assorbimento di circa il 60% di quello contenuto nei cibi) e dalla eliminazione renale. Il deficit di funzione renale condiziona, ovviamente, il pool dei fosfati (complesso prevalentemente intracellulare) se l'intake alimentare non viene ridotto in modo proporzionale. Difficile operare tale riduzione senza che parimenti venga ridotto l'intake di proteine (soprattutto quelle animali) perché la quantità di fosforo è proporzionale alla qualità e alla quantità di proteine, con un rapporto 1 g di proteine produce circa 13 mg di fosforo [9] (full text). A parte il problema dei conservanti che apportano fosforo facilmente assorbibile, e la possibilità di

ridurre la quantità assorbibile con la cottura dei cibi stessi, il modo più utile per ridurre l'assorbimento intestinale di fosforo è l'uso di cibi di derivazione vegetale nei quali essendo il fosforo chelato con i fitati, e non avendo l'uomo fitasi che possono scindere questo legame, tale elemento diventa meno assorbibile. Questa è una prova provata che le proteine non sono tutte uguali: infatti Moe e coll. [10] (full text) hanno dimostrato che una dieta con cibi vegetali rispetto ad una con cibi carnei, a parità di fosforo totale contenuto nelle due diete, permette un miglior controllo della fosforemia e, soprattutto, un minor carico di fosforo per i nefroni residui.

Lo studio già citato di Bellizzi [6] ha dimostrato (oltre alla possibilità di ridurre l'intake di Na) anche una riduzione dell'intake di fosforo del 49 % con una dieta a basso contenuto di proteine + EEAA e chetoanaloghi rispetto alla dieta libera e a quella contenente 0.6-0.8 di proteine.

Zoccali con l'analisi post-hoc dello studio REIN [11] (full text) ha dimostrato che la riduzione della proteinuria ottenuta dall'uso del ramipril nei soggetti con MRC è condizionata dagli alti livelli di fosforo, tanto che il farmaco non funziona nel ridurre la proteinuria nei quartili più alti di fosforemia rispetto ai quartili più bassi che permettono una risposta al farmaco molto più efficace.

Anche il nostro gruppo ha dimostrato un'esperienza simile utilizzando la dieta vegetariana più EEAA e chetoanaloghi [12] (full text). Infatti in questi pazienti la fosforemia si riduce fino a valori di 3.2 ± 0.6 mg/dL rispetto al periodo in cui i pazienti effettuavano un intake di proteine più alto (3.7 ± 0.6 mg/dL, $p < 0.001$); allo stesso modo la fosfaturia si riduceva da 649 ± 180 mg/day a 462 ± 97 mg/day; $p < 0.001$). L'effetto sulla proteinuria era evidente (in questi pazienti che già usavano per protocollo il doppio blocco del RAAS utilizzando ACE-i e sartanico) riducendosi da 1910 mg/24 h (interquartile range: 1445–2376 mg/24 h) a 987 mg/24 h (656–1300 mg/24 h) ($p < 0.001$). Inoltre la riduzione della proteinuria era significativamente correlata alla riduzione della fosforemia ($p=0.04$) e ancor più alla riduzione della fosfaturia ($p < 0.001$), segno indiretto del minor assorbimento intestinale di fosforo.

A latere bisogna segnalare che tale dieta permette una riduzione del 35 % dei livelli di FGF23 [13] (full text), i cui livelli elevati hanno effetti negativi su outcomes cardiovascolari.

Acidosi metabolica

Il paziente con MRC presenta abitualmente acidosi metabolica con valori più o meno bassi di bicarbonatemia a seconda del grado di malattia renale. L'uso del bicarbonato di sodio permette di migliorare l'acidosi metabolica e ridurre la velocità di progressione della MRC [14]. L'uso del farmaco può essere sostituito dall'intake di frutta e verdura con effetti identici [15] [16] (full text). L'uso di frutta e verdura fresca non deve essere vietato in MRC, almeno fino a quando i pazienti hanno ancora una diuresi conservata, per il possibile rischio di iperpotassiemia perché la frutta e verdura contengono alcali che favoriscono lo shift intracellulare del potassio. Quando concomita iperpotassiemia in questi soggetti è dovuta spesso per l'uso di anti-aldosteronici o ACE-i.

