

Controllo dei sintomi uremici

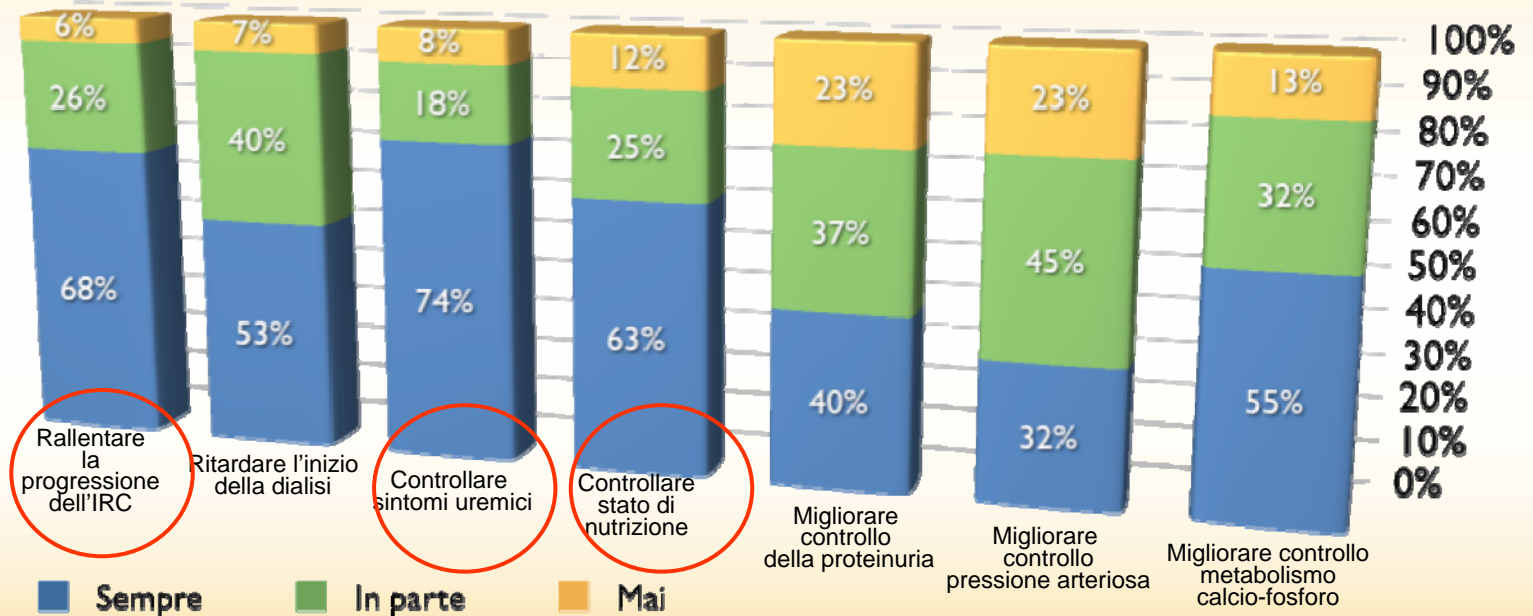
Indicazioni cliniche per cui viene prescritta una dieta ipoproteica

I tre motivi principali sono: controllare i sintomi uremici (sempre prescritto dal 74% dei Centri), rallentare la progressione dell'IRC (68%) e controllare lo stato nutrizionale (63%).

Si rilevano percentuali basse di Centri nei quali si prescrive sempre per il controllo fattori di rischio cardiovascolare (32%) e renale (40%).

Si rileva inoltre una minore attenzione alla dieta ipoproteica nella prevenzione: solo il 53% la prescrive sempre per ritardare l'inizio della dialisi.

Nel suo centro per quali indicazioni cliniche vengono prescritte le diete ipoproteiche



Tossina Uremica

1847

P.A. Piorry definisce la “**sindrome uremica**”:
condizione clinica caratterizzata da “*contaminazione del sangue da parte di sostanze presenti nelle urine (tossine)*” .

Tossine uremiche: sostanza che si accumulano nell’organismo di pazienti con affezioni renali, provocando alterazioni metaboliche.

Tossina Uremica

- 1. Deve essere nota la natura chimica della sostanza e la sua concentrazione nei liquidi biologici.**
- 2. La sua concentrazione plasmatica e tissutale deve essere più alta nei pazienti con insufficienza renale.**
- 3. La sua concentrazione deve correlarsi con sintomi uremici specifici, e il sintomo/i deve scomparire quando la concentrazione viene riportata nella norma.**
- 4. La sua tossicità nei confronti di cellule o tessuti o nei test in vitro deve manifestarsi alle stesse concentrazioni osservate nei tessuti o liquidi corporei dei pazienti uremici.**

Tossina Uremica

Numerosi composti azotati che si accumulano nell'organismo dei pazienti uremici derivano dal metabolismo delle proteine.

Alcune tossine derivano dal metabolismo batterico.

Alcuni composti si creano attraverso la modificazione non enzimatica delle proteine (es. carbamilazione dell'emoglobina o degli aminoacidi).

Manifestazioni e sintomi della sindrome uremica (principali)

Sintomi neurologici:

- Alterazioni memoria
- Flapping e mioclono
- Restless syndrome
- Affaticabilità muscolare

Sintomi cardiovascolari:

- Pericardite
- Aterosclerosi

Sintomi polmonari:

- Pleurite fibrinosa

Sintomi gastrointestinali:

- Nausea, vomito
- Gastrite emorragica
- Pancreatite
- Ascite

Sintomi dermatologici:

- Prurito
- Alterata pigmentazione cute

Sintomi endocrini/emopoietici:

- Iperparatiroidismo second.
- Dislipidemia
- Anemia/sanguinamento

Dieta e controllo sintomi uremici

- 1. Un ridotto apporto di proteine è in grado di ridurre l'accumulo di tossine uremiche.**
- 2. Un ridotto apporto di proteine riduce l'accumulo di idrogenioni, con miglior controllo dell'acidosi metabolica.**
- 3. Un ridotto apporto di proteine riduce il carico di fosforo alimentare, con benefici sul quadro dell'iperparatiroidismo secondario.**
- 4. L'inizio del trattamento dialitico può essere posticipato dall'uso di una dieta ipoproteica.**

Razionale per ridurre gli apporti proteici

Ridotta produzione di urea

Minor SUN a parità di filtrato

= metabolica

Minor “lavoro” per nefroni superstiti = nefroprotezione

No bisogno nutrizionale per “eccesso” !

Riduzione “tossine uremiche” = antiinfiammatorio e antiossidante

Addizionale effetto antiproteinurico di ACEI (\pm ARB)

Linee guida per la terapia conservativa dell'IRC, 2002

“ L’effetto positivo delle diete ipoproteiche sulla progressione dell’insufficienza renale cronica sembra essere di portata limitata (in termini assoluti), tuttavia esse certamente danno un buon controllo dei sintomi dell’uremia e il loro utilizzo è necessario nell’ottica di procrastinare l’inizio della terapia sostitutiva.”

Fabbisogno proteico vs apporti normalmente assunti

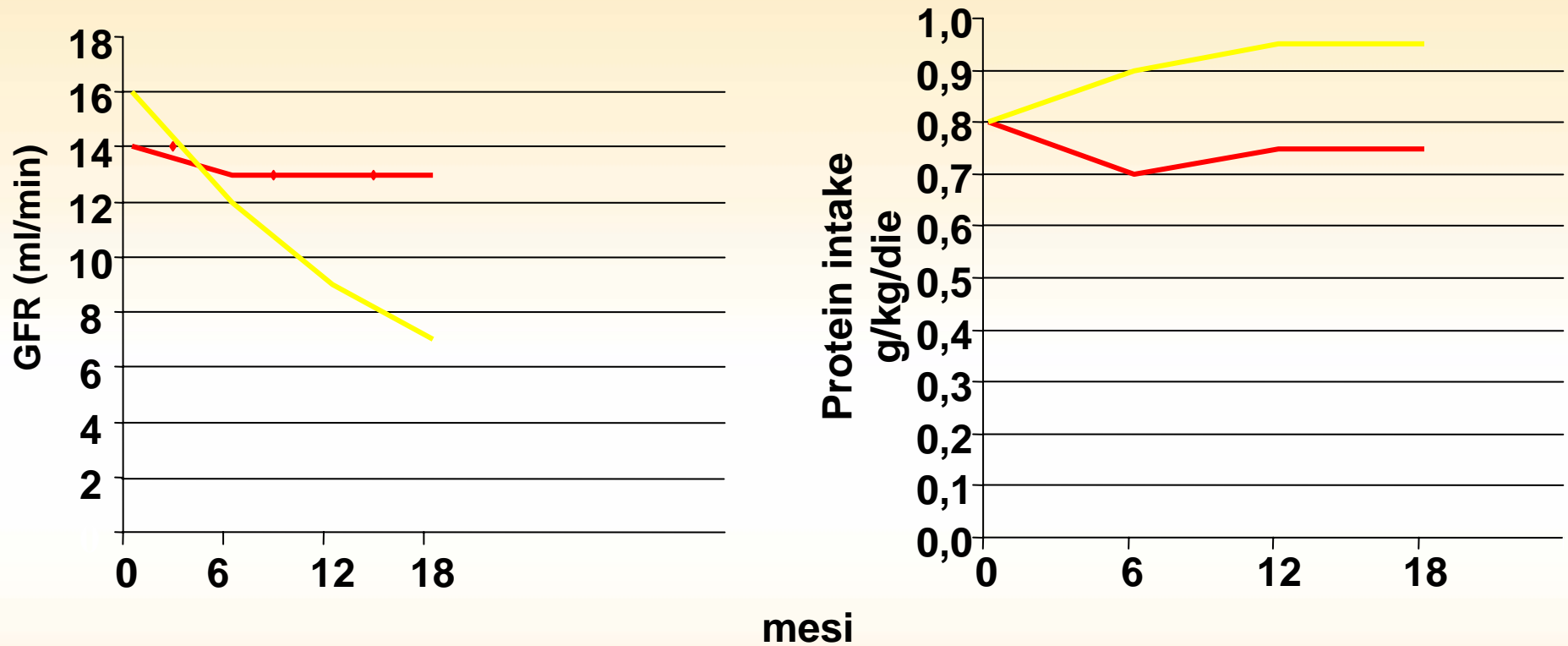
- **Apporti richiesti: FAO / WHO**
 - 0,6 - 0,75 g proteine / kg IBW / die
(42 - 52 g per 70 kg - almeno 60% proteine ad alto valore biologico)
- **National Nutritional Survey (UK):**
 - 85 g /die (maschi)
 - 62 g /die (donne)

Progressione nefropatia

Dieta ipoproteica e progressione nefropatia

- **Oldrizzi, Maschio; 1989**
 - **390 pazienti, follow up: 54±28 mesi**
 - **57% funzione renale stabile**
 - **11% lenta progressione (>0,02 <0,04 dL/mg/mese)**
 - **32% rapida progressione (>0,04 dL/mg/mese)**
- **Ihle; 1989 (CRT)**
 - **ESRD in:**
 - **9/33 pazienti (27%) a dieta libera**
 - **2/31 pazienti (6%) a dieta ipoproteica (0,4 g prot/kg/die)**

Effetto della dieta ipoproteica sulla progressione dell'insufficienza renale



—▲— LPD
—■— Libera

The MDRD Study (Modified Diet in Renal Disease)

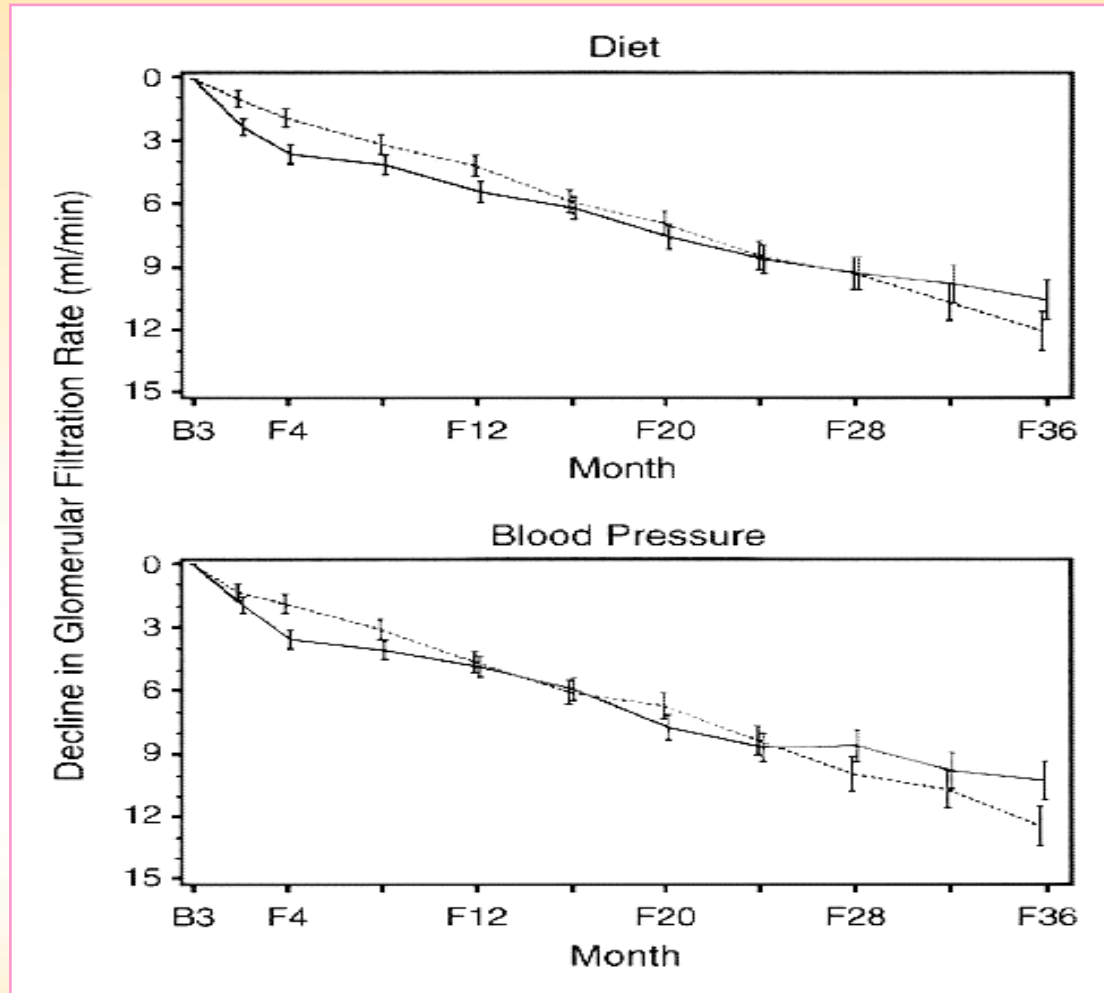
| DIET [†] | STUDY 1 (N = 585) | | STUDY 2 (N = 255) | |
|-------------------|-------------------------------------|-----|-------------------|-----|
| | MEAN ARTERIAL PRESSURE [‡] | | | |
| | usual | low | usual | low |
| | <i>no. of patients</i> | | | |
| Usual protein | 145 | 149 | — | — |
| Low protein | 140 | 151 | 62 | 67 |
| Very low protein | — | — | 61 | 65 |

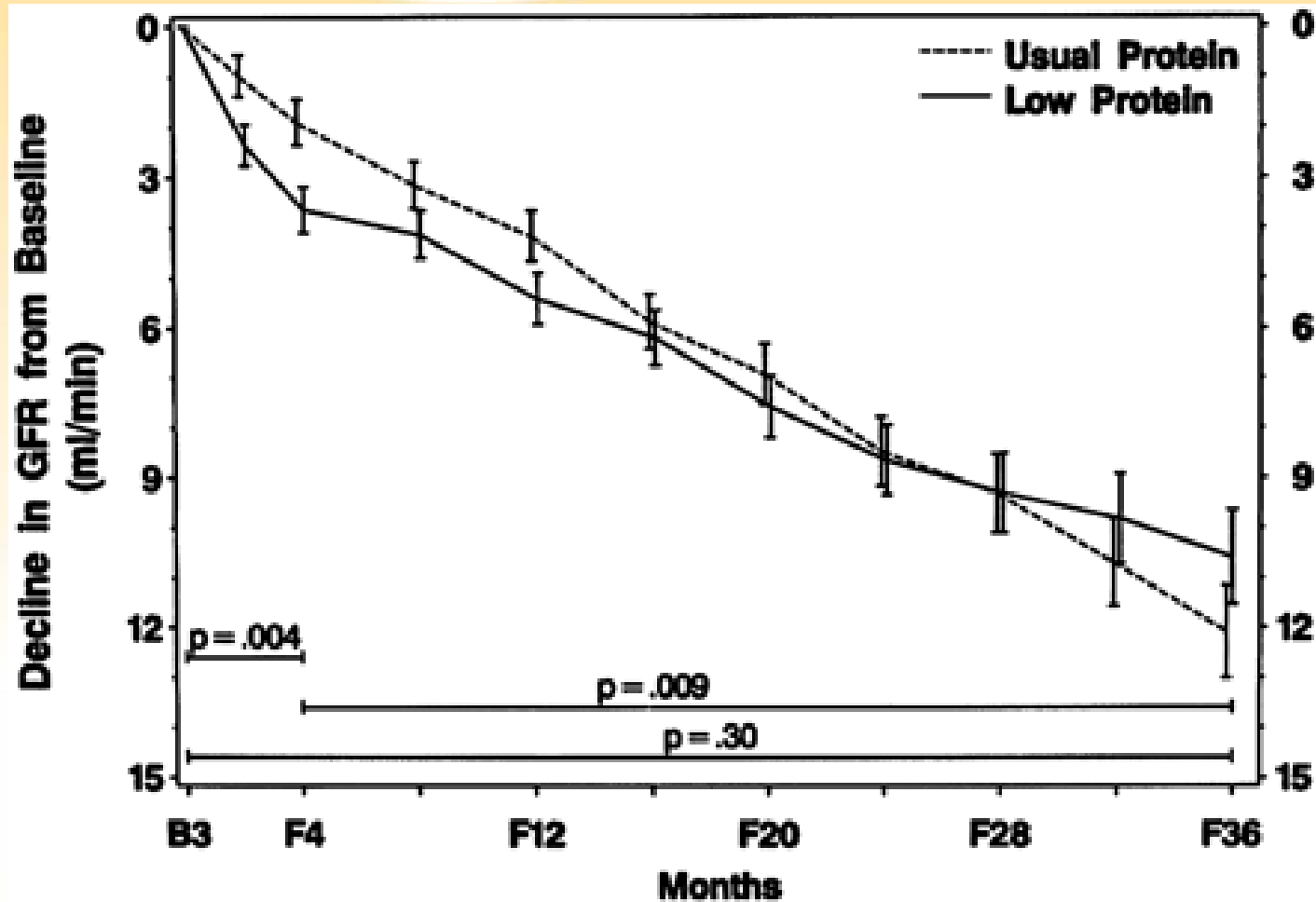
*Patients in study 1 had a glomerular filtration rate of 25 to 55 ml per minute per 1.73 m²; patients in study 2 had a rate of 13 to 24 ml per minute per 1.73 m².

[†]The usual-protein diet consisted of 1.3 g of protein and 16 to 20 mg of phosphorus per kilogram (standard body weight) per day, the low-protein diet consisted of 0.58 g of protein (≥ 0.35 g of protein high in essential amino acids) and 5 to 10 mg of phosphorus per kilogram per day, and the very-low-protein diet consisted of 0.28 g of protein and 4 to 9 mg of phosphorus per kilogram per day, supplemented by a keto acid–amino acid mixture (0.28 g per kilogram per day) (Ross Laboratories, Columbus, Ohio).

[‡]Mean arterial pressure is defined in the Methods section. The usual mean arterial pressure was ≤ 107 mm Hg for patients 18 to 60 years old at entry (equivalent to 140/90 mm Hg) or ≤ 113 mm Hg for patients ≥ 61 years old at entry (equivalent to 160/90 mm Hg); low mean arterial pressure was ≤ 92 mm Hg for patients 18 to 60 years old at entry (equivalent to 125/75 mm Hg) or ≤ 98 mm Hg for patients ≥ 61 years old at entry (equivalent to 145/75 mm Hg).

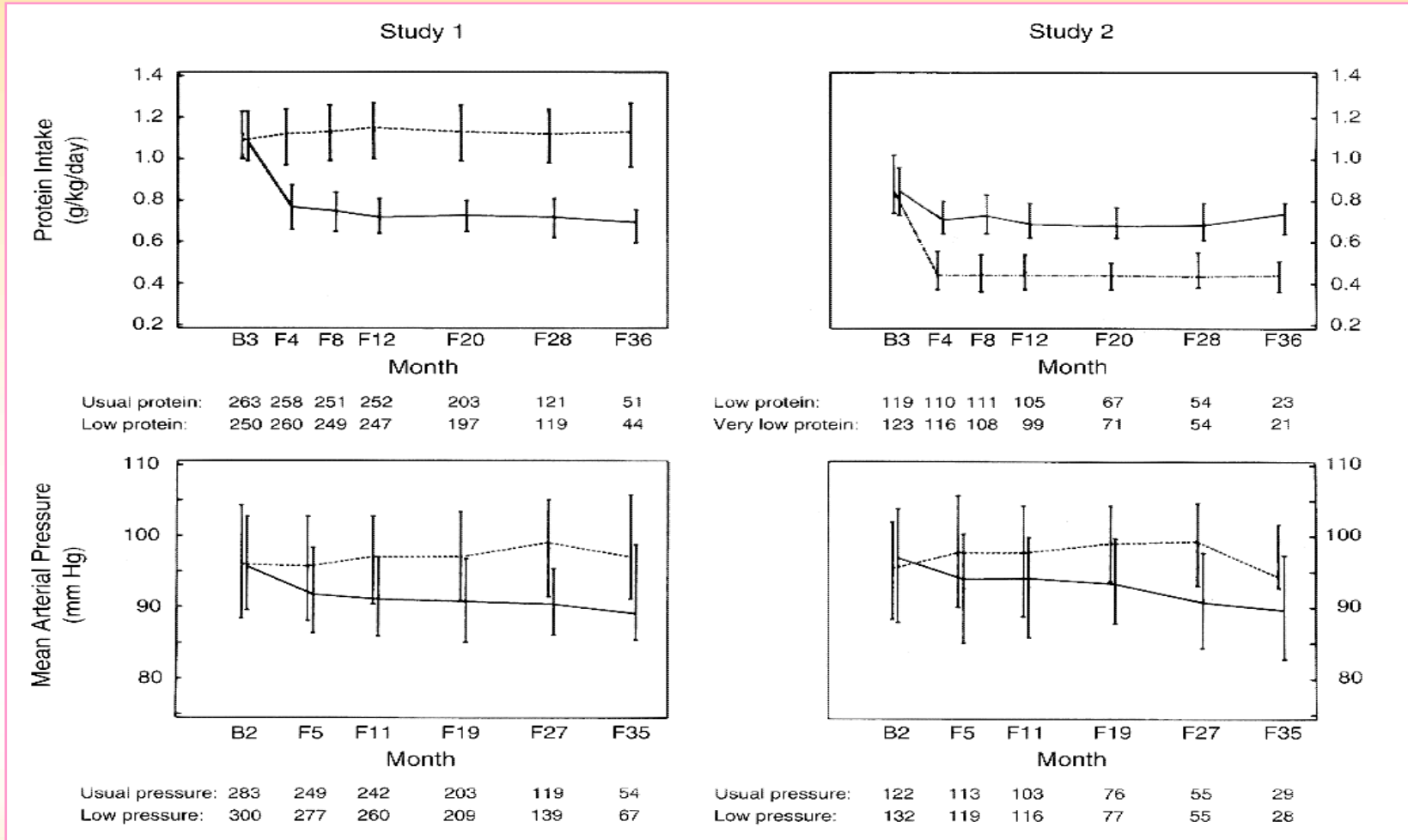
Estimated Mean Decline in the GFR in Study 1



