Dieta Ipoproteica e Insufficienza Renale Cronica

Anna Laura Fantuzzi
Giorgio Bedogni

UTET
PERIODICI

Dieta Ipoproteica e Insufficienza Renale Cronica

Anna Laura Fantuzzi

Modulo Organizzativo di Scienza dell'Alimentazione e Dietetica, Azienda Sanitaria Locale, Modena

Giorgio Bedogni

Cattedra di Nutrizione Umana, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Modena e Reggio Emilia

UTET
PERIODICI

Sede legale: *Corso Raffaello 28, 20125 Torino*
Sede Operativa: *Viale Tunisia 37, 20124 Milano*

Realizzazione editoriale
UTET S.p.A. Divisione Periodici Scientifici
Viale Tunisia 37, 20124 Milano

Stampa
Bianca & Volta, Truccazzano (MI)

Pubblicazione realizzata in esclusiva
grazie al contributo di APROTEN

Edizione fuori commercio. Omaggio per i Signori Medici e per i Signori Dietisti.

Al nostro amico e paziente
Pietro Shields

INDICE

I. PRESENTAZIONE PAG. VII
II. INTRODUZIONE XI
III. PREFAZIONE XIII

1. RAZIONALE

1.1 LA DIETA IPOPROTEICA NELL'ERA DELL'EVIDENCE-BASED MEDICINE 1

1.2 GLI EFFETTI FISIOPATOLOGICI DELLA DIETA IPOPROTEICA 2
1.2.1 IPERAZOTEMIA 3
1.2.2 ACIDOSI 3
1.2.3 IPERPARATIROIDISMO 4
1.2.4 RIDUZIONE DI GFR 6
1.2.4.1 Misurazione di GFR 6
1.2.4.2 GFR e Dieta Ipoproteica 8
1.2.5 INSULINO-RESISTENZA 12

1.3 L'EFFETTO DELLA DIETA IPOPROTEICA SULLA MORTALITÀ E IL RICORSO ALLA DIALISI E AL TRAPIANTO 12

1.4 CRITICHE ALLA DIETA IPOPROTEICA 15
1.4.1 PRIMA CRITICA: LA MORTE RENALE NON È UN OUTCOME ADEGUATO 16
1.4.2 SECONDA CRITICA: LA DIETA IPOPROTEICA INDUCE MALNUTRIZIONE 17
1.4.3 TERZA CRITICA: LA DIETA IPOPROTEICA È COSTOSA 18
1.4.4 QUARTA CRITICA: LA *COMPLIANCE* ALLA DIETA IPOPROTEICA È SCARSA 18
1.4.5 QUINTA CRITICA: I FARMACI SONO MEGLIO DELLA DIETA 19

1.5 FABBISOGNO PROTEICO E CRF 20
1.5.1 IL FABBISOGNO PROTEICO DEL PAZIENTE CON CRF 20
1.5.2 IL BILANCIO DELL'AZOTO 22
1.5.3 APPLICAZIONI PARTICOLARI DEL BILANCIO DELL'AZOTO AL PAZIENTE CON CRF 24

1.6 Dieta Ipoproteica: le Opzioni 25
1.6.1 La Dieta Ipoproteica "Classica" 26
1.6.1.1 Proteine 26
1.6.1.2 Energia e Altri Macronutrienti 27
1.6.1.3 Fosforo e Calcio 28
1.6.1.4 Potassio e Sodio 29
1.6.1.5 Liquidi 29
1.6.2 La Dieta Vegetariana con Proteine Complementari 29
1.6.3 La Dieta Fortemente Ipoproteica Supplementata 30

2. Applicazioni

2.1 L'Approccio al Paziente con CRF 33
2.1.1 Il Supporto Psico-Sociale 34
2.1.2 Il Supporto Nutrizionale 35

2.2 CRF e Stato Nutrizionale 36
2.2.1 La Valutazione dello Stato Nutrizionale nel Paziente con CRF 39
2.2.1.1 Valutazione del Bilancio di Energia e Nutrienti 39
2.2.1.2 Valutazione della Composizione Corporea 42
2.2.1.3 Valutazione della Funzionalità Corporea 44
2.2.1.4 Note sulla Valutazione del Fabbisogno Energetico 45
2.2.1.5 Valutazione Soggettiva dello Stato Nutrizionale 47

2.3 La Promozione della *Compliance* e la Personalizzazione del Protocollo Dietetico 48
2.3.1 Promozione della *Compliance* 49
2.3.1.1 Riduzione o Eliminazione degli Alimenti di Consumo Abituale 49
2.3.1.2 Riduzione della Scelta di Alimenti 50
2.3.1.3 Introduzione di Nuovi Alimenti 50
2.3.1.4 Introduzione dei Prodotti Aproteici 51
2.3.1.5 Difficoltà di Integrazione della Cucina Tradizionale con quella Dietetica 51
2.3.1.6 Difficoltà di Integrazione della Vita Professionale e di Relazione con la Terapia Dietetica 52
2.3.2 Personalizzazione del Protocollo Dietetico 52

2.4 Una Visione d'Insieme 53

Bibliografia 55

Sigle 63

I. PRESENTAZIONE

Da anni il trattamento dietetico rappresenta, anche nella conoscenza popolare, un complemento del trattamento delle nefropatie. La conoscenza diffusa si deve alla scuola nefrologica italiana che già negli anni '60 introdusse la dieta ipoproteica nel trattamento clinico delle malattie renali. Da allora sono progrediti gli studi volti a chiarire i processi biochimici e fisiologici che regolano il metabolismo sia normale sia patologico in corso di insufficienza renale. Contemporaneamente si è indagato il ruolo fisio-biochimico dei diversi tipi di alimenti (proteine animali e vegetali), dei vari zuccheri (semplici e complessi), vitamine e oligoelementi, scoprendo per molti di essi nuovi meccanismi di azione.

Anche l'industria ha compiuto progressi, approntando nuovi prodotti dietetici che seguono l'evolversi delle conoscenze in questo specifico campo nutrizionale. Sembra così, se ci limitiamo a questi aspetti, che si siano creati i presupposti per una ottimale gestione dietetica della malattia renale. Nel corso degli anni è però contemporaneamente cambiato il contesto operativo sia clinico sia sociale in cui si andava a operare.

L'uremia rappresenta nel 2000 una patologia che colpisce una percentuale di popolazione molto più elevata (prevalenza superiore a 650 pazienti per milione di abitanti) rispetto agli anni della metà del secolo scorso, in relazione non tanto a una aumentata incidenza delle nefropatie, quanto all'invecchia-

mento della popolazione e al miglioramento delle possibilità diagnostiche. Tra le cause di insufficienza renale sono così diminuite, in percentuale, le glomerulonefriti (prevalenti nei giovani) e sono aumentate le cause vascolari o le polipatologie. Il paziente con insufficienza renale di oggi è quindi generalmente un soggetto di età media con frequenti problemi cardiovascolari da aterosclerosi, iperteso e con dismetabolismo lipidico o diabete. Il frequente ricorso alla terapia diuretica, antipertensiva, steroidea incide contemporaneamente su questi problemi metabolici e rende ancor più necessario un approccio dietetico.

Da un punto di vista sociale i sistemi sanitari del mondo occidentale si scontrano con i problemi degli alti costi di un'assistenza sanitaria diffusa e omnicomprensiva e sono in cerca di criteri che, per ridurre la spesa sanitaria, si basino su documentate prove di efficacia. In questo ambito opera la medicina delle evidenze (evidence-based medicine) che basandosi su studi controllati e revisioni sistematiche orienta le decisioni cliniche e supporta le richieste di spesa sanitaria.

Il ruolo della dieta ipoproteica nel trattamento della insufficienza renale cronica viene quindi oggi rivisitato alla luce di queste considerazioni.

Il lavoro fatto da Anna Laura Fantuzzi e Giorgio Bedogni si inserisce in questo moderno fabbisogno di integrare le evidenze scientifiche con l'esperienza clinica. Una prima parte recupera il razionale della dieta con i principi della evidence-based medicine, alla luce anche delle linee guida nazionali e internazionali, mentre una seconda parte riporta al contatto con il paziente. È qui che emerge l'esperienza degli autori, e da questa deriva l'insistenza a considerare il paziente un essere "bio-psico-sociale" del quale occorre incentivare in tutti i modi la compliance attraverso la personalizzazione del protocollo die-

tetico. Con chiarezza e rigore scientifico la monografia riporta poi le opzioni di dieta e le metodiche di valutazione dello stato nutrizionale utilizzabili in questa tipologia di pazienti. Ne deriva un testo utile non solo per dietisti e medici, ma anche per tutti quelli che, pur non lavorando nel campo della nutrizione, vogliano fornire una migliore assistenza ai pazienti nefropatici.