Anemia

L'uso di TN con diete fortemente ipoproteiche (0.3 g/kg bw/die) integrate con EEAA + chetoanaloghi permette un miglior controllo dell'anemia in questo soggetti: il valore di emoglobinemia rimaneva invariato dopo 6 mesi di uso di tale TN con un uso ridotto di EPO da 62.4 ± 9.6 UI/kg pc/week a 41.2 ± 7.0 UI/kg bw/week ($P < 0.0001$ vs. basale e LPD) rispetto alla

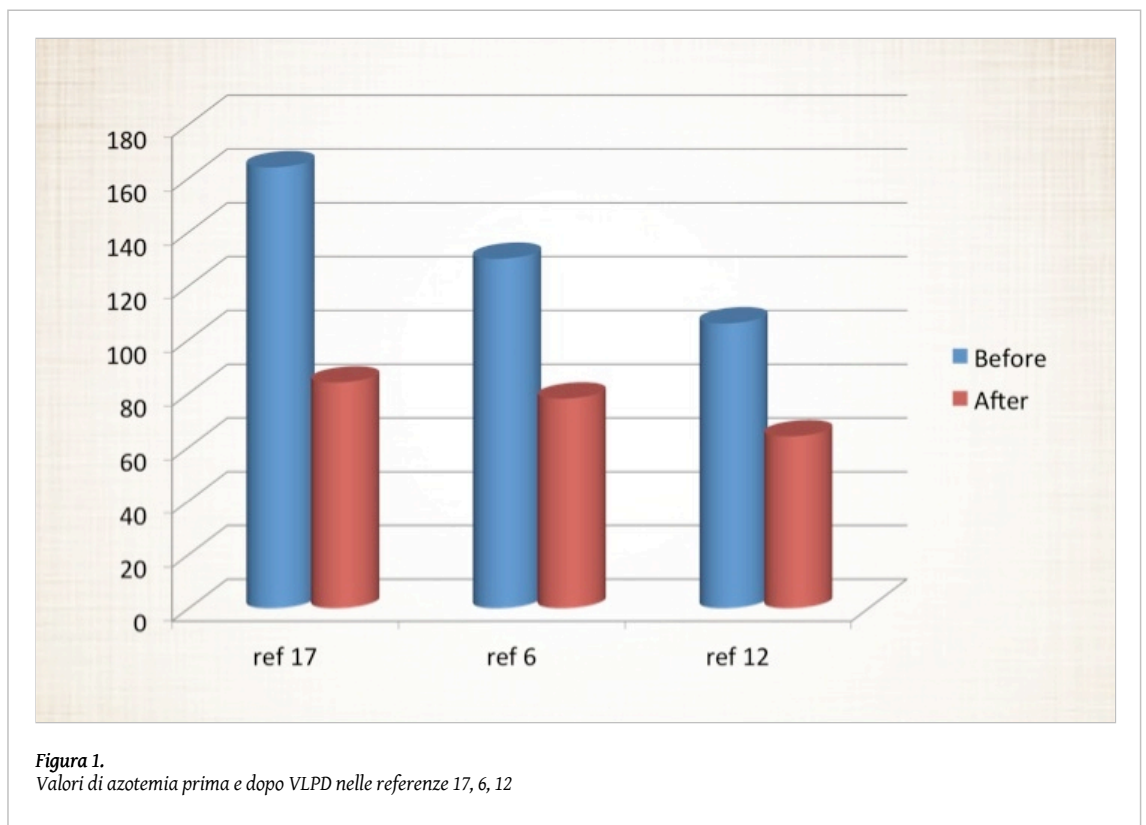
dieta ipoproteica usuale. Ciò si verificava per una riduzione del PTH da 229 ± 55 pg/mL a 118 ± 68 pg/mL ($p < 0.0001$) [17].

Azotemia

Livelli elevati di azotemia producono effetti lesivi della barriera epiteliale intestinale con conseguenti fenomeni di microinfiammazione [18] e con alterazione della flora intestinale. Il meccanismo fisiopatologico ipotizzato coinvolge la molecola di urea che viene convertito facilmente e rapidamente in ammonioidrossido, elemento che aumenta il pH del fluido luminale causando irritazione della mucosa e promuovendo enterocoliti [18]. L'utilizzo della miscela di EEAA e NEEAA permette una riduzione dei valori di azotemia (Figura 1), proprio per l'utilizzo del gruppo aminico (NH_2) dell'urea per trasformare i ketonaloghi in NEEAA. Ciò consente la ricostituzione di un miliù intestinale fisiologico con la riduzione del pH intestinale e la ripopolazione intestinale di simbionti (dati non pubblicati) (Figura 2). Per investigare questa ipotesi fitopatologica abbiamo elaborato un RCT con disegno cross-over (MEDIKA study; ClinicalTrials.gov Identifier:NCT02302287) che nel prossimo futuro potrà chiarire questi aspetti.

La conseguenza di una riduzione dei valori di azotemia è il ridotto assorbimento intestinale di tossine uremiche di medio/alto peso molecolare (come l'indoxyl solfato) che trovano la loro via assorbitiva proprio nelle alterazioni della flora batterica intestinale con presenza di patobionti a livello colico e le alterazioni della mucosa intestinale [19].

Un altro aspetto negativo della iperazotemia è la facilità con cui l'urea viene trasformata in cianati [20], ed indirettamente attraverso la carbilazione delle proteine (azione infiammatoria) e per azione diretta del cianato sulla funzione endoteliale provoca ateroscleosi precoce nei pazienti con MRC [21].



Dati sperimentali

In lavori sperimentali su ratti è stato evidenziato una down-regolazione del Kruppel-like factor 15 (KLF15) associata ad un aumento della fibrosi renale [22]. La dieta ipoproteica con chetoanaloghi restaurava la produzione di KLF15 e produceva una regressione della fibrosi renale dopo restrizione proteica specialmente quando erano utilizzati i chetoacidi, suggerendo che KLF15 potrebbe avere un ruolo nel sopprimere la fibrosi renale e potrebbe contribuire ai benefici della dieta ipoproteica [22]. È stato dimostrato che l'espressione di KLF15 nelle cellule mesangiali è down-regolata da stress ossidativo, TGF- β e TNF- α . L'effetto soppressivo del TNF- α sull'espressione di KLF15 era mediato dal recettore 1 del TNF e dal NF- κ B. Ancora più importante, l'overespressione di KLF15 nelle cellule mesangiali e tubulari riduceva significativamente l'espressione genica di fibronectina e del collagene di tipo IV [22]. Dati ancora da dimostrare, però, nell'uomo.

Conclusioni

La TN, di cui fa parte anche la componente che spesso è semplicisticamente denominata "dieta ipoproteica", ha la sua importanza nella cura della MRC di cui deve essere parte integrante.

Ancora oggi non vi sono evidenze scientifiche su quale sia il miglior momento in cui iniziare una TN, ma precocemente in corso di MRC compaiono alterazioni metaboliche (iperazotemia, acidosi metabolica, iperpotassiemia, iperfosforemia, iperPTH, ecc) che sono tutte positivamente influenzate da una TN a ridotto contenuto di proteine, fosforo, sale, acidi organici, grassi saturi (23).

La TN nella MRC, anche per apporti proteici molto ridotti e protratti per un tempo prolungato, somministrata in condizioni controllate, non causa malnutrizione o aumentato ri-

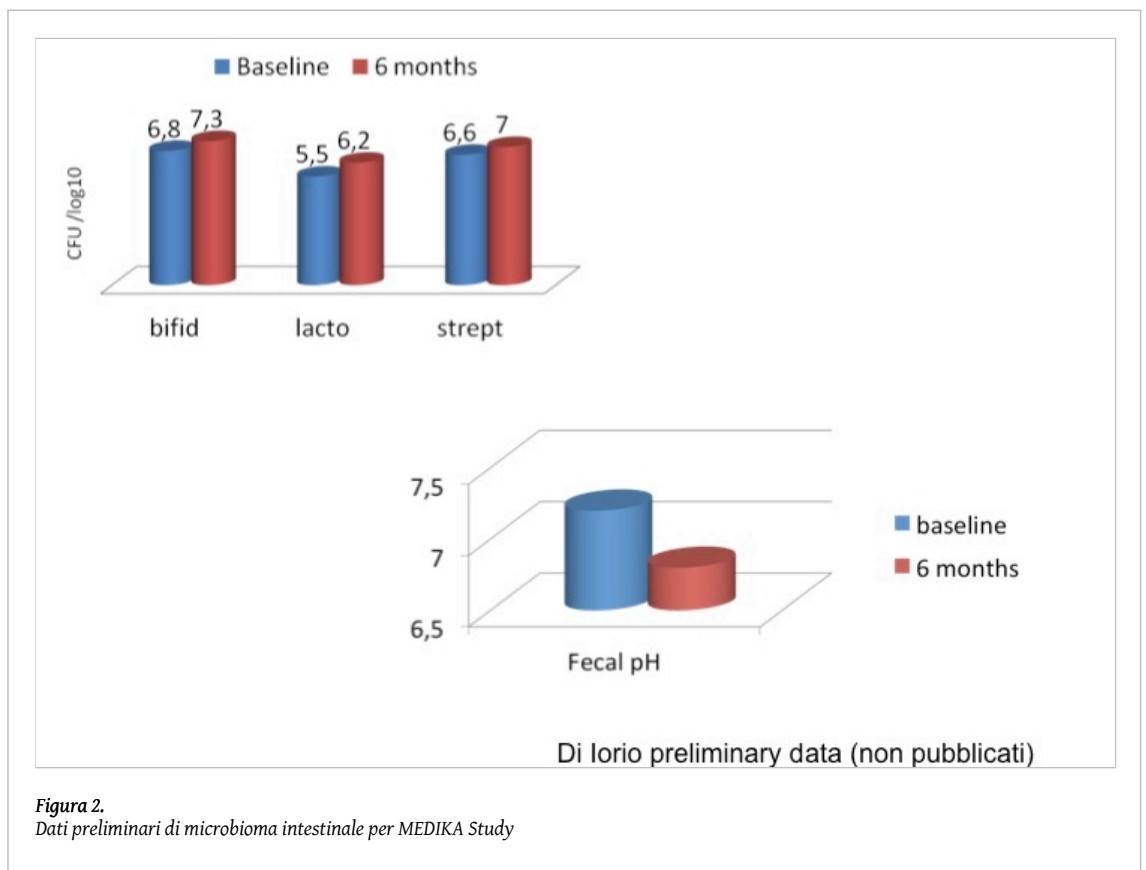


Figura 2.
Dati preliminari di microbioma intestinale per MEDIKA Study

schio di morbilità e mortalità (23). Consente di arrivare alla dialisi in condizioni metaboliche ottimali anche per funzione renale residua molto diminuita.

La TN consente di ridurre il numero di farmaci usati per controllare le alterazioni metaboliche e cliniche della MRC, o, comunque, permette la riduzione della posologia con benefica diminuzione di eventuali effetti collaterali del farmaco.

Pertanto tra i motivi che considerano utile la TN, Fouque ne ha elencato 11 (24), quello che più risalta e, "Lack of serious objective reasons for not recommending a low-protein diet to most patients with chronic kidney disease (24).

Considerazione finale

Lettera ad un medico:

Caro Dottore,

ho discusso con il dr. XY. Mi sembra un punto di vista distaccato che non tiene conto di tutti i benefici apportati dalla dieta ipoproteica (di cui io stesso mi rendo conto).

Purtroppo, però, va osservata un'altra verità che in qualche modo spiega le parole del dott. XY. La valutazione di una dieta è imprescindibile da una corretta condotta del paziente (io) e da un'accurata e costante valutazione del medico (lei), al fine di far fronte a quei potenziali effetti dannosi cosiddetti "non-renali" cui faceva riferimento il dott. XY. Tali effetti sono sicuramente presenti, ma credo di poter dire che possano essere minimizzati se non completamente eliminati. Ciò è possibile in quei (pochi) casi in cui paziente e medico approfondono il massimo impegno, ovviamente riconoscendo al paziente la quota massima di tale impegno.

In conclusione, sebbene dati statistici siano assenti e difficilmente realizzabili (anche per le difficoltà paziente-medico cui accennavo), dopo un anno di sperimentazione posso dire che i risultati sono più che soddisfacenti e mi incoraggiano a continuare su questa strada.

Grazie di tutto, a presto

Alessandro

Noi concludiamo, ringraziando Alessandro per la sua lettera, con queste considerazioni:

Alessandro andrà in dialisi inesorabilmente per il danno renale così avanzato, ma ci andrà convinto che il medico ha fatto tutto il possibile per allontanare da lui, per quanto umanamente possibile nelle conoscenze attuali, il momento della dialisi, evitando ogni ragionevole rischio per il paziente.

Tutto ciò rappresenta la forma più alta di rapporto medico-paziente e ci incoraggia a continuare su questa strada, fino a prova contraria provata.

Bibliografia

[1] Kopple JD History of dietary protein therapy for the treatment of chronic renal disease from the mid 1800s until the 1950s. *American journal of nephrology* 2002 Jul;22(2-3):278-83

[2] Di Iorio B, De Santo NG, Anastasio P et al. The Giordano-Giovanetti diet. *Journal of nephrology* 2013 Dec 23;26(Suppl. 22):143-152

- [3] Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 2011 Jul 26;343:d4366 (full text)
- [4] Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney international* 2012 Aug;82(3):330-7
- [5] Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine* 1997 Apr 17;336(16):1117-24 (full text)
- [6] Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalog improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney international* 2007 Feb;71(3):245-51
- [7] Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005 Oct 25;112(17):2627-33 (full text)
- [8] Tonelli M Serum phosphorus in people with chronic kidney disease: you are what you eat. *Kidney international* 2013 Nov;84(5):871-3
- [9] D'Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A et al. The "phosphorus pyramid": a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC nephrology* 2015 Jan 20;16:9 (full text)
- [10] Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Feb;6(2):257-64 (full text)
- [11] Zoccali C, Ruggenenti P, Perna A et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011 Oct;22(10):1923-30 (full text)
- [12] Di Iorio BR, Bellizzi V, Bellasi A et al. Phosphate attenuates the anti-proteinuric effect of very low-protein diet in CKD patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Mar;28(3):632-40 (full text)
- [13] Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S et al. Acute effects of very-low-protein diet on FGF23 levels: a randomized study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Apr;7(4):581-7 (full text)
- [14] Goraya N, Wesson DE Does correction of metabolic acidosis slow chronic kidney disease progression? *Current opinion in nephrology and hypertension* 2013 Mar;22(2):193-7
- [15] Goraya N, Simoni J, Jo C et al. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney international* 2012 Jan;81(1):86-93
- [16] Goraya N, Simoni J, Jo CH et al. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013 Mar;8(3):371-81 (full text)
- [17] Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney international* 2003 Nov;64(5):1822-8
- [18] Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV et al. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015 Apr 16;
- [19] Marzocco S, Dal Piaz F, Di Micco L et al. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. *Blood purification* 2013;35(1-3):196-201
- [20] El-Gamal D, Rao SP, Holzer M et al. The urea decomposition product cyanate promotes endothelial dysfunction. *Kidney international* 2014 Nov;86(5):923-31
- [21] Hawkins CL Role of cyanate in the induction of vascular dysfunction during uremia: more than protein carbamylation? *Kidney international* 2014 Nov;86(5):875-7
- [22] Gao X, Huang L, Grosjean F et al. Low-protein diet supplemented with ketoacids reduces the severity of renal disease in 5/6 nephrectomized rats: a role for KLF15. *Kidney international* 2011 May;79(9):987-96