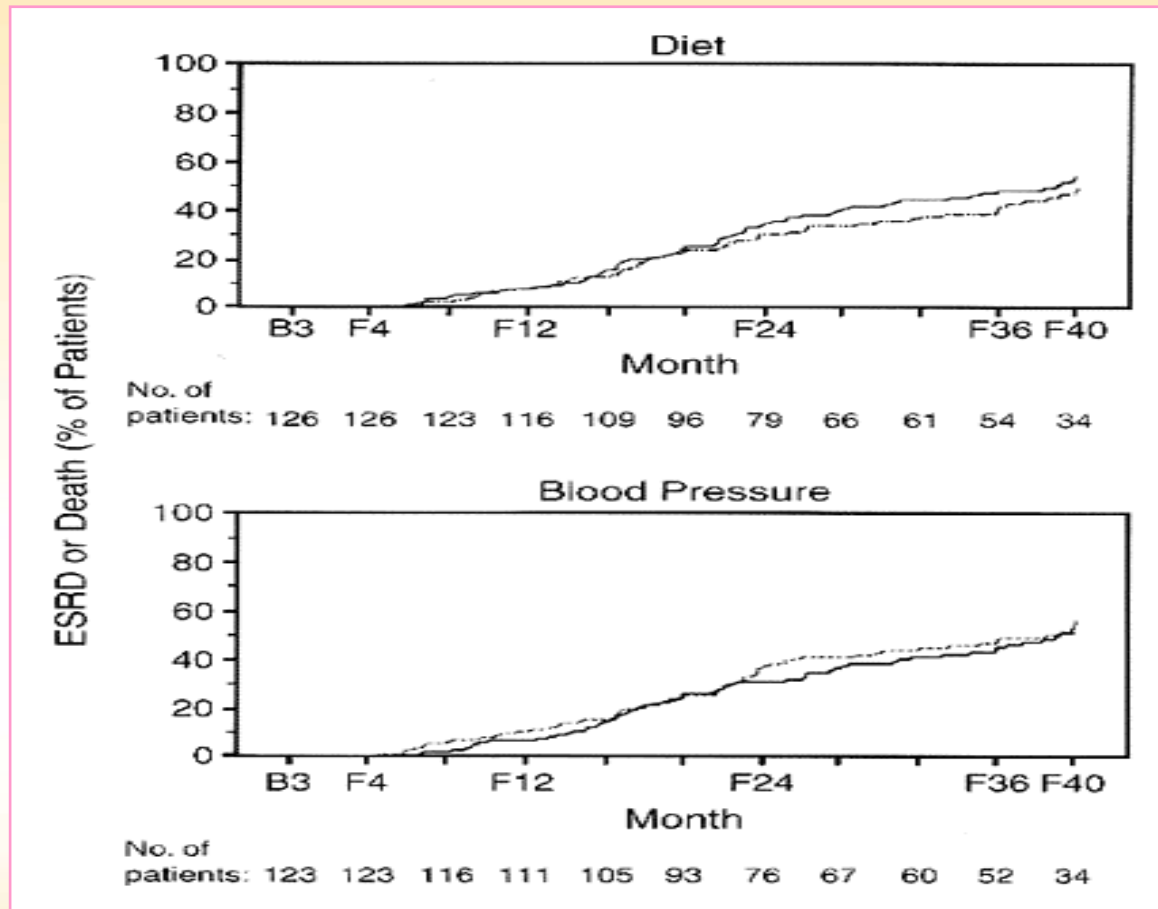


Analisi intention-to-treat

Estimated DPI and MAP in Patients with CKD



The Occurrence of End-Stage Renal Disease (ESRD) or Death in Patients in Study 2

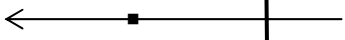
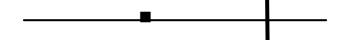
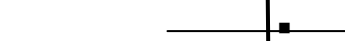
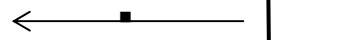






Conclusioni del MDRD Study

Assumendo la velocità di progressione dell'IRC come lineare e la compliance dei pazienti e dell'effetto del trattamento costanti nel tempo, si può stimare che:

- Nei pazienti assegnati al gruppo “low protein” il trattamento dialitico è procrastinato di 9,3 anni.**
- Nei pazienti assegnati al gruppo “usual protein” il trattamento dialitico è procrastinato di 8,3 anni.**

Low protein diets delay ESRD in CRF

| Study | Exp n/N | Ctrl n/N | OR (95% CI Fixed) | OR |
|------------------------|------------|-------------|---|-------------------|
| Jungers 1987 | 5/10 | 7/9 |  | 0,29 [0,04-2,11] |
| Malvy 1999 | 11/25 | 17/25 |  | 0,37 [0,12-1,17] |
| Williams 1991 | 12/33 | 11/32 |  | 1,09 [0,39-3,02] |
| Ihle 1989 | 4/34 | 13/38 |  | 0,26 [0,07-0,89] |
| Rosman 1989 | 30/130 | 34/117 |  | 0,73 [0,41-1,30] |
| Locatelli 1991 | 21/230 | 32/226 |  | 0,61 [0,34-1,09] |
| Klahr 1994 | 18/291 | 27/294 |  | 0,65 [0,46-0,83] |
| Total (95%CI) | 101/753 | 141/741 |  | 0,61 [0,46-0,83]* |
| Chi-square 4.84 (df=6) | Z=3.23 | | | |

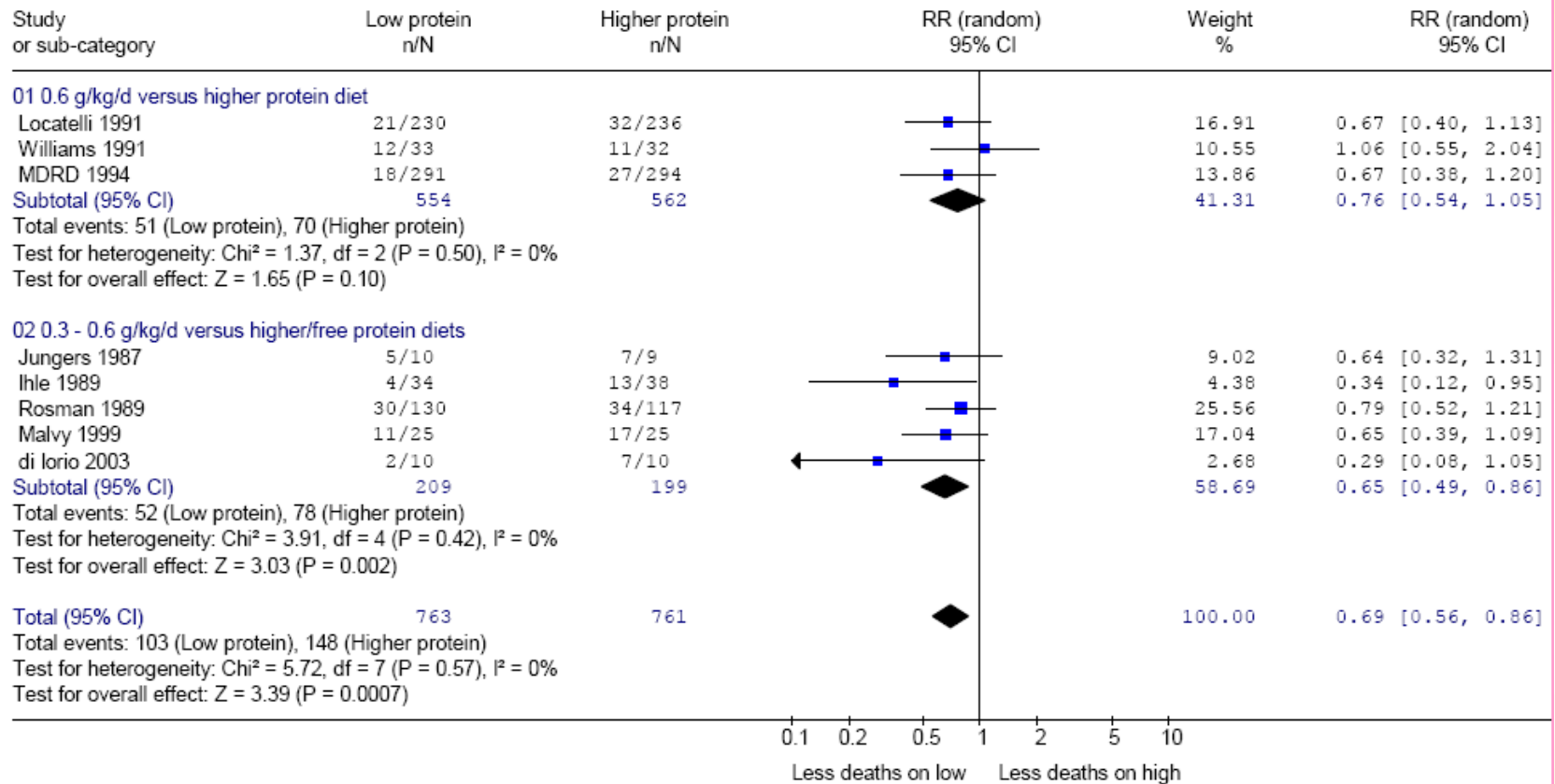
*p=0.006
RR↓ 39%

.1 .2 1 5 10

adapted from: Fouque D et al. NDT, 2000;15: 1986-1992

Low protein diets delay ESRD in CRF

Review: Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults (for peer refereeing)
 Comparison: 01 Low protein versus higher protein diets
 Outcome: 01 Renal death



Dieta e progressione della nefropatia: restrizione proteica

- **Il ruolo della dieta ipoproteica nel rallentare la progressione dell'insufficienza renale è controverso.**
- **Diete a basso apporto di proteine hanno altri effetti benefici, in particolare il controllo dei sintomi uremici.**

Controllo fosforo e paratormone

Dieta e restrizione apporto di fosforo

- **Riduce i sintomi della malattia renale**
- **Previene o migliora il quadro dell'iperPTH**
- **Riduce la mineralizzazione dell'interstizio (animali da esperimento), l'infiammazione e la fibrosi**

Restrizione proteica e uremia

**Riduzione apporti proteici
(0,2 g proteine/kg/die per 1 anno)**

CKD 3

CKD 4

| | | |
|---|-----------------------|-------------------|
| ↑ | Bicarbonatemia | p<0,001 |
| ↓ | Fosforemia | p<0,02 |
| ↓ | Azotemia | p<0,001 |

| | | |
|---|-----------------------|-------------------|
| ↑ | Bicarbonatemia | p<0,07 |
| ↓ | Fosforemia | p<0,09 |
| ↓ | Azotemia | p<0,001 |

Introito Proteico Consigliato

Soggetto normale



Dieta libera

Introito medio: 1,2 - 1,5 gr /kg /die
Fabbisogno minimo: 0,75 gr/kg/die

IRC

Clearance creat
80 - 60 ml/min/1,73 m²



0,8 - 1,0 gr prot/kg peso ideale/die

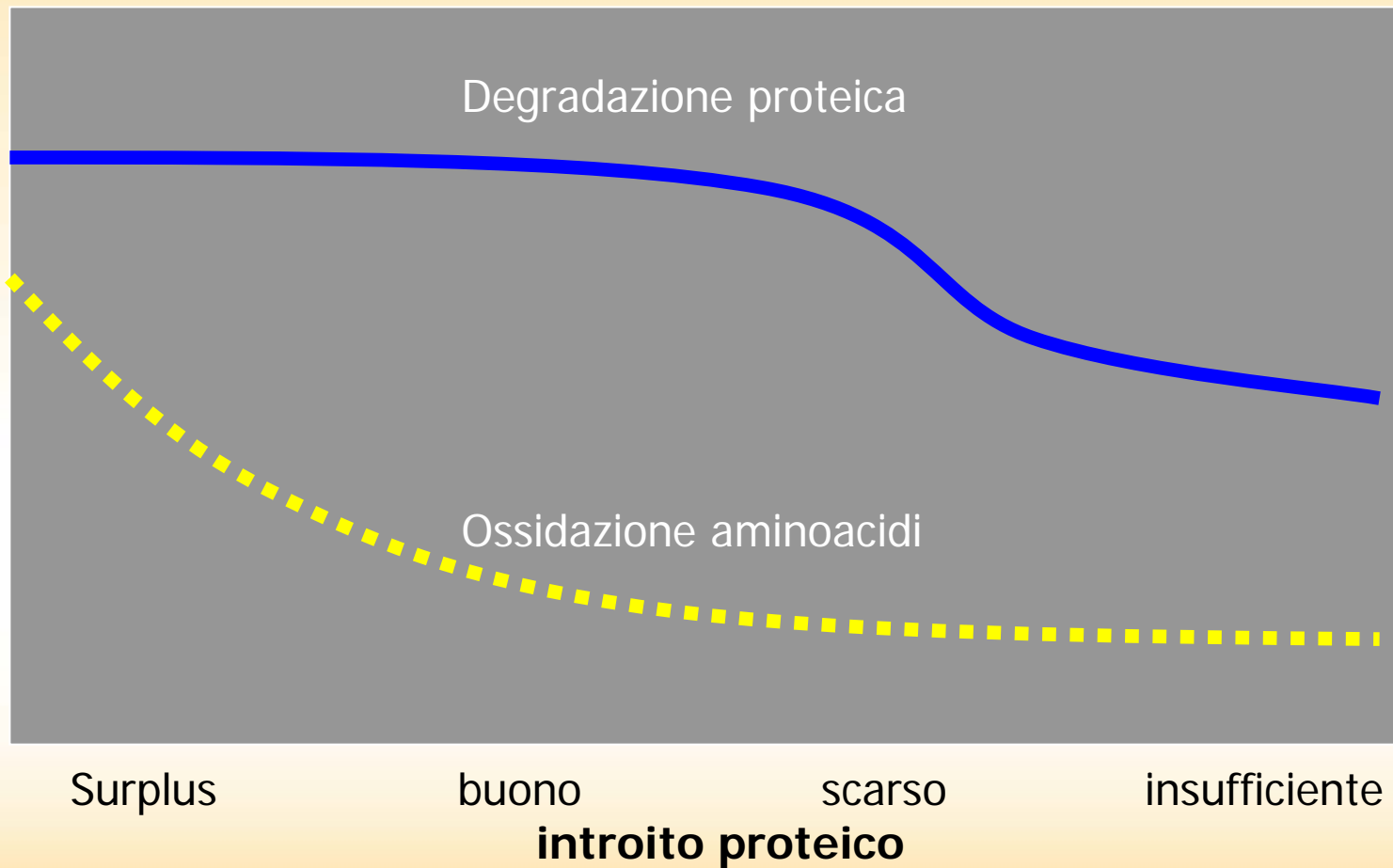
Clearance creat
<60 ml/min/1,73 m²



0,7 gr proteine/kg peso ideale/die

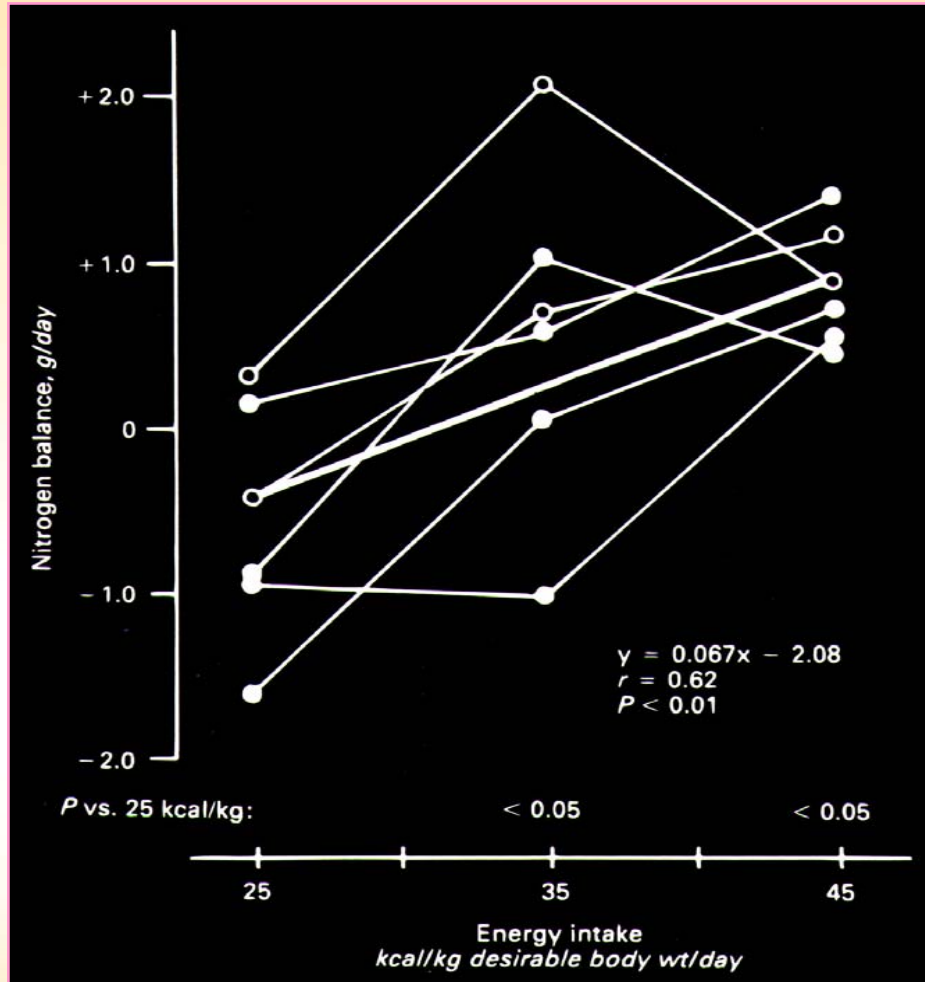
...non esistono prove scientifiche per definire la soglia di VFG dove i vantaggi della dieta superano i potenziali rischi...

Risposta adattativa



Apporti calorici

Apporti calorici e bilancio azotato

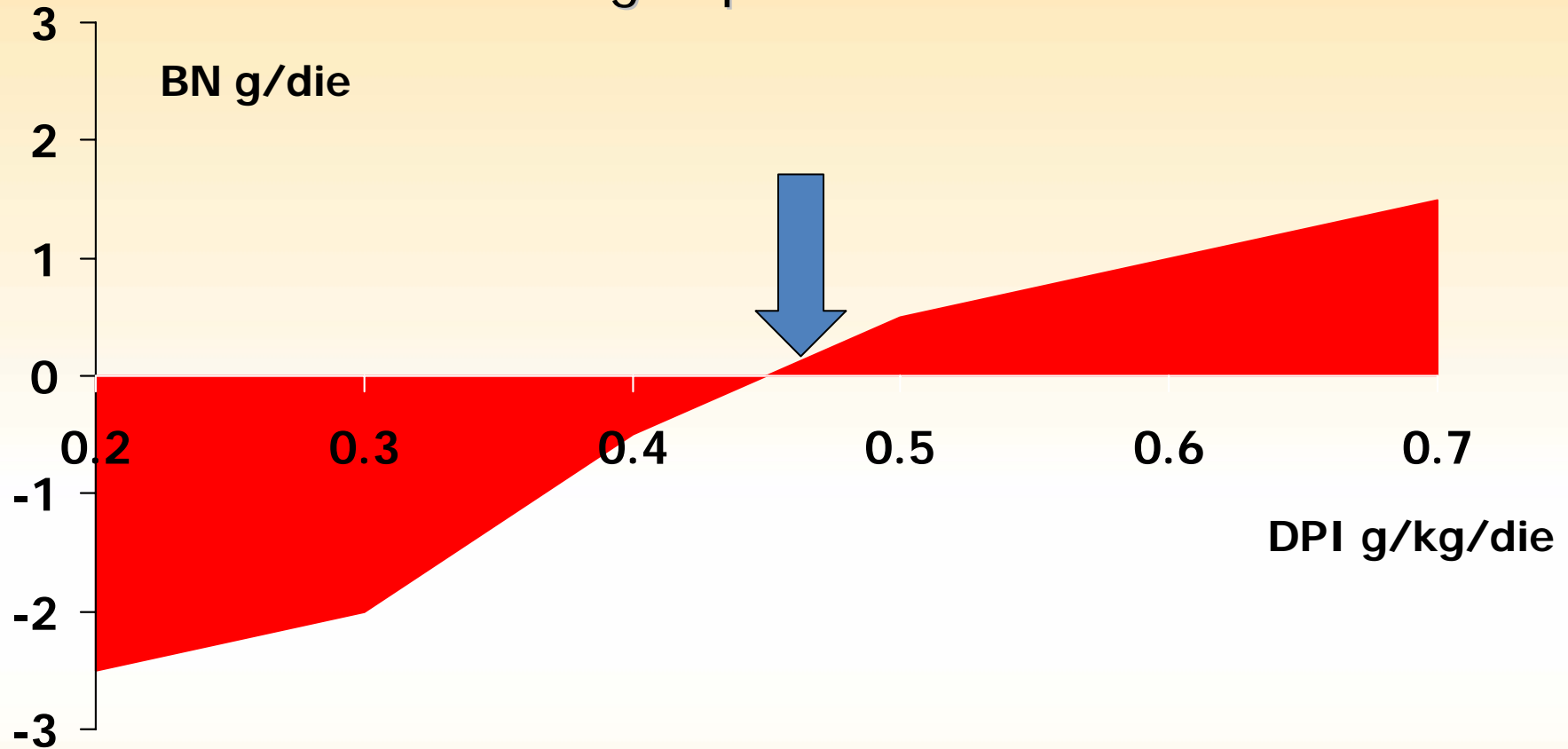


GFR < 25 ml/min:

35kcal/kg/day se < 60 anni

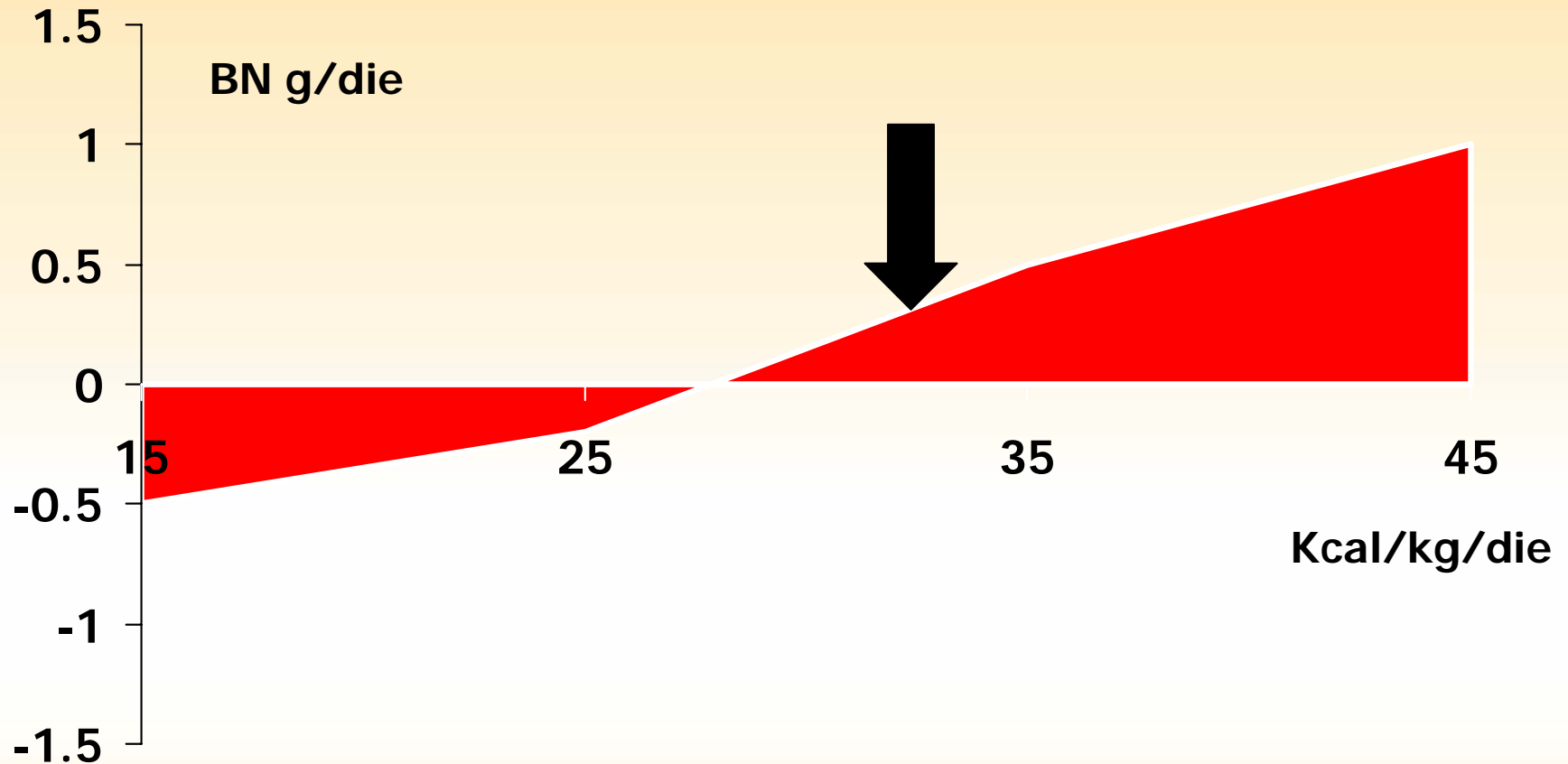
30-35kcal/kg/day se > 60 anni

Fabbisogno proteico minimo



Introito calorico fisso : > 35 Kcal/die

Fabbisogno calorico minimo



Introito proteico fisso : 0.6 g/kg/die

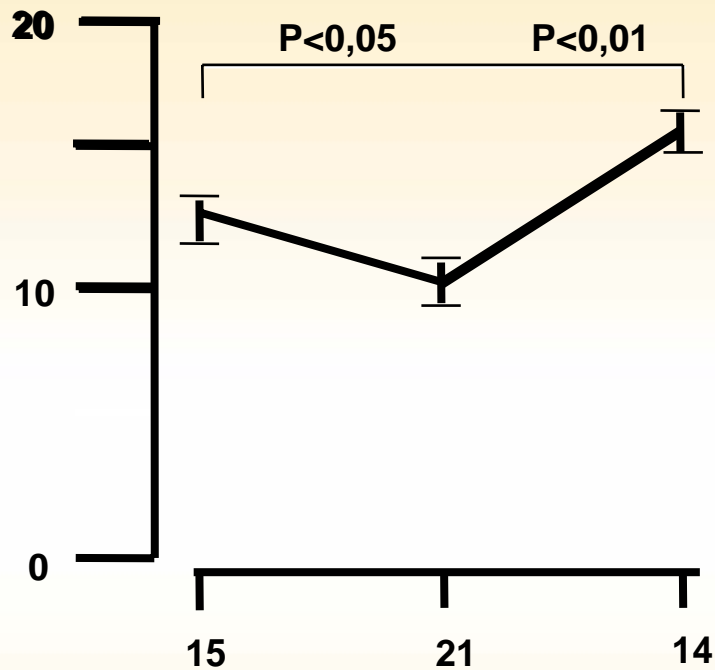
Apporti calorici abituali

- 840 pazienti, MDRD Study
- Follow-up: 2,2 anni
 - GFR 25 - 55 ml/min/1,73m²
 - usual protein diet (1,3 g/kg/die): **26 kcal/kg/die**
 - Low protein diet (0,58 g/kg/die): **23 kcal/kg/die**
 - GFR 13 - 24 ml/min/1,73m²
 - Low protein diet (0,58 g/kg/die): **22 kcal/kg/die**
 - Supplemented diet (0,28 g/kg/die): **22 kcal/kg/die**

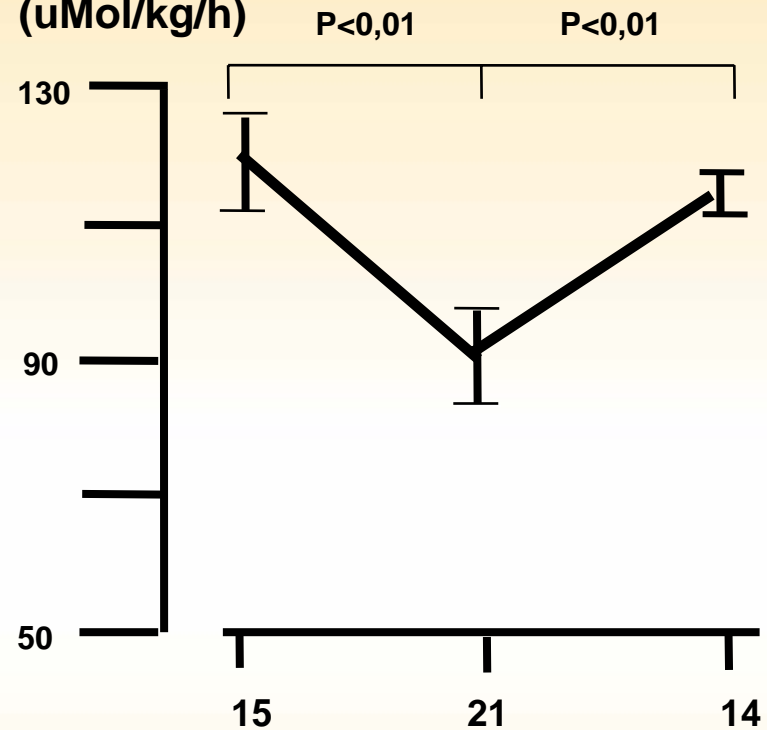
Acidosi

Acidosi e Catabolismo

**Ossidazione AA
(uMol/kg/h)**

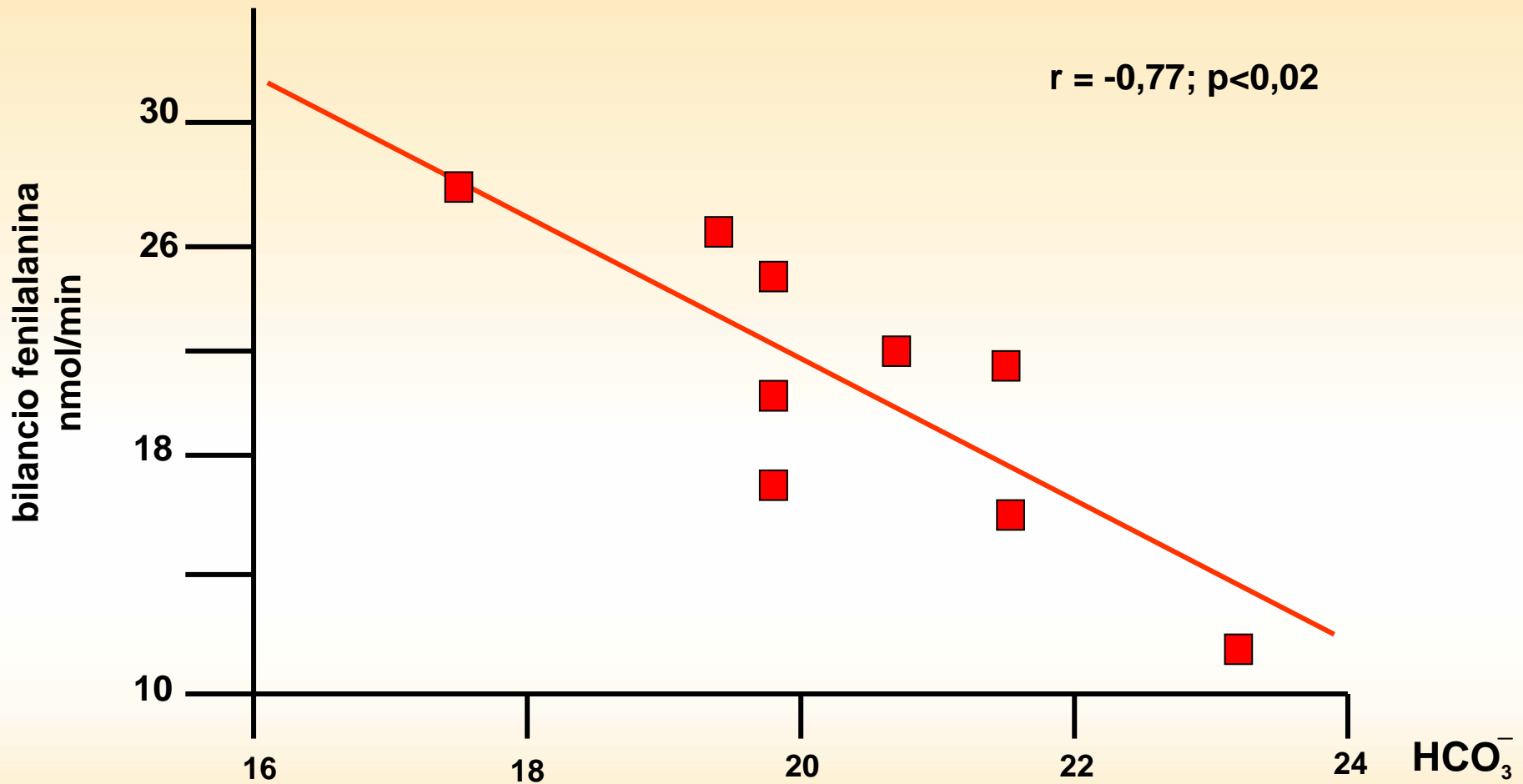


**Catabolismo Proteico
(uMol/kg/h)**



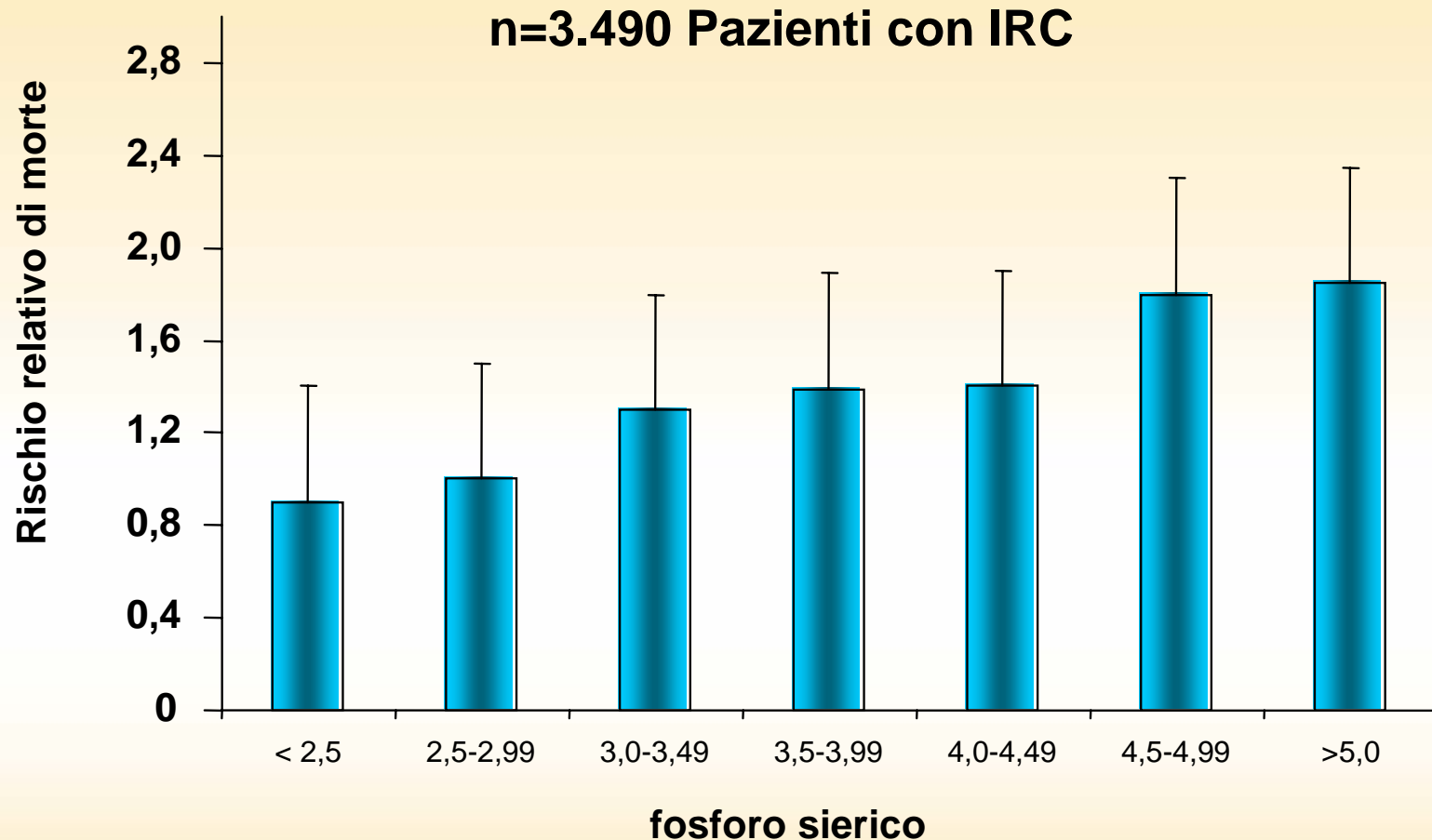
Plasma HCO₃ (mM)

Acidosi e metabolismo proteico

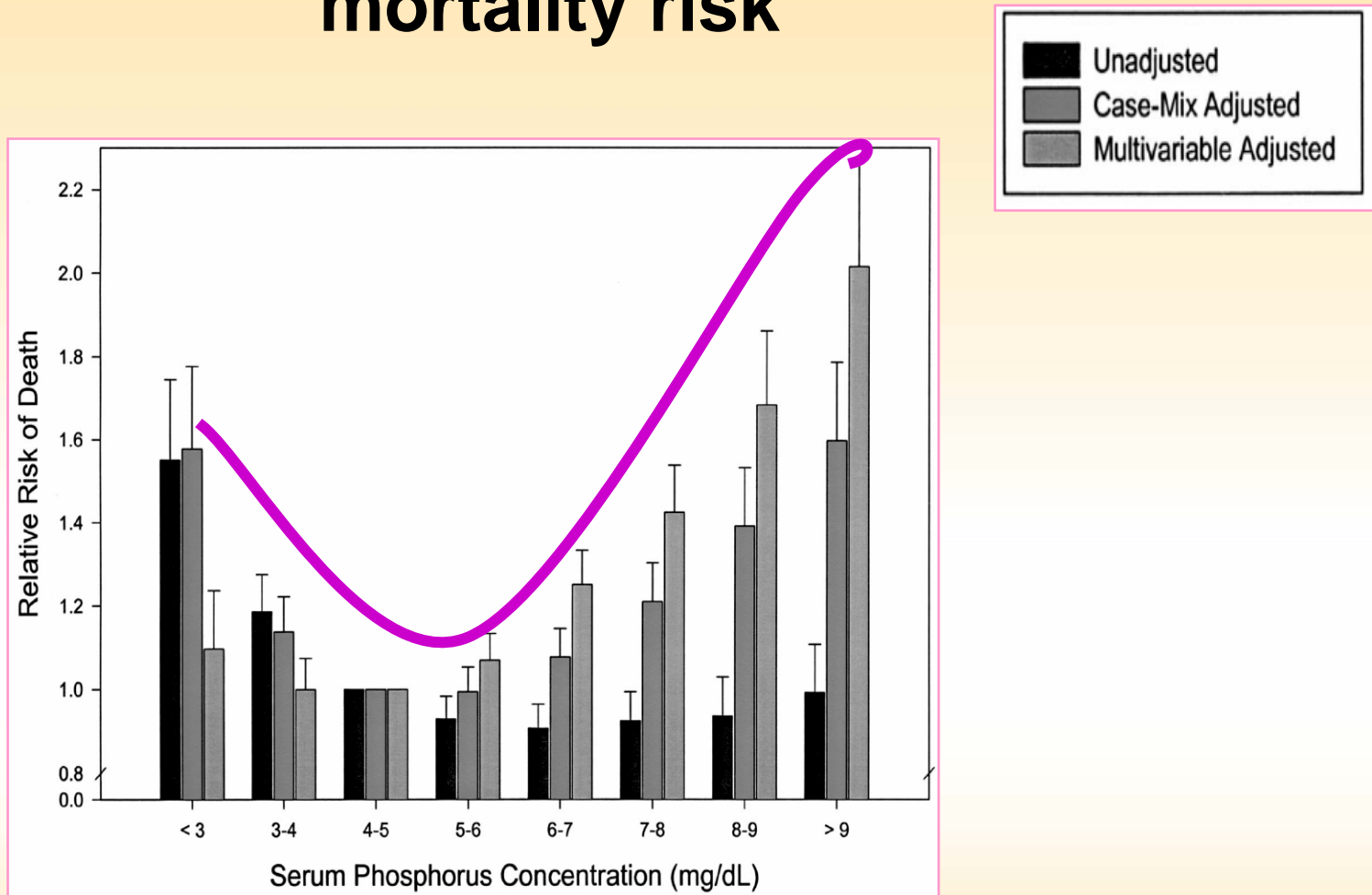


Calcio/fosforo

Rischio relativo di morte per livelli di fosforo nei pazienti con IRC



Elevated serum phosphorus increases mortality risk



Target Terapeutici

- **Fosforemia 3,0-5,0 mg/dL (0,97-1,62 mmol/L)**
- **Calcemia 8,5-10,5 mg/dL (2,13-2,63 mmol/L)**
- **iPTH<150 pg/mL**

Supplementi di calcio

- **Alimenti ricchi in calcio sono di solito ricchi anche in fosforo.**
- **Una dieta 0,6 g prot/kg p.c fornisce 3 - 400 mg di calcio/die.**
- **Il fabbisogno normale è 1.200 - 1.600 mg/die.**
- **Nel paziente a dieta ipoproteica bisogna supplementare la dieta con 1.000 -1.400 mg di calcio elemento/die.**

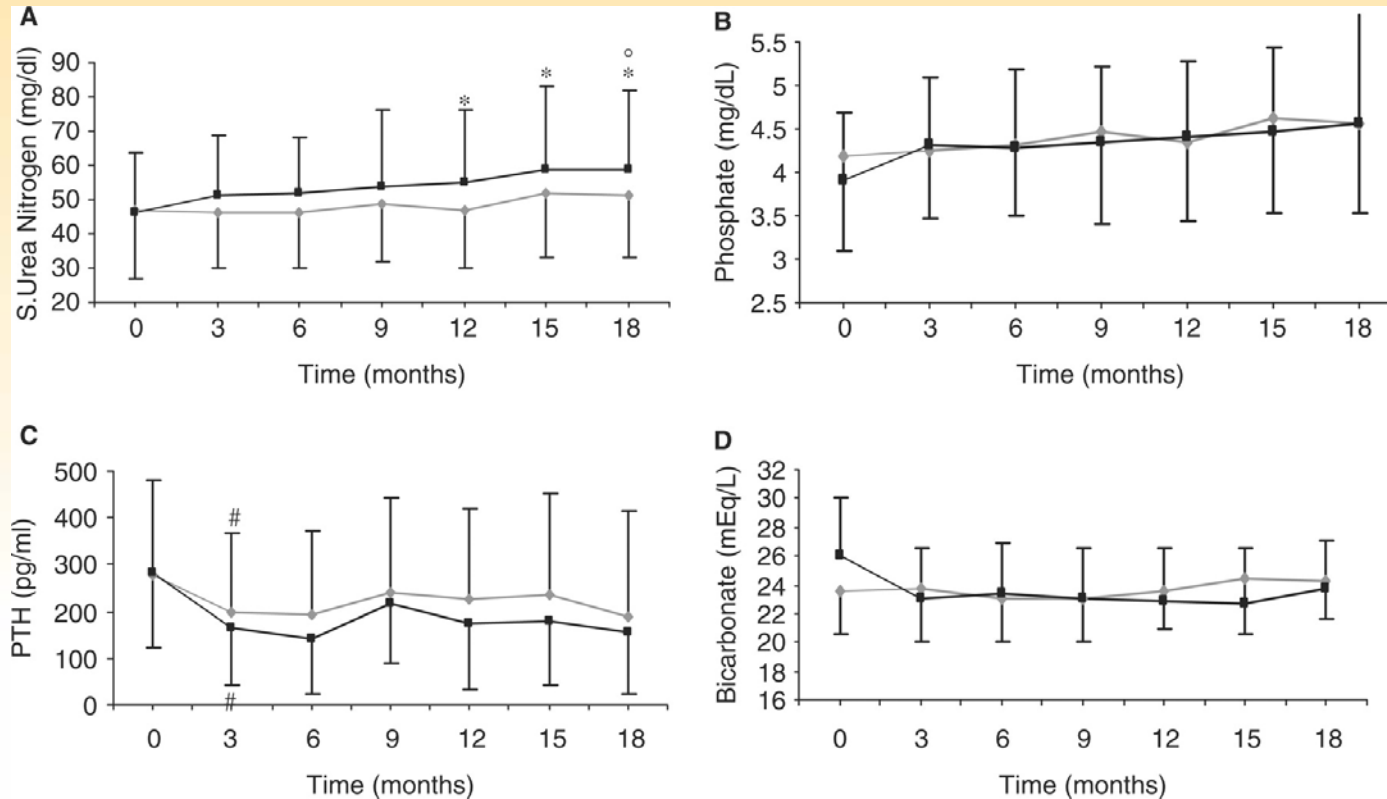
Controllo fosforemia

- **GFR 25 -70 ml/min/m²**
 - **8-10 mg fosforo/kg/die senza bisogno di chelanti**
- **GFR <25 ml/min/m²**
 - **Necessario ridurre apporti fosforo e utilizzare chelanti**
 - **Senza uso dei chelanti, fino al 60% del fosforo introdotto con la dieta viene assorbito a livello intestinale**

Conclusioni

- **L'uso della dieta ipoproteica:**
 - **riduce il carico di tossine uremiche;**
 - **permette un miglior controllo dell'acidosi metabolica;**
 - **permette un miglior controllo del metabolismo calcio-fosforo;**
 - **è tuttavia necessario un costante controllo degli apporti nutrizionali per prevenire la comparsa della malnutrizione proteico-calorica.**

Serum concentration of urea nitrogen, PTH, phosphate and bicarbonate at baseline and during the follow up in the compliant patients of the two test diets (grey line: 0.55 group; black line: 0.8 group) #P



**Cianciaruso, B. et al. Nephrol. Dial. Transplant. 2008 23:636-644;
doi:10.1093/ndt/gfm576**