Gianni Cappelli

Professore Associato di Nefrologia, Facoltà di Medicina
e Chirurgia, Università di Modena e Reggio Emilia

II. INTRODUZIONE

L'argomento trattato dalla dietista Anna Laura Fantuzzi e dal dott. Giorgio Bedogni è estremamente attuale e interessante. La dieta ipoproteica rappresenta un ottimo esempio di Evidence-based Nutrition perché, come viene argomentato dagli Autori nella prima parte, il suo impiego nell'insufficienza renale cronica è fondato non solo sulla "miglior ricerca disponibile", ma anche sull'"esperienza clinica" e sui "valori del paziente".

Se il trattamento dietetico è effettuato da un operatore esperto, la probabilità di eventi avversi è minima e ampiamente controbilanciata dall'effetto terapeutico. Perché ciò avvenga, è indispensabile che "la dieta sia costruita sul paziente, non sulla diagnosi", come viene discusso in dettaglio nella seconda parte.

La semplicità, il rigore scientifico e l'"attenzione al paziente" che caratterizzano questa monografia la rendono di utile lettura per tutti gli operatori sanitari coinvolti, più o meno direttamente, nel trattamento dietetico del paziente con insufficienza renale cronica.

Nino Battistini

Professore Straordinario di Nutrizione Umana, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Modena e Reggio Emilia

III. PREFAZIONE

Questa monografia descrive il ruolo della dieta ipoproteica nel trattamento conservativo dell'insufficienza renale cronica. Essa è scritta principalmente per il dietista impegnato nel trattamento del paziente con insufficienza renale cronica e mira a chiarire il razionale d'impiego della dieta ipoproteica e a fornire alcuni suggerimenti applicativi. Anche se il lettore non avrà difficoltà a distinguere l'esperienza "della dietista" da quella "del medico" in molte sezioni di questa monografia, il nostro intento è stato quello di fornire una visione trasversale a tali competenze proprio per favorirne una migliore integrazione.

Questa è la ragione per cui abbiamo scelto di parlare al lettore utilizzando la prima persona plurale.

Ringraziamo il Prof. Nino Battistini, il Dott. Athos Borghi, il Prof. Gianni Cappelli, la dietista Franca Pasticci e il Dott. Giuseppe Quintaliani per i commenti al testo.

Anna Laura Fantuzzi e Giorgio Bedogni

1. RAZIONALE

1.1 LA DIETA IPOPROTEICA NELL'ERA DELL'EVIDENCE-BASED MEDICINE

"Evidence-based Medicine (EBM) is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient value"[1]

Nonostante la dieta ipoproteica sia utilizzata nel trattamento dell'insufficienza renale cronica (CRF) da almeno 150 anni[2], essa è ritenuta un approccio "basato sull'evidenza" da meno di un decennio[3-5] (viene spesso sostenuto che la dieta ipoproteica ha tra i 50 e i 100 anni d'età[6,7]; Maddock *et al.*[2] citano peraltro uno scritto del 1844 che fa ritenere che essa sia impiegata da almeno 150 anni).
L'ipotesi che portò all'impiego della dieta ipoproteica fu che essa avrebbe contrastato l'incremento dei livelli di azoto ureico plasmatico (BUN) che si realizza in corso di CRF[2]. Quest'ipotesi venne rapidamente corroborata, ma il riscontro della possibilità di una ripercussione negativa sullo stato di nutrizione generò due interrogativi: "È sufficiente un effetto sul BUN per decretare l'*efficacia* della dieta ipoproteica nel trattamento della CRF?" e "Qual è il livello di assunzione proteica che assicura il miglior stato di nutrizione?"
Alla documentazione dell'effetto sul BUN, si aggiunse rapidamente quella di altri effetti sull'acidosi[2] e sull'iperparatiroidismo secondario[8]. Venne pure ipotizzato un effetto sulla velocità di filtrazione glomerulare (GFR)[6] che, nonostante i risultati controversi[9], fornì un notevole impulso a estendere il concetto di efficacia della dieta ipoproteica. Ciò aumentò le aspettative dei ricercatori e dei clinici nei confronti della dieta ipoproteica, ma non risolse adeguatamente il problema dell'efficacia.

Questo problema poteva essere risolto unicamente studiando l'effetto della dieta ipoproteica su *outcome* inoppugnabili come la morbilità e la mortalità[1]. È appunto questo tipo di evidenza che è stato fornito nell'ultimo decennio: metanalisi di studi randomizzati controllati (RCT) hanno dimostrato che la dieta ipoproteica è in grado di ridurre la mortalità e il ricorso alla dialisi e al trapianto nei pazienti con CRF[4,5,10].
Per quanto riguarda l'effetto della dieta ipoproteica sullo stato nutrizionale, vi è oggi un consenso generale sul fatto che una dieta a tenore proteico controllato non induce malnutrizione quando la sua gestione è affidata a un operatore esperto[11,12].
Anche se non tutti i dubbi sono stati risolti, l'efficacia della dieta ipoproteica appare infine accertata e la lunga storia di questo trattamento rappresenta un'ottima dimostrazione della necessità d'integrare la "miglior evidenza fornita dalla ricerca" con "l'esperienza clinica" e "i valori del paziente", ovvero del principio dell'EBM[1].

1.2 GLI EFFETTI FISIOPATOLOGICI DELLA DIETA IPOPROTEICA

"It has been known for at least 100 years that protein restriction reduces symptoms in CRF. Because most of these symptoms are caused by accumulation of the products of protein metabolism, this is to be expected"[7]

Come si è accennato al § 1.1, la dieta ipoproteica è in grado di contrastare alcune delle manifestazioni fisiopatologiche della CRF. Essa è in grado di ridurre il BUN, controllare l'acidosi e migliorare l'iperparatiroidismo. Per quanto attraente, l'ipotesi che la dieta ipoproteica rallenti la contrazione di GFR resta controversa. Più recentemente, la dieta ipoproteica si è dimostrata in grado di contrastare l'insulino-resistenza associata alla CRF.
Consideriamo ora in dettaglio questi effetti "fisiopatologici" della dieta ipoproteica.

1.2.1 IPERAZOTEMIA

L'incremento del BUN è uno dei segni cardinali della CRF[13]. Esiste infatti una relazione inversa tra BUN e GFR, ma essa deve essere considerata con cautela perché i livelli di BUN dipendono anche dall'attività del ciclo dell'urea e dal riassorbimento tubulare dell'urea.
L'urea è prodotta dalla deaminazione epatica degli aminoacidi disponibili in eccesso rispetto alle esigenze dell'organismo[14]. La riduzione dell'introito proteico determina una riduzione del *pool* degli aminoacidi disponibili e della produzione di urea. È questo il razionale che sottende l'impiego della dieta ipoproteica nel trattamento dell'iperazotemia della CRF, determinata dalla contrazione di GFR.
L'urea e alcuni suoi derivati come l'acido guanidino-succinico inducono numerose alterazioni della funzionalità cellulare che possono contribuire alla sindrome uremica[15]. Un ruolo patogenetico è suggerito anche dal fatto che la dieta ipoproteica è in grado di migliorare alcuni sintomi della sindrome uremica come anoressia, nausea, vomito, astenia e faticabilità[2].

1.2.2 ACIDOSI

L'acidosi metabolica della CRF è determinata dall'incapacità del rene di eliminare il carico di acidi non carbonici introdotti con la dieta[16]. Una dieta di tipo "occidentale" comporta una produzione giornaliera di acidi non carbonici pari a circa 1 mmol/kg peso corporeo (BW)/die. La fonte principale di questa produzione è il metabolismo degli aminoacidi solforati (metionina e cisteina) e cationici (arginina e lisina) e l'idrolisi dei fosfati[17]:

$$\text{Metionina} \rightarrow \text{Glucosio} + \text{Urea} + SO_4^{2-} + 2\,H^+$$

$$\text{Arginina}^+ \rightarrow \text{Glucosio (o } CO_2\text{)} + \text{Urea} + H^+$$

$$R\text{–}H_2PO_4 + H_2O \rightarrow ROH + \frac{0{,}8\ HPO_4^{2-}}{0{,}2\ H_2PO_4^-} + 1{,}8\ H^+$$

L'acidosi della CRF è causata principalmente da una riduzione dell'escrezione urinaria di ammonio, che si rende evidente per valori di GFR < 50 mL/min[17] (la produzione di ammonio, a partire da una molecola di ammoniaca e da uno ione idrogeno, è uno dei meccanismi utilizzati dal rene per contrastare l'acidosi). Il razionale che sottende l'impiego della dieta ipoproteica nel trattamento dell'acidosi associata alla CRF è quello di ridurre l'introito di proteine e fosfati in quanto generatori di acidi.
L'acidosi rappresenta un problema negli stadi più avanzati della CRF e può rendere necessaria una terapia di supporto con agenti alcalinizzanti. L'acidosi favorisce inoltre alcune complicanze metaboliche della CRF, come l'insulino-resistenza (*v.* § 1.2.5), l'iperparatiroidismo (*v.* § 1.2.3) e la negativizzazione del bilancio dell'azoto (*v.* § 1.5.2).

1.2.3 IPERPARATIROIDISMO

L'iperparatiroidismo della CRF è riconducibile all'iperfosfatemia prodotta dalla contrazione di GFR[18]. L'iperfosfatemia agisce attraverso due meccanismi principali: 1) aumentando la secrezione di paratormone (PTH) e 2) riducendo la secrezione di calcitriolo.
I fosfati in eccesso complessano il calcio ionizzato determinando una riduzione della calcemia:

$$Ca^{2+} + HPO_4^{2-} \rightarrow CaHPO_4$$

La risposta all'ipocalcemia è un incremento della secrezione di PTH. Quest'ormone interviene nella regolazione del metabolismo fosfo-calcico a tre livelli: 1) osseo, favorendo il rilascio di calcio e fosforo; 2) intestinale, facilitando l'assorbimento di calcio e fosforo da parte del calcitriolo; 3) renale, promuovendo la ritenzione di calcio e l'escrezione di fosforo.
L'intervento del PTH produce una normalizzazione della calcemia e della fosfatemia, ma la quantità di ormone necessaria a mantenere calcio e fosforo entro i limiti fisiologici aumenta col progredire della CRF. L'effetto fosfaturico del PTH non è inol-

tre più presente per valori di GFR < 30 mL/min. Al contrario, la mobilizzazione del fosforo osseo prosegue e la combinazione dei due fattori aggrava ulteriormente l'iperparatiroidismo.
L'iperfosfatemia riduce inoltre l'attività dell'α-1-idrossilasi, l'enzima renale che catalizza la conversione del 25-idrossi-colecalciferolo a 1-25-di-idrossi-colecalciferolo o calcitriolo (naturalmente, la progressiva distruzione del parenchima renale che si realizza in corso di CRF contribuisce a limitare ulteriormente l'attività di questo enzima). Il calcitriolo, come il PTH, interviene nella regolazione del metabolismo fosfo-calcico a tre livelli: 1) osseo, favorendo l'incorporazione di calcio e fosforo; 2) intestinale, facilitando l'assorbimento di calcio e fosforo; 3) renale, riducendo l'escrezione di calcio e fosforo. Il calcitriolo presenta inoltre un effetto inibitorio diretto sulla sintesi di PTH.
La riduzione del calcitriolo determina: 1) una riduzione dell'assorbimento intestinale del calcio e 2) la perdita del *feedback* inibitorio sulla sintesi di PTH. Questi fattori contribuiscono a promuovere e a mantenere l'iperparatiroidismo (si ritiene che la riduzione dei livelli circolanti di calcitriolo sia necessaria per la comparsa dell'iperparatiroidismo in quanto la riduzione della calcemia che si osserva nella fase iniziale della CRF non è sufficiente per indurre un'ipersecrezione di PTH).
L'ipersecrezione di PTH è inizialmente appropriata perché tende a normalizzare calcemia e fosfatemia. Ciononostante, essa è pericolosa nel lungo termine perché produce importanti alterazioni ossee ed extraossee. Il progressivo intaccamento delle ossa determina infatti osteite fibroso-cistica e osteomalacia (l'occorrenza di osteomalacia è favorita dal ricorso alla dialisi). La prevalenza del fosforo sul calcio circolante facilita inoltre la precipitazione di quest'ultimo con la formazione di calcificazioni metastatiche a livello di arterie, articolazioni, tessuti molli e visceri.
In presenza di acidosi, l'osso contribuisce probabilmente a tamponare l'eccesso di ioni idrogeno[18]. Anche se il meccanismo di questo effetto non è noto, a esso è attribuito l'aumento della calciuria che si osserva in condizioni di acidosi. Ciò indebolisce ulteriormente l'osso e lo rende più sensibile agli effetti dell'iperparatiroidismo.

Il razionale d'impiego della dieta ipoproteica per la prevenzione e il trattamento dell'iperparatiroidismo della CRF è quello di ridurre l'introito alimentare di fosfati così da controbilanciare la loro ritenzione a livello renale.
Al controllo dell'introduzione dei fosfati è spesso necessario associare quello del loro assorbimento, specialmente nella CRF avanzata[18]. Ciò viene fatto utilizzando sali di calcio, principalmente calcio carbonato. Questi sali complessano il fosforo nel lume intestinale e producono un aumento del calcio plasmatico, agendo pertanto da controstimolo alla secrezione di PTH (la somministrazione deve essere fatta con cautela perché può indurre ipercalcemia). L'anione che si libera dal sale (carbonato per il carbonato di calcio) contribuisce inoltre a tamponare l'eccesso di ioni idrogeno. È essenziale che questi sali siano assunti durante i pasti perché il loro effetto sia massimale.
La somministrazione di calcitriolo a scopo terapeutico e profilattico richiede un'attenta valutazione del singolo paziente[18]. È buona norma non somministrare calcitriolo prima che la fosfatemia sia rientrata nell'ambito dei valori normali (utilizzando la dieta ipoproteica e/o i leganti del fosforo). Diversamente, l'incremento dell'assorbimento intestinale del fosforo, promosso dal calcitriolo, potrebbe produrre un ulteriore incremento della fosfatemia.

1.2.4 RIDUZIONE DI GFR

La velocità con cui si realizza il passaggio del plasma dal glomerulo alla capsula di Bowman è un importante indicatore della funzionalità renale[13]. GFR è la risultante delle velocità di filtrazione dei singoli nefroni ed è pertanto un indicatore indiretto del numero di nefroni funzionanti. Data l'importanza di GFR nella valutazione generale e nel trattamento dietetico del paziente con CRF, è opportuno discutere brevemente il suo impiego.

1.2.4.1 Misurazione di GFR

Il metodo di riferimento per la misurazione di GFR è la *clearance* dell'inulina[13]. L'inulina è una sostanza di basso peso mole-

colare che è escreta dal rene nella stessa quantità (E_{IN}) in cui è filtrata (F_{IN}):

$$E_{IN} = F_{IN}$$

Poiché F_{IN} corrisponde al prodotto della concentrazione plasmatica dell'inulina (P_{IN}) per GFR:

$$F_{IN} = P_{IN} \times GFR$$

ed E_{IN} al prodotto della concentrazione urinaria dell'inulina (U_{IN}) per il volume urinario (V):

$$E_{IN} = U_{IN} \times V$$

si ha:

$$P_{IN} \times GFR = U_{IN} \times V$$

da cui:

$$GFR = (U_{IN} \times V)/P_{IN}$$

Il prodotto $(U_{IN} \times V)/P_{IN}$ è detto *clearance* dell'inulina e corrisponde alla quantità di plasma che il rene è in grado di "ripulire" dall'inulina nell'unità di tempo.
La determinazione della *clearance* dell'inulina presenta alcuni problemi tecnici (in primo luogo la necessità di un'infusione endovenosa) che non consentono il suo impiego in clinica. In tale contesto, essa è sostituita dalla misurazione della *clearance* della creatinina (C_{CR}):

$$C_{CR} = (U_{CR} \times V)/P_{CR}$$

dove P_{CR} è la concentrazione plasmatica della creatinina e U_{CR} quella urinaria. C_{CR} viene usualmente valutata misurando P_{CR} su un singolo prelievo e U_{CR} su un campione giornaliero. I valori di riferimento ottenuti con questo metodo sono 120 ± 25 mL/min nell'uomo e 95 ± 20 mL/min nella donna (media ± DS)[13].
La creatinina è prodotta dalla degradazione non enzimatica della creatina. Poiché la creatina è localizzata principalmente nei muscoli, U_{CR} è impiegato come indicatore della massa muscolare nei soggetti sani. I valori di U_{CR} sono comunque condizionati dal tenore proteico della dieta e dall'attendibilità della raccolta urinaria[14]. Il

problema principale associato all'impiego di U_{CR} è comunque che il 10-20% della creatinina raggiunge le urine attraverso un processo di secrezione tubulare[13,19]. Dunque, C_{CR} sovrastima la quantità filtrata di creatinina del 10-20%. Per pura casualità, questo valore è controbilanciato dalla sottostima di U_{CR} ottenuta coi comuni metodi di laboratorio. La secrezione tubulare di creatinina aumenta peraltro all'aumentare del grado di CRF, producendo una sovrastima sempre più consistente di GFR col progredire di CRF. Come deve essere utilizzata, allora, C_{CR}? Innanzitutto, avendo ben chiaro che una singola stima di GFR non fornisce alcuna informazione sull'evolutività della CRF. Soltanto il confronto di più valori può fornire questo tipo d'informazione. Ciò consente di superare (in parte) il problema dell'inattendibilità di C_{CR} nella valutazione di GFR. Confrontando misure ripetute di C_{CR} è possibile ottenere un'informazione ragionevolmente utile sulla progressione della CRF purché si rinunci all'idea di avere a disposizione un *marker* accurato di GFR[19].

C_{CR} è spesso stimata a partire da equazioni predittive basate su età, sesso, peso corporeo e P_{CR}. Quest'approccio è certamente più semplice del precedente ma, come qualsiasi approccio indiretto, comporta un maggior potenziale di errore in ragione della variabilità inter-individuale dell'accuratezza della stima. La formula più utilizzata è quella di Cockroft e Gault[19,20]:

$$C_{CR}\ (\text{mL/min}) = \frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{BW (kg)}}{[P_{CR}\ (\text{mg/dL})] \times k}$$

dove k = 72 per gli uomini e k = 85 per le donne.

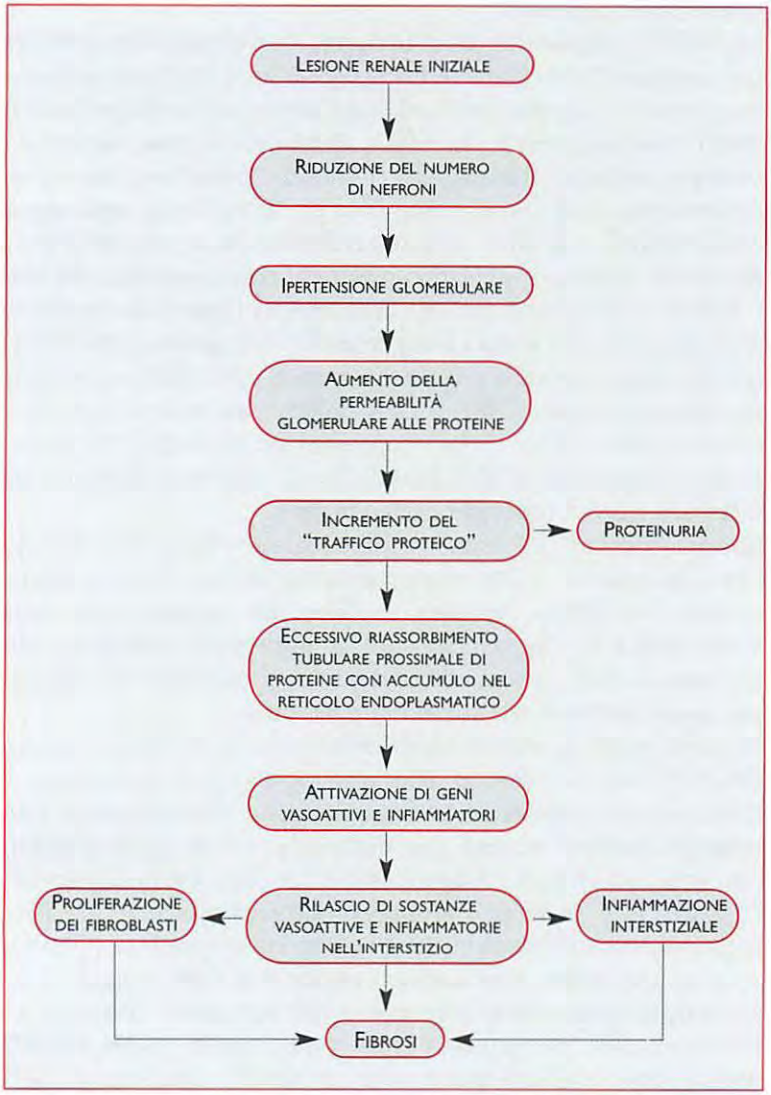
Un metodo più accurato per stimare GFR è quello di effettuare una media dei valori di C_{CR} e della *clearance* dell'urea, ma quest'approccio non è ancora molto diffuso[13,19]. I metodi radioisotopici (^{125}I-iotalamato, ^{99m}Tc-DTPA, ^{51}Cr-EDTA e altri) presentano meno limitazioni di C_{CR} nella stima di GFR, ma il loro uso è limitato a centri specialistici[13,19].

1.2.4.2 GFR e Dieta Ipoproteica

La scelta di GFR come *outcome* degli studi di efficacia della dieta ipoproteica è dipesa dal fatto che la contrazione della velocità di

filtrazione glomerulare è la principale responsabile del quadro clinico della CRF ed è comunemente utilizzata come indicatore dello stadio di malattia.
Nel 1982, Brenner *et al.* avanzarono "un'ipotesi comprensiva per spiegare il deterioramento progressivo della funzione renale osservato non solo con la malattia renale, ma anche col cosiddetto invecchiamento normale"[6]. Sulla base di una dettagliata rassegna della letteratura, essi ritennero "plausibile che i meccanismi responsabili dell'incremento acuto del flusso plasmatico renale [RBF] e di GFR [che si osservano dopo un pasto iperproteico] siano, per effetto cumulativo, responsabili anche dell'*iperfiltrazione* sostenuta che accompagna l'ipertrofia renale di animali sottoposti a dieta iperproteica"[6]. Era stato infatti ampiamente dimostrato che il tenore proteico della dieta condiziona in maniera rilevante RBF e GFR nell'animale sano e con CRF sperimentale[6]. "Comunque", concludevano gli Autori, "la risoluzione di questo e di altri aspetti dovrà provenire soltanto da ulteriore ricerca [effettuata sull'uomo]"[6].
Questa "ricerca" c'è stata – e abbondante – ma non ha fornito i risultati sperati. Infatti, nonostante numerose evidenze sperimentali colleghino l'introito proteico alla progressione della CRF[21] (Fig. 1.1), l'ipotesi che la dieta ipoproteica rallenti la contrazione di GFR non può dirsi a tutt'oggi corroborata, almeno per quanto attiene alla sua rilevanza clinica.
In particolare, lo studio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) non ha rilevato differenze significative nel declino di GFR (valutato attraverso la *clearance* dello ^{125}I-iotalamato) a 36 mesi nei pazienti trattati con dieta ipoproteica (0,58 g/kg/die) rispetto a quelli con introito "usuale" di proteine (1,3 g/kg/die) ("Studio 1")[22]. Inoltre, il gruppo di pazienti trattato con dieta fortemente ipoproteica (0,28 g/kg/die) supplementata (SVLPD) non ha presentato modificazioni rilevanti di GFR rispetto a un altro trattato con dieta ipoproteica (0,58 g/kg/die; "Studio 2").
La numerosità campionaria e la durata dello studio MDRD erano state calcolate ipotizzando un declino costante di GFR pari a 6 mL/min/anno. Nei primi quattro mesi di studio, i pazienti trattati con dieta ipoproteica presentarono un declino di GFR incostante e maggiore di quanto preventivato (non osservato

FIGURA 1.1 - RUOLO DELLE PROTEINE NELLA PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE. MODIFICATA DA RUGGENENTI E REMUZZI[21].



L'aumento della permeabilità glomerulare causa un eccessivo riassorbimento delle proteine e il loro accumulo a livello delle cellule tubulari prossimali. Ciò determina l'attivazione di geni che codificano la sintesi di agenti vasoattivi e infiammatori come endoteline, chemochine e citochine. Il rilascio di queste sostanze nell'interstizio contribuisce alla proliferazione dei fibroblasti e all'infiammazione interstiziale, esitante nella fibrosi (la proteinuria non è presente in tutte le forme di CRF ma può essere un marker precoce di danno glomerulare).

nello studio pilota che precedette l'MDRD). Quest'evenienza invalidò il calcolo della numerosità campionaria e della durata dello studio, stabiliti con l'intento di dichiarare come statisticamente significativa una differenza inter-gruppo nel declino di GFR pari al 30%[23].

Concludendo una rassegna critica dei risultati dello studio MDRD, Levey *et al.*[23] osservano: "Alcuni Autori hanno interpretato lo studio MDRD come una dimostrazione del fatto che [la riduzione del]l'introito proteico non rallenta la progressione della malattia. Noi riteniamo che questa opinione sia erronea e che derivi dall'interpretazione errata di un'evidenza *non conclusiva* come evidenza in favore dell'ipotesi nulla" (l'ipotesi nulla è l'assunzione di equivalenza di efficacia tra la dieta ipoproteica e quella usuale per lo "Studio 1" e tra la SVLPD e la dieta ipoproteica per lo "Studio 2").

Infatti, nonostante le analisi secondarie dello studio MDRD suggeriscano un effetto della dieta ipoproteica su GFR (specialmente quelle relative allo "Studio 2"), esse non possono "accettare o rifiutare *in maniera definitiva* l'ipotesi dell'efficacia della dieta [su GFR]"[23]. Ciò accade perché, a differenza delle analisi primarie, effettuate su gruppi randomizzati, quelle secondarie sono "analisi di correlazione che si basano sull'introito proteico raggiunto e non assegnato col criterio dell'*intention to treat* e possono essere condizionate da fattori confondenti non controllati e non sono in grado da sole di stabilire una relazione di causa-effetto"[23].

(Per ragioni di chiarezza, si deve osservare sin d'ora che lo studio MDRD ha considerato pazienti trattati non solo con la dieta, ma anche con farmaci antipertensivi. Il problema dell'interazione tra la dieta ipoproteica e i farmaci renoprotettivi è discusso al § 1.4.5).

In una metanalisi pubblicata nel 1998, Kasiske *et al.*[9] hanno calcolato una riduzione di GFR pari a 0,53 mL/min/anno [intervallo di confidenza al 95% (95% CI) da 0,08 a 0,98 mL/min/anno] nei pazienti trattati con dieta ipoproteica rispetto a quelli non trattati. La significatività clinica di questo riscontro è dubbia e non è comunque "in grado di spiegare l'effetto protettivo della dieta ipoproteica sulla morte renale"[4] (*v.* § 1.3).

1.2.5 INSULINO-RESISTENZA

Una resistenza dei tessuti periferici all'insulina è comune in corso di CRF e l'iperinsulinemia che ne consegue potrebbe rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare[24]. La dieta ipoproteica è in grado di migliorare l'insulino-resistenza anche se il meccanismo della sua azione è incerto[25] (la dieta ipoproteica contrasta comunque due fattori che contribuiscono all'insulino-resistenza: l'acidosi e l'iperparatiroidismo[24]).

1.3 L'EFFETTO DELLA DIETA IPOPROTEICA SULLA MORTALITÀ E IL RICORSO ALLA DIALISI E AL TRAPIANTO

"Reducing protein intake in patients with CRF reduces the occurrence of renal death by about 40% as compared with higher or unrestricted protein intake"[4]

La diffusione del concetto che *outcome* inoppugnabili sono essenziali per stabilire l'efficacia di un trattamento[1], ha spostato l'attenzione dei ricercatori e dei clinici sul ruolo della dieta ipoproteica nella prevenzione della mortalità e del trattamento sostitutivo (dialisi e trapianto) della CRF[3].
Nel 1992, Fouque *et al.*[5] pubblicarono i risultati di una metanalisi che intendeva stabilire l'effetto della dieta ipoproteica sull'occorrenza di "morte renale" nei pazienti con CRF. La morte renale era definita come la necessità di iniziare la dialisi o la morte del paziente in corso di studio. Di 46 studi disponibili in letteratura, soltanto 4 erano RCT[26-29] e Fouque *et al.* scelsero di utilizzare questi (più un RCT non pubblicato) per la loro metanalisi perché "senza la randomizzazione, l'assenza di *bias* non può essere garantita"[5].
L'*outcome* originale di questi studi non era la morte renale, ma la modificazione di GFR, valutata principalmente attraverso C_{CR}. Ciononostante, il fatto che questi studi avessero raccolto anche i dati relativi all'inizio della dialisi e alla morte dei pazienti, con-

sentì una nuova analisi avente per *outcome* la morte renale. Il risultato della metanalisi fu che i pazienti trattati con dieta ipoproteica presentavano un *odds-ratio* (OR) per morte renale di 0,54 (95% CI da 0,37 a 0,79) rispetto a quelli non trattati[5].
Nel 1994 Klahr *et al.* rendevano noti i risultati dello studio MDRD[22] (*v.* § 1.2.4.2), che vennero incorporati nella metanalisi pubblicata da Pedrini *et al.* nel 1996[10]. Essa considerò 5 RCT[22,26,28-30] e concluse che "una dieta ipoproteica riduce significativamente il rischio d'insufficienza renale [terminale] o morte [rischio relativo (RR): 0,67; 95% CI da 0,50 a 0,89]"[10].
Pedrini *et al.*[10] presentarono anche una metanalisi relativa ai pazienti diabetici, esclusi da quella di Fouque *et al.*[5] perché "l'equilibrio del diabete è molto importante nella progressione dell'insufficienza renale e non poteva essere adeguatamente valutato nei gruppi di trattamento e di controllo"[5]. La conclusione di Pedrini *et al.* fu che "in cinque studi[31-35] di [pazienti con] diabete mellito insulino-dipendente [IDDM], la dieta ipoproteica ha rallentato significativamente l'incremento dell'albuminuria o la contrazione di GFR o la riduzione della *clearance* della creatinina (RR = 0,56; 95% CI da 0,40 a 0,77)"[10].
Le metanalisi di Fouque[5] e Pedrini[10] sono state stata aggiornate nel 2001 dal *Cochrane Renal Group*[4]. La metanalisi Cochrane ha considerato 7 RCT[22,26-30,36] e l'*outcome* morte renale ha incluso anche il trapianto in corso di studio. Le caratteristiche principali degli studi considerati dalla metanalisi Cochrane sono riportate in tabella 1.1.
Il differente tenore proteico delle diete "riflette l'assenza di ipotesi sperimentali omogenee e il *background* storico di questi trattamenti"[4]. "Teoricamente, la differenza media nell'introito proteico" tra il gruppo sperimentale e quello di controllo "era approssimativamente 0,35 g/kg/die in tutti gli studi eccetto quelli di Jungers[27] e Williams[30] (0,2 g/kg/die) e quello di Klahr[22] (0,7 g/kg/die)"[4]. "Comunque, *in base alla valutazione della proteinuria*, la riduzione effettiva dell'introito proteico era inferiore a quanto atteso e prossima a 0,2 g/kg/die per Locatelli[28], 0,25 g/kg/die per Ihle[29] e Williams[30], 0,3 g/kg/die per Rosman[26] e 0,35 g/kg/die per Khlar[22,37]"[4]. Questi valori dovrebbero essere considerati *il vero trattamento terapeutico* stimato da questa rassegna"[4]. Come si

TABELLA 1.1 - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI STUDI CONSIDERATI DALLA METANALISI DEL COCHRANE RENAL GROUP[4].

Studio	Grado di CRF	Durata (mesi)	Tenore proteico della dieta (g/kg/die)		Morte renale (frequenza)		Morte renale OR (95% CI)*	NNT**
			Gruppo sperimentale	Gruppo controllo	Gruppo sperimentale	Gruppo Controllo		
Ihle[26]	P_{CR} 350-1000 µmol/L (4,0-11,3 mg/dL)***	18	0,4	> 0,75	4/34	13/38	0,29 (0,10-0,86)	11
Jungers[27]	P_{CR} 500-900 µmol/L (5,7-10,2 mg/dL)***	12	0,4 + KAA	0,6	5/10	7/9	0,32 (0,05-1,99)	4
Klahr[32]	GFR 25-55 mL/min/1,73 m² (Studio 1)	23	0,58	1,3	18/291	27/294	0,66 (0,36-1,20)	56
Locatelli[34]	P_{CR} 130-620 µmol/L (1,5-7,0 mg/dL)***	24	0,6	1,0	21/230	32/226	0,61 (0,35-1,09)	37
Malvy[36]	P_{CR} 300-900 µmol/L (3,4-10,2 mg/dL)***	18	0,3 + KAA	0,65	11/25	17/25	0,38 (0,13-1,16)	8
Rosman[29]	C_{CR} 10-30 mL/min (studi A2 e C) C_{CR} 30-60 mL/min (studi A1 e B)	18	0,4 (C) 0,6 (B)	Libera (A1) Libera (A2)	30/130	34/117	0,73 (0,42-1,30)	14
Williams[30]	P_{CR} 200-600 µmol/L (2,3-6,8 mg/dL)***	18	0,6	> 0,8	12/33	11/32	1,09 (0,40-2,99)	11
Totale	-	-	-	-	101/753	141/741	0,62 (0,46-0,83)	-

Abbreviazioni: CRF = insufficienza renale cronica; OR = odds ratio; 95% CI = intervallo di confidenza al 95%; NNT = numero di pazienti da trattare; P_{CR} = creatininemia; GFR = velocità di filtrazione glomerulare (^{125}I-iotalamato); C_{CR} = clearance della creatinina; KAA = dieta supplementata con miscela di aminoacidi, chetoacidi e idrossiacidi.

* *Odds ratio calcolato col metodo di Peto*
** *Riferito a un anno di trattamento*
*** *Ottenuto moltiplicando il valore in µmol/L per 88,4.*

può osservare in tabella 1.1, l'OR cumulativo per morte renale è 0,62 (95% CI da 0,46 a 0,83) nel gruppo trattato con dieta ipoproteica rispetto a quello di controllo. Il numero di pazienti da trattare (NNT) nel corso di un anno per prevenire una morte renale è compreso tra 4 e 56. Dunque, secondo la metanalisi Cochrane, "la riduzione dell'introito proteico nei pazienti con CRF riduce l'occorrenza di morte renale di circa il 40%"[4].

Nel 2001, il *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group* ha pubblicato una rassegna sistematica sull'effetto della dieta ipoproteica nei pazienti con nefropatia diabetica[38].

L'*outcome* considerato è stato la modificazione di GFR (valutato tramite C_{CR} o *marker* radioisotopici) in pazienti con IDDM trattati per almeno quattro mesi con dieta ipoproteica. "Idealmente, l'*outcome* avrebbe dovuto essere l'insufficienza renale [terminale] o la morte"[38]. Comunque "una rassegna della letteratura dimostrò che pochi studi fornivano tale *outcome*" e che "indicatori surrogati come GFR o C_{CR} erano usualmente tutto ciò che era disponibile"[38]. Questa rassegna sistematica non si è conclusa, a differenza di quella di Pedrini *et al.*[10], con una metanalisi, "per la difficoltà determinata dai differenti metodi di valutazione degli effetti [della dieta] e dall'assenza di dettagli importanti come le deviazioni standard"[38]. Inoltre, una metanalisi "non potrebbe far fronte al problema della brevità dei *follow-up* disponibili nei pazienti con IDDM"[38]. Sulla base di cinque studi (tra cui quattro RCT)[31,32,34,35,39], la rassegna Cochrane concludeva comunque che "una dieta ipoproteica (0,3-0,8 g/kg/die) sembra rallentare la progressione della nefropatia diabetica", ma che "sono necessari studi a lungo termine che riportino *outcome* importanti come l'insufficienza renale terminale e... che esaminino il bilancio tra l'efficacia e la *compliance*"[38]. Il problema della *compliance* è particolarmente importante nel paziente diabetico anche se dati italiani[40] vengono citati come "incoraggianti" dal gruppo Cochrane[38] perché dimostrano un aumento della *compliance* dal 30 all'80% nel corso di 36 mesi di trattamento. Sulla base dei dati disponibili, la conclusione del gruppo Cochrane è che "la difficoltà di aderenza alla restrizione proteica non deve impedirci di informare i pazienti diabetici sulle opzioni disponibili"[38].

1.4 CRITICHE ALLA DIETA IPOPROTEICA

"I may be wrong and you may be right, and by an effort, we may get nearer to the truth"[41]

L'evidenza che abbiamo presentato sinora risulta convincente per la maggioranza dei ricercatori e dei clinici[7,42], ma non per

tutti[43,44]. Poiché la critica è *il* metodo della scienza, è importante considerare attentamente queste obiezioni.

1.4.1 PRIMA CRITICA: LA MORTE RENALE NON È UN OUTCOME ADEGUATO

Introdotto da Fouque *et al.*[5] e riutilizzato da Pedrini *et al.*[10] e dal gruppo Cochrane[4], l'*outcome* morte renale comprende la mortalità e il ricorso alla dialisi[5,10] e al trapianto[4].
Questo *outcome* è stato criticato in ragione di un possibile effetto "cosmetico" della dieta ipoproteica sul BUN. Tale effetto, si è argomentato, potrebbe ritardare il trattamento renale sostitutivo in assenza di un'evidenza *incontrovertibile* di un rallentamento del danno renale[43,44].
Nella metanalisi del 1992, Fouque *et al.*[5] osservavano: "in termini pratici questa riduzione rappresenta un ritardo dell'inizio della dialisi e non dovrebbe essere considerata *necessariamente* una riduzione della progressione della malattia renale". Ciò è assolutamente corretto: soltanto avendo come *outcome* la progressione di CRF si potrebbe giungere a questa conclusione.
La domanda diventa allora: come possiamo valutare la progressione di CRF? Il metodo oggi utilizzato è la misurazione di GFR. Gli studi che hanno utilizzato GFR come *outcome* hanno fornito risultati contrastanti e *questo* criterio non consente di affermare che la dieta ipoproteica rallenti la progressione della CRF in misura clinicamente rilevante (*v.* § 1.2.4.2).
Ciò però *non* implica che si debba rinunciare a un effetto dimostrato sulla mortalità e sul ricorso alla dialisi e al trapianto. È importante non confondere un *outcome* dal significato clinico indubbio come la morte renale con uno dal significato clinico più incerto come GFR[4]. Se la posticipazione "ragionata" della terapia renale sostitutiva è di beneficio per il paziente e non ha ripercussioni sul suo stato nutrizionale, come gli studi disponibili fanno ritenere[7,42], essa potrebbe essere accettata anche in assenza di una dimostrazione *inequivocabile* di un rallentamento della progressione del danno renale.
Il gruppo Cochrane conclude la sua rassegna sistematica scriven-

do: "Un'introito ridotto di proteine dovrebbe essere proposto a tutti i pazienti con CRF"[4]. Quest'affermazione non dovrebbe essere sottoscritta con la convinzione dell'*Ipse dixit*. Nell'era dell'EBM questa presa di posizione è la più autorevole che si possa immaginare, ma dovrebbe essere accettata soltanto se si è convinti che l'*outcome* che la sottende è di reale interesse per i nostri pazienti (vorremmo ricordare ancora una volta che l'EBM *correttamente intesa* non si basa solo sulla "ricerca", ma anche sull'"esperienza clinica" e i "valori del paziente.")[1].
Un'altra critica mossa all'*outcome* morte renale è che esso non è metodologicamente corretto in quanto ottenuto a posteriori da studi con *outcome* differente. Quest'osservazione, corretta in linea di principio, ignora peraltro l'obiettiva difficoltà di effettuare studi di numerosità assai elevata per testare un'ipotesi che potrebbe essere testata su dati già disponibili. Pedrini *et al.*[10] hanno calcolato che dovrebbero essere arruolati almeno 1000 pazienti con CRF per poter dichiarare come statisticamente significativa una differenza di morte renale del 30% tra il gruppo trattato con dieta ipoproteica e quello di controllo. L'impossibilità (principalmente economica) di ripetere studi di queste dimensioni ha portato allo sviluppo esponenziale di quella branca della Statistica nota come *multiple hypothesis testing*, con molti esempi di applicazione in ambito nutrizionale[45]. Inoltre, c'è una domanda metodologica che molti sembrano non porsi: al di là dell'accuratezza della stima di GFR[19] e del suo incerto significato clinico (*v.* § 1.2.4.2), è più precisa la misurazione di eventi "tutto o nulla" come la morte, la dialisi e il trapianto, o quella di eventi "continui" come GFR?[46].

1.4.2 Seconda Critica: la Dieta Ipoproteica Induce Malnutrizione

Alcuni Autori ritengono che la dieta ipoproteica debba essere evitata per la presenza di importanti effetti collaterali sullo stato di nutrizione[43]. Quest'affermazione è certamente esagerata[7]. Come si discuterà in dettaglio ai §§ 1.5.1 e 2.2, il fabbisogno nutrizionale del paziente con CRF è noto e, soprattutto, il *fol-*

low-up dello studio MDRD dimostra chiaramente la stabilità dello stato nutrizionale nel lungo termine *quando il paziente è seguito da un operatore esperto*[22,37].

1.4.3 TERZA CRITICA: LA DIETA IPOPROTEICA È COSTOSA

Quando la dieta ipoproteica comporta la prescrizione di prodotti appositi, non vi è dubbio che essa sia più costosa della dieta usuale. Nel nostro Paese, i prodotti aproteici sono a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in alcune Regioni, ma non in altre. In queste ultime, la disponibilità economica del paziente diventa fondamentale ai fini del trattamento. Anche se questa non è la sede adatta per discutere dell'utilità di estendere l'esenzione dei prodotti aproteici a tutto il Paese, non ci pare fuori luogo osservare che, oltre a un'attenta valutazione dei costi, ciò non può prescindere da un'analisi del valore che *il paziente, noi e la società* associamo alla procrastinazione della terapia renale sostitutiva. E per quanto riguarda quest'ultima, appare difficile accettare l'affermazione che la dialisi precoce del paziente con CRF è una soluzione più economica della dieta ipoproteica. Infatti, l'esame dei dati disponibili negli USA suggerisce l'esatto opposto[7]. Né sembra essere un argomento dirimente a favore della dialisi precoce l'affermazione che "la malnutrizione nel momento in cui s'inizia la dialisi cronica è un forte predittore della successiva morbilità e mortalità"[44]. Infatti, la dieta ipoproteica non induce modificazioni così drammatiche dello stato di nutrizione e "la dialisi si associa a ipoalbuminemia (un predittore di mortalità) nel 25-50% dei pazienti, come ad altre evidenze di malnutrizione proteico-energetica... e comporta una mortalità annuale attorno al 24%" (negli USA)[7].

1.4.4 QUARTA CRITICA: LA *COMPLIANCE* ALLA DIETA IPOPROTEICA È SCARSA

Un'altra critica mossa alla dieta ipoproteica è che la maggioranza dei pazienti non rispetta l'introito proteico consigliato (*v.* §

1.3). La risposta più ragionevole a quest'obiezione è che "sebbene la *compliance* sia imperfetta, essa consente una riduzione sostanziale dell'introito proteico"[7]. Ma più di tutto riteniamo che debba fare riflettere la presenza di un'elevata *compliance* al regime ipoproteico tradizionalmente più difficile da accettare – la SVLPD (*v.* § 1.6.3) – da parte di pazienti fortemente motivati sostenuti da *team* altrettanto motivati[47].

1.4.5 QUINTA CRITICA: I FARMACI SONO MEGLIO DELLA DIETA

Una delle critiche mosse più frequentemente alla dieta ipoproteica è che la prescrizione contemporanea di un farmaco antipertensivo – specialmente un ACE-inibitore – potrebbe farle attribuire dei meriti che non le spettano. Lo studio MDRD (i cui pazienti sono stati trattati anche con farmaci antipertensivi) ha peraltro concluso che "...l'evidenza supporta la possibilità che il beneficio [della dieta] sia *additivo* a quello di uno stretto controllo pressorio ottenuto impiegando ACE-inibitori e calcio-antagonisti"[23]. Il *Cochrane Renal Group* osserva d'altra parte che "fattori non dietetici si sono dimostrati efficaci nel rallentare la progressione verso l'insufficienza renale terminale. Essi includono gli ACE-inibitori, il controllo della pressione arteriosa e un monitoraggio ottimale della glicemia nel diabete. Anche se è più difficile modificare le abitudini alimentari che assumere una terapia antipertensiva, una riduzione dell'introito proteico dovrebbe essere proposta ai pazienti *in aggiunta* a ogni trattamento renoprotettivo attuale e futuro"[4]. [Si potrebbe (dovrebbe?) obiettare alla scelta dell'aggettivo "futuro", ma la miglior evidenza disponibile al presente suggerisce che *entrambi* i trattamenti vadano impiegati e che "studi futuri dovranno testare (in maniera più dettagliata) l'ipotesi d'interazione tra la dieta ipoproteica, gli ACE-inibitori, gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II o altri farmaci antiproteinurici"][4]. Un analogo *desideratum* è espresso dalla *Dialysis Outcome Quality Initiative* (DOQI) dell'*American Kidney Foundation*[12].

1.5 FABBISOGNO PROTEICO E CRF

"For at least three decades, virtually every review on nutrition in advanced CRF underscored... [that] CRF engenders protein-energy malnutrition... [and] many investigators... suggested that uremia is a catabolic state... [However], there are few data to support the view that uremia is inherently catabolic"[49]

Il fatto che gli RCT disponibili abbiano utilizzato differenti regimi ipoproteici in differenti stadi di CRF non consente alle metanalisi di rispondere con sicurezza alla domanda "Qual è il regime proteico ottimale?" In base all'introito proteico effettivo, la metanalisi Cochrane[4] colloca l'effetto terapeutico a livelli ≤ 0,8 g/kg/die (*v.* § 1.3). La scelta del tenore ipoproteico della dieta non può prescindere peraltro dalla considerazione del fabbisogno proteico del paziente con CRF.

1.5.1 IL FABBISOGNO PROTEICO DEL PAZIENTE CON CRF

Sin dal suo primo impiego nei pazienti con CRF, la dieta ipoproteica ha generato dubbi e preoccupazione relativamente ai suoi effetti sullo stato nutrizionale[2]. Il fabbisogno proteico del paziente con CRF è stato a lungo controverso e la sua prima stima accurata è stata fornita soltanto nel 1973.
In quell'anno, Kopple e Coburn pubblicarono i risultati di uno studio che intendeva "confrontare una dieta da 20 g/die (0,3 g/kg/die) di proteine con una da 40 g/die (0,6 g/kg/die) in pazienti uremici sottoposti a uno studio metabolico controllato"[48]. Anche se questo non era il primo studio metabolico effettuato nei pazienti con CRF[2], il rigore metodologico e la dettagliatissima critica della letteratura che lo caratterizzano, rappresentarono una svolta nell'approccio ai problemi nutrizionali del paziente con CRF. L'impiego di diete contenenti 20 g/die di proteine era divenuto popolare in base all'evidenza di un effetto sintomatico nei confronti dell'uremia ed era ritenuto "sicuro" sulla base dei risultati

ottenuti da alcuni studi del bilancio dell'azoto[2,48]. Ciononostante, soltanto due di questi studi "avevano corretto il bilancio dell'azoto per le perdite non misurate di azoto", gli stessi, "che avevano indipendentemente concluso che il fabbisogno proteico era prossimo a 40 g/die"[48]. Lo studio di Kopple e Coburn dimostrò che "la severità, la frequenza e il grado di miglioramento dei sintomi uremici erano gli stessi durante l'assunzione dell'una o dell'altra dieta" e che vi era "un vantaggio significativo associato all'impiego della dieta da 40 g/die rispetto a quella da 20 g/die" perché "il bilancio dell'azoto era più frequentemente positivo nei pazienti trattati con la dieta da 40 g/die"[48].
Gli studi successivi hanno confermato la sostanziale attendibilità della stima di Kopple e Coburn del fabbisogno proteico del paziente con CRF[49]. Particolarmente importante è l'evidenza offerta dallo studio MDRD di una sostanziale stabilità dello stato nutrizionale dei pazienti trattati con dieta ipoproteica durante un *follow-up* medio di 2,2 anni[37].
Il fabbisogno proteico medio dell'adulto con CRF non sembra dunque differire da quello dell'adulto sano, stimato pari a 0,6 g/kg/die. Ciò è in netto contrasto con la diffusa credenza che la CRF sia una malattia *intrinsecamente* ipercatabolica[49]. Occorre peraltro ricordare che il livello di assunzione raccomandato (RDA/LARN) di proteine nell'adulto sano è 0,75 g/kg/die[50,51]. Questo valore è ottenuto sommando il fabbisogno proteico medio (0,6 g/kg/die) al doppio della sua deviazione standard (0,075 g/kg/die) e corrisponde all'assunzione proteica che dovrebbe soddisfare il fabbisogno del 97,5% della popolazione adulta. Se il fabbisogno proteico medio del paziente con CRF non differisce da quello dell'adulto sano, una quota di proteine pari a 0,6 g/kg/die dovrebbe soddisfare il fabbisogno del 50% dei pazienti nefropatici. Se pure la variabilità del fabbisogno fosse simile a quella dell'adulto sano, una dieta da 0,75 g/kg/die dovrebbe soddisfare le esigenze del 97,5% della popolazione dei pazienti con CRF. Questo modo di ragionare non è però supportato da dati inoppugnabili: gli stessi dati disponibili per il soggetto sano sono oggetto di controversia e continua revisione[51].
Come ci si deve comportare, allora? L'unica risposta ragionevole è che il tenore proteico della dieta di un paziente con CRF

dovrebbe rappresentare un compromesso tra la quantità minima di proteine in grado di garantire l'effetto terapeutico (*v.* § 1.3) e quella capace di mantenere lo stato nutrizionale del paziente. Ciò implica un attento *follow-up* del paziente con CRF da parte di un operatore esperto.

1.5.2 IL BILANCIO DELL'AZOTO

Come si è accennato, la metodica comunemente utilizzata per la determinazione del fabbisogno proteico è il bilancio dell'azoto[52]. Per tale ragione e per il fatto che questa tecnica presenta alcune applicazioni peculiari nel paziente con CRF, essa merita di essere brevemente discussa.
Il principio su cui si fonda la metodica del bilancio dell'azoto è che l'azoto corporeo (TBN) è localizzato in prevalenza nelle proteine. Poiché 1 g di proteine contiene mediamente il 16% di azoto, 1 g di azoto corrisponde a 6,25 g di proteine[14]. Allo stesso modo, i 12 kg di massa proteica (PM) dell'uomo di riferimento vengono calcolati dai 1920 g di TBN misurato con la tecnica dell'attivazione neutronica[53] (*v.* § 2.2.1.2).
Il bilancio dell'azoto (ΔN) rappresenta la differenza tra l'introito (N_i) e l'eliminazione di azoto (N_o):

$$\Delta N = N_i - N_o$$

ΔN è all'equilibrio quando $N_o = N_i$, positivo quando $N_o < N_i$ e negativo quando $N_o > N_i$. ΔN è caratteristicamente positivo durante l'accrescimento, la gravidanza e la convalescenza. I fattori che comportano più comunemente la negativizzazione di ΔN sono[14,54]: 1) un apporto proteico insufficiente; 2) uno sbilanciamento nell'introito degli aminoacidi essenziali (EAA) e non essenziali (NEEA); 3) un apporto energetico insufficiente; 4) la presenza di malattie con effetti catabolici.
N_i viene calcolato dividendo la quantità di proteine (PRO) introdotte con la dieta per 6,25:

$$N_i = \frac{PRO}{6,25}$$

(Vale la pena di osservare che il contenuto di proteine riportato dalle tavole bromatologiche è usualmente ottenuto col metodo inverso, ovvero moltiplicando il tenore di azoto dell'alimento per 6,25).
All'incirca il 90% dell'azoto è eliminato attraverso le urine (UN_o) e la restante quota attraverso le feci (FN_o) e la cute e i suoi annessi (SN_o):

$$N_o = UN_o + FN_o + SN_o$$

UN_o assomma sia l'azoto ureico (UUN_o) che quello non ureico (UNN_o):

$$UN_o = UUN_o + UNN_o$$

UUN_o è il principale composto azotato delle urine (90% circa) e la sua concentrazione dipende dal tenore proteico della dieta.
UNN_o assomma principalmente l'azoto della creatinina, dell'ammonio e dell'acido urico e la sua concentrazione è meno sensibile al tenore proteico della dieta.
Le precedenti relazioni consentono di esprimere N_o come:

$$N_o = (UUN_o + UNN_o + FN_o + SN_o)$$

e ΔN come:

$$\Delta N = N_i - (UUN_o + UNN_o + FN_o + SN_o)$$

FN_o e SN_o sono difficili da valutare nella pratica clinica cosicché è invalsa la pratica di sostituire i loro valori con una costante[14]. Quest'approssimazione è valida soltanto in assenza di condizioni che comportino un aumento dell'escrezione non urinaria di azoto.
Inoltre, poiché la misurazione dell'azoto urinario totale non è possibile nella routine clinica e la concentrazione di UNN_o è meno variabile di quella di UUN_o, è stato suggerito di assumere un valore fisso anche per UNN_o e di calcolare il bilancio dell'azoto dalla formula[14]:

$$\Delta N = N_i - UUN_o$$

1.5.3 APPLICAZIONI PARTICOLARI DEL BILANCIO DELL'AZOTO AL PAZIENTE CON CRF

Maroni *et al.* hanno utilizzato quest'equazione per elaborare un metodo di valutazione della *compliance* dietetica basato sull'escrezione urinaria di azoto ureico (UNA)[55]. Avendo dimostrato che UNN_o non differiva in maniera rilevante tra soggetti normali e nefropatici trattati con dieta ipoproteica, emodialisi o dialisi peritoneale, essi hanno prodotto un'equazione rappresentativa della relazione osservata tra UNN_o e BW in tutti i soggetti studiati:

$$UNN_o \text{ (g/die)} = 0{,}031 \times BW \text{ (kg)}$$

Secondo quest'equazione, a ogni kg di BW corrisponde un'escrezione giornaliera di UNN_o pari 0,031 g/die.
Possiamo pertanto scrivere:

$$\Delta N \text{ (g/die)} = N_i \text{ (g/die)} - UUN_o \text{ (g/die)} - [0{,}031 \times BW \text{ (kg)}]$$

L'equazione di Maroni *et al.* è molto utile, ma deve essere utilizzata tenendo conto delle sue limitazioni. In particolare, essa può fornire risultati discordanti con i metodi tradizionali di valutazione dell'introito proteico. Per esempio, in una recente analisi dello stato nutrizionale dei pazienti arruolati nello studio MDRD, Kopple *et al.* hanno osservato che "i due metodi [impiegati] di valutazione dell'introito proteico, UNA e il diario dei 3 giorni [3DD], erano poco correlati tra loro"[56]. Nonostante questi metodi fossero stati applicati a due settimane di distanza, è probabile che altri fattori spieghino la discordanza osservata. In particolare, entrambi i metodi hanno le proprie fonti d'errore e l'impossibilità di conoscere il valore "reale" dell'introito proteico non consente di stabilire la loro accuratezza relativa. Poiché i metodi tradizionali di valutazione dell'introito alimentare sono *indispensabili* per il supporto nutrizionale del paziente con CRF[11] (*v.* § 2.2.1), la soluzione più ragionevole è quella di utilizzare entrambe le metodiche. Come esempio di applicazione del metodo di Maroni *et al.*, si consideri il caso di un uomo di 35 anni e con BW di 70,0 kg al quale è stata prescritta una dieta da 0,6 g/kg/die di proteine. Il valore di UUN_o misurato dopo un mese di trattamento è 4,7

g/die. In condizioni di equilibrio (che *non* vanno assunte, ma accertate), deve valere la relazione:

$$N_i \text{ (g/die)} - UUN_o \text{ (g/die)} - [0{,}031 \times BW \text{ (kg)}] = 0$$

Spostando i termini UUN_o e (0,031 × BW) a destra dell'equazione si ottiene:

$$N_i \text{ (g/die)} = UUN_o \text{ (g/die)} + [0{,}031 \times BW \text{ (kg)}]$$

Sostituendo i valori misurati di UUN_o e BW, si ottiene:

$$N_i \text{ (g/die)} = 4{,}7 + (0{,}031 \times 70{,}0) = 4{,}7 + 2{,}2 = 6{,}9$$

Moltiplicando il valore di N_i per 6,25 si ottiene l'introito proteico corrispondente a questa condizione di equilibrio:

$$PRO \text{ (g/die)} = 6{,}9 \times 6{,}25 = 43$$

che corrisponde da vicino a quello prescritto (0,6 × 70 = 42 g/die). Questa stima è inoltre in accordo con quella ottenuta da un diario dei 7 giorni (7DD) somministrato al paziente: 41 g/die. Entrambi i metodi, UNA e 7DD, fanno dunque ritenere che il paziente stia seguendo la dieta prescritta.

1.6 DIETA IPOPROTEICA: LE OPZIONI

"The diet should fit the patient, not the diagnosis"[2]

Come si è detto al § 1.5, metanalisi di RCT che hanno utilizzato differenti protocolli dietetici in differenti stadi di malattia non possono fornire indicazioni sul tenore proteico ottimale della dieta. La scelta di tale valore dovrebbe tenere conto (almeno) dei seguenti fatti: 1) "l'effetto della dieta ipoproteica potrebbe essere più pronunciato con una maggiore *compliance*"[4] al regime prescritto; 2) studi longitudinali hanno dimostrato che un introito di proteine pari 0,6 g/kg/peso ideale (IBW)/die è sicuro se il paziente è seguito da personale esperto[37]; 3) recenti studi retrospettivi suggeriscono la sostanziale sicurezza della SVLPD

purché seguita da pazienti motivati supportati da *team* altrettanto motivati[47,57].
Con queste premesse, possiamo ora considerare le opzioni dietetiche disponibili per il paziente con CRF.

1.6.1 LA DIETA IPOPROTEICA "CLASSICA"

La dieta ipoproteica classica (LPD) prevede un apporto proteico compreso tra 0,6 e 0,8 g PRO/kg IBW/die.

1.6.1.1 Proteine

Le indicazioni delle principali Società di Nefrologia e Dietetica relativamente al tenore proteico della LPD sono riportate in tabella 1.2. È opportuno che il calcolo del tenore proteico tenga conto del fatto che la PM è tipicamente maggiore nel soggetto obeso rispetto a quello normopeso[53,58] (*v.* § 2.2.1.2). Il suggerimento dell'American Dietetic Association (ADA) è di considerare *operativamente* obeso un paziente con BW superiore al 125% di IBW e correggere il valore di IBW come segue:

$$IBW_c = [(BW - IBW) \times 0{,}25] + IBW$$

TABELLA 1.2 - TENORE PROTEICO DELLA DIETA IPOPROTEICA "CLASSICA" (LPD) SECONDO LE INDICAZIONI DELLE PRINCIPALI SOCIETÀ DI NEFROLOGIA E DIETETICA.

	Proteine (g/kg IBW/die)
SIN[60]	0,7 (75% HBV)
EDTNA/ERCA[61]	0,6-1
ADA[11,59]	0,8 se 55 > GFR > 25 mL/min* 0,6 se GFR < 25 mL/min* (60-70% HBV)
DOQI[12]	0,6-0,75 se GFR < 25 mL/min (50% HBV)

Abbreviazioni: IBW = peso corporeo ideale; HBV = quota proteica ad alto valore biologico; GFR = velocità di filtrazione glomerulare; BW = peso corporeo; SIN = Società Italiana di Nefrologia; EDTNA/ERCA = European Dialysis and Transplantation Nurse Association/European Renal Care Association; DOQI = Dialysis Outcome Quality Initiative; ADA = American Dietetic Association.

** Se BW > 125% IBW calcolare il valore corretto di IBW come [(BW – IBW) × 0,25] + IBW*

In pratica, un quarto della differenza tra BW e IBW viene "aggiunta" a IBW per limitare la possibilità di una contrazione della PM. Il valore corretto di IBW (IBW_c) è quello da utilizzare per il calcolo del tenore proteico della dieta.
Come esempio di applicazione del metodo, si consideri il caso di un signore obeso di 45 anni al quale si voglia prescrivere una dieta da 0,6 g/kg IBW/die di proteine. BW è 100,2 kg, ovvero il 126% di IBW (79,7 kg, 50° percentile NCHS/WHO) e il valore corrispondente di body mass index (BMI), calcolