

LA DIETA IPOPROTEICA OGGI IN ITALIA: LE CONCLUSIONI DEL GRUPPO DI LAVORO SIN

B. Cianciaruso, V. Bellizzi, G. Brunori, A. Cupisti, A. Filippini, L. Oldrizzi, G. Quintaliani, D. Santoro

Gruppo di lavoro afferente al Gruppo di Studio SIN sul Trattamento conservativo dell'Insufficienza Renale Cronica. Progetto "Nephronfieres"

Low-protein diet in Italy today: the conclusions of the Working Group from the Italian Society of Nephrology

The high estimated prevalence of chronic kidney disease (CKD) forcefully supports the need for collaboration among nephrologists, cardiologists, diabetologists and general practitioners, to reduce the cardiovascular risk of CKD patients and delay the start of dialysis. Many studies confirm that reducing the dietary intake of proteins improves uremia as well as acid-base and phosphorus disorders without exposing the CKD patient to the risk of malnutrition. The possibility of delaying renal death and the start of dialysis by almost one to two years is also recognized, thanks in part to the antiproteinuric effect of low-protein diets supplemented with keto acids and essential amino acids. Reducing the dietary protein intake delays the start of dialysis independently of the effect of renin-angiotensin system (RAS)-active antihypertensive drugs. Reduction of the dietary protein intake is indicated in patients with a glomerular filtration rate <25 mL/min (CKD stages 4 and 5). Some situations may, however, require an earlier switch to a low-protein diet, e.g., high proteinuria, renal function worsening at more than 5 mL/min/year, diabetes, and metabolic decompensation. If well designed and properly carried out, reduction of the dietary intake of proteins is not associated with low serum albumin levels or malnutrition, and does not affect patients death. Today, highly palatable, high-quality reduced protein preparations are widely available to reduce the protein intake of CKD patients. (G Ital Nefrol 2008; 25 (Suppl. S42): S54-7)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Start of dialysis, Chronic kidney disease, CKD, Renal death, Low-protein preparations, Cardiovascular risk, Nutritional therapy

PAROLE CHIAVE:

Inizio dialisi, Insufficienza renale cronica, IRC, Morte renale, Prodotti ipoproteici, Rischio cardiovascolare, Terapia nutrizionale

✉ Indirizzo dell'Autore:

Prof. Bruno Cianciaruso
Cattedra di Nefrologia
Università "Federico II" di Napoli
Via Pansini, 5
80131 Napoli
e-mail: cianciar@unina.it

INTRODUZIONE

Secondo le stime NHANES 2004, la prevalenza dell'insufficienza renale cronica (IRC) in stadio 3, il più importante perché è in questa fase che iniziano a comparire le complicanze soprattutto cardiovascolari, sarebbe del 7.7% (1). Alla luce di questi dati, secondo Vincenzo Bellizzi i circa 30.000 nefropatici che giungono all'osservazione dei Nefrologi Italiani ogni anno non sembrano molti, tanto più che solo il 29% dei pazienti con malattia in stadio 4 e 5 giunge all'osservazione del nefrologo (2). In Italia esisterebbero circa 85 pazienti con IRC in stadio da 3 a 5 per ogni paziente in trattamento dialitico; tuttavia meno di 5 di questi pazienti, soprattutto con malattia avanzata, frequenterebbero abitualmente un ambulatorio nefrologico (2).

Nel tentativo di superare questa situazione, Lamberto Oldrizzi ha indicato nella stretta collaborazione tra nefrologo, cardiologo e diabetologo, senza dimenticare il medico di medicina generale, la chiave per anticipare la diagnosi di nefropatia evolutiva, rallentare la progressione della IRC e ridurre il rischio cardiovascolare di questi pazienti. La stretta collaborazione tra nefrologo e diabetologo è cruciale perché una microalbuminuria è presente in un quarto dei pazienti diabetici (3), mentre il 4% dei diabetici di tipo 2 sviluppa ogni anno una riduzione della funzione renale (4). La precoce interazione col cardiologo è invece importante perché il rischio cardiovascolare e il rischio renale si potenziano reciprocamente anche per gradi ancora moderati di IRC.

DIETA IPOPROTEICA, CONTROLLO DEL QUADRO UREMICO E METABOLICO E RITARDO DELLA MORTE RENALE SENZA RISCHI DI MALNUTRIZIONE

Giuliano Brunori ha ricordato come la riduzione dell'apporto dietetico di proteine con un adeguato apporto calorico, controlli i sintomi uremici, riduca il carico di fosforo alimentare e la fosforemia, aiuti a controllare i livelli di paratormone e riduca il carico di idrogenioni con conseguente migliore controllo dell'equilibrio acido-base.

Il contributo di Brunori ha illustrato come nessuno dei pochi studi di adeguato livello metodologico presenti in letteratura dimostri un reale rallentamento nella progressione della nefropatia, mentre tutti gli studi confermano il miglioramento del controllo uremico, l'incremento significativo della bicarbonatemia, la riduzione significativa di azotemia e fosforemia senza peggioramenti dello stato nutrizionale e la possibilità di ritardare anche per anni l'inizio della dialisi. Gli studi di Rosman (5, 6) e Ihle (7) hanno dimostrato come ridurre l'assunzione di proteine si associ anche a una ridotta mortalità, sempre con buona compliance alla dieta e senza evidenza di malnutrizione.

Il contributo di Brunori si è concluso ricordando i risultati delle metanalisi della letteratura. In particolare, i favorevoli risultati della recente metanalisi di Fouque et al. (8) - il trattamento di 16 pazienti con IRC per un anno con dieta ipoproteica salva un paziente dalla morte renale e dall'entrata precoce in dialisi - sono addirittura migliori di quelli degli studi di prevenzione con statine "4S" (NNT = 30) (9) e "WOSCOPS" (NNT = 111) (10).

DIETA IPOPROTEICA E FAVOREVOLI EFFETTI ANTIPROTEINURICI E ANTIPERTENSIVI

Le osservazioni di Brunori hanno trovato il naturale completamento nell'ampia discussione di Domenico Santoro sull'azione antiproteinurica della terapia dietetica ipoproteica.

Il risparmio in termini di proteinuria associato con la dieta ipoproteica supplementata con chetoacidi e aminoacidi essenziali si traduce in un ritardato ingresso in dialisi indipendentemente dall'eventuale utilizzo di ACE-inibitori o bloccanti dell'AT-II (11-14).

Domenico Santoro ha illustrato come l'incremento della sintesi di albumina e la ridotta proteolisi siano i principali meccanismi di compensazione che l'organismo attiva per minimizzare i rischi di malnutrizione proteica nel paziente proteinurico (15); la ridotta ossidazione di alcuni aminoacidi come la leucina, anche in corso di trattamento ipoproteico, rende conto del ridotto rischio di malnutrizione anche

nei soggetti proteinurici con ridotto introito proteico (16). Naturalmente, ottenere questi benefici richiede sempre una particolare attenzione alla necessità d'integrare la dieta ipoproteica con opportuni supplementi di calcio già a partire dalle fasi più precoci d'insufficienza renale.

Bruno Cianciaruso ha discusso ampiamente il rapporto tra dieta ipoproteica e controllo dell'ipertensione arteriosa.

L'aumento della pressione arteriosa media è un'evidenza pressoché costante nel quadro clinico della IRC ed è di difficile correzione per l'espansione del volume extracellulare sodio-dipendente e l'utilizzo di farmaci vasodilatatori. L'attività antipertensiva riconducibile alla dieta ipoproteica è verosimilmente legata al ridotto apporto di sodio che si associa alla ridotta assunzione di proteine (17): addirittura con una certa relazione dose-effetto tra attività antipertensiva e ridotto carico proteico. Il passaggio da una dieta moderatamente ipoproteica (0.79 g/kg di proteine/die) ad una dieta VLPD ("Very Low Protein Diet") con almeno il 50% di proteine animali o vegetali di elevato valore biologico ha comportato una riduzione dell'assunzione di sodio in media di 50 mEq/die e una riduzione della pressione arteriosa media di circa 8-9 mmHg (18). In realtà, questo risultato è stato ottenuto con una dieta che sarebbe lecito chiamare "low protein" perché l'assunzione proteica è stata, in realtà, di 0.54 g/kg/die.

INIZIO DELLA TERAPIA IPOPROTEICA: SICURAMENTE PER GFR INFERIORI A 25 ML/MIN (STADI 4-5)

Adamasco Cupisti, in mancanza di studi specifici in letteratura e di orientamenti precisi nelle Linee Guida oggi esistenti, ha tentato di dare qualche indicazione critica per rispondere alla domanda "A quale livello di funzione renale residua si deve iniziare la dieta ipoproteica?". Cupisti si è basato per questo sulle evidenze di fisiopatologia e sui risultati dei "trial" clinici con dieta ipoproteica nelle nefropatie croniche.

Le indicazioni possono essere così semplicemente riassunte: per valori di GFR <25 mL/min (stadi 4-5), fisiopatologia e indicazioni dei "trial" convergono nell'indicare per tutti i pazienti l'opportunità del trattamento nutrizionale ipoproteico, escluse, naturalmente, l'esistenza di controindicazioni cliniche o l'incapacità di mantenere un'adeguata "compliance". La terapia nutrizionale consistente in un controllo dell'apporto di proteine, fosforo e sodio può essere iniziata fin dagli stadi più precoci della nefropatia (stadio 2 o 3), mentre può esistere l'indicazione ad una dieta ipoproteica a partire dallo stadio 3 in presenza di elevata proteinuria, di progressione della nefropatia superiore a 5 mL/min/anno, di diabete o d'insoddisfacente compen-

so metabolico. I tre principali schemi dietetici descritti da Cupisti sono applicabili ai vari stadi d'insufficienza renale, fermo restando che l'indicazione e l'applicazione di una terapia nutrizionale nel paziente con nefropatia cronica richiede sempre un'attenta valutazione dei costi/benefici in termini sia clinici sia di qualità di vita, e un regolare controllo dietetico-nutrizionale.

MALNUTRIZIONE E RIDOTTA "COMPLIANCE" NON SONO INEVITABILI

Armando Filippini ha ampiamente discusso come la dieta ipoproteica non sia causa di ipoalbuminemia e malnutrizione e, di conseguenza, non sia responsabile dell'eccessiva mortalità nei pazienti in dialisi. È oggi noto che la più importante causa di ipoalbuminemia in dialisi come segno di malnutrizione è l'infiammazione (19), purché l'apporto calorico sia di almeno 35 Kcal/kg peso corporeo/die per ottenere un bilancio dell'azoto neutro o positivo (20, 21).

La dieta ipoproteica, supplementata con aminoacidi essenziali e chetoanaloghi, non causa deterioramento dello stato nutrizionale anche nei pazienti d'età superiore a 70 anni e GFR compreso tra 7 e 5 mL/min (22), confermando la possibilità di ritardare l'ingresso in dialisi e di ridurre in modo significativo il numero di ricoveri e i giorni di ospedalizzazione.

Sebbene la sicurezza della dieta ipoproteica sia stata dimostrata nei pazienti nefropatici diabetici e non diabetici, Filippini ha doverosamente ricordato come sia cruciale l'attento monitoraggio nel tempo del paziente, utilizzando indici antropometrici, bioumorali, clinici ed impedenziometrici, oltre ad una modica, ma continua attività fisica.

Vincenzo Bellizzi e Giuseppe Quintaliani hanno esaminato il tema della "compliance" ai trattamenti dietetici ipoproteici, possibilmente con indici clinici e di laboratorio di semplice utilizzo nella pratica quotidiana: funzionali (azotemia e fosforemia), biologici (peso e indice di massa corporea), urinari delle 24 ore (azoturia e sodiuria).

Poiché non è ancora stato stabilito quale sia il livello d'introito proteico ideale per l'outcome della nefropatia, né se il livello di assunzione proteica debba essere individualizzato, la valutazione della "compliance" alla dieta ipoproteica non può prescindere da valutazioni clinico-pratiche che considerino la differenza tra l'introito proteico prescritto e l'introito effettivo, il livello d'introito proteico effettivamente raggiunto e la riduzione assoluta dell'assunzione di proteine ottenuta con la dieta.

I BENEFICI SOCIO-ECONOMICI DEL RITARDATO INGRESSO IN DIALISI

I contributi del gruppo di lavoro "Nephrontieres" si sono esauriti con alcune considerazioni, sempre di Giuseppe Quintaliani, sui benefici economici attesi da interventi come la riduzione dell'assunzione proteica, che ritardino l'ingresso in dialisi anche senza influenzare direttamente l'evoluzione della nefropatia.

Secondo la letteratura, tale beneficio, per le diete ipoproteiche, è di circa due anni con un valore di NNT che potrebbe arrivare a 20 (numero di pazienti che dovrebbero ricevere un trattamento dietetico ipoproteico per ritardare di un anno l'ingresso in dialisi di un paziente). Secondo quest'ipotesi, e tenendo conto dei costi dei prodotti ipoproteici, l'onere economico totale, in Italia, per la terapia dialitica potrebbe ridursi di almeno una ventina di milioni di euro in due anni. A questo dovrebbero essere aggiunti i benefici economici non immediatamente monetizzabili (miglioramento della qualità di vita, produttività conservata), che conseguirebbero alla ritardata morte renale e alla più tardiva entrata in dialisi per centinaia di pazienti nefropatici ogni anno.

L'ormai ampia disponibilità di formulazioni di prodotti a ridotto contenuto di proteine di elevata palatabilità, non potrà che diffondere sempre più il trattamento dietetico ipoproteico, con elevati benefici personali per i pazienti con insufficienza renale già a partire dallo stadio 3. In accordo con i dati della letteratura, i pazienti nefropatici potranno procrastinare fino a due anni l'inizio della dialisi, ma i benefici saranno notevoli anche per l'assistenza sanitaria nazionale e il contribuente. L'interesse per questi temi degli estensori della politica sanitaria nazionale e delle autorità regolatorie della spesa sanitaria sembra in crescita: è imminente l'inclusione dei prodotti dietetici tra le prestazioni erogate dal servizio sanitario nazionale attraverso le regioni "a favore delle persone affette da nefropatia cronica". Secondo quanto enunciato dal decreto della Presidenza del Consiglio del 23 aprile 2008 (Capo III, Art. 14, comma 5) in attesa di attuazione, la "fornitura gratuita dei prodotti dietetici" continuerà ad avvenire come oggi "nei limiti e con le modalità fissate dalle stesse regioni", ma non potrà più essere sospesa per iniziativa di singole regioni, com'è ancora oggi possibile.

RIASSUNTO

Le elevate stime di prevalenza dell'insufficienza renale cronica (IRC) impongono la collaborazione tra nefrologo, cardiologo, diabetologo e medico di medicina generale per anticipare la diagnosi nei pazienti con nefropatia evolutiva, ridurre il rischio cardiovascolare e ritardare

l'entrata in dialisi. Tutti gli studi confermano che la dieta ipoproteica migliora il controllo uremico e il quadro metabolico con incremento della bicarbonatemia e riduzione significativa di acidosi e fosforemia senza evidenza di malnutrizione. Consolidata è anche la possibilità di ritardare di 1-2 anni l'inizio della dialisi. Per quanto riguarda l'effetto antiproteinurico della dieta ipoproteica supplementata con chetoacidi e aminoacidi essenziali, questo contribuisce a ritardare l'ingresso in dialisi, indipendentemente dall'utilizzo di farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina. Il trattamento nutrizionale ipoproteico è indicato in tutti i pazienti con GFR <25 mL/min (IRC stadi 4-5), ma particolari situazioni possono consigliarne l'uso anticipato (elevata proteinuria, progressione superiore a

5 mL/min/anno, diabete, inadeguato compenso metabolico). Se ben condotta, la dieta ipoproteica non è causa di ipoalbuminemia e malnutrizione e non è responsabile dell'elevata mortalità associata alla dialisi: l'ormai ampia disponibilità di prodotti a ridotto contenuto di proteine di elevata palatabilità potrà portare ulteriori benefici ai pazienti con IRC, talora già a partire dallo stadio 3, migliorando il controllo clinico e metabolico e ritardando l'inizio della dialisi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
- Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G, et al. Detection and Awareness of Moderate to Advanced CKD by Primary Care Practitioners: A Cross-sectional Study From Italy. *Am J Kidney Dis* 2008; May 10 (Epub ahead of print).
- Tapp R, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 792-8.
- Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Progression of overt nephropathy in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2150-5.
- Rosman JB, ter Wee PM, Meijer S, Piers-Becht TP, Sluiter WJ, Donker AJ. Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984; 2: 1291-6.
- Rosman JB, Langer K, Brandi M, et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four-year follow-up shows limited indications. *Kidney Int Suppl* 1989; 27: S96-102.
- Ilhe BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1773-7.
- Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD001892.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study *Lancet* 1994; 344: 1383.
- The WOSCOPS Study Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: implications for clinical practice. The WOSCOPS Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 163-4.
- Barsotti G, Morelli E, Cupisti A, Bertoncini P, Giovannetti S. A special, supplemented "vegan" diet for nephrotic patients. *Am J Nephrol* 1991; 11: 380-5.
- Walser M, Hill S, Tomalis EA. Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 354-64.
- Walser M. Effects of a supplemented very low protein diet in predialysis patients on the serum albumin level, proteinuria, and subsequent survival on dialysis. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 64-71.
- Chauveau P, Combe C, Rigalleau V, Vendrely B, Aparicio M. Restricted protein diet is associated with decrease in proteinuria: consequences on the progression of renal failure. *J Ren Nutr* 2007; 17: 250-7.
- Giordano M, De Feo P, Lucidi P, et al. Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney Int* 2001; 60: 235-42.
- Maroni BJ, Staffeld C, Young VR, Manatunga A, Tom K. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. *J Clin Invest* 1997; 99: 2479-87.
- 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 Suppl* 1989; 2): S173-6.
- Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, Catapano F, Cristofano C, Scalfi L, Conte G; ERIKA Study-group. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 245-51.
- Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Rosales L, Levin NW, Mitch WE; HEMO Study Group NIDDK. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1408-15.
- Gretz N, Lasserre J, Strauch M. Caloric supplements for patients on low-protein diets? *Nephron* 1988; 50: 129-32.
- Kopple JD, Monteon FJ, Shaib JK. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986; 29: 734-42.
- Maiorca R, Brunori G, Viola BF, et al. Diet or dialysis in the elderly? The DODE study: a prospective randomized multicenter trial. *J Nephrol* 2000; 13: 267-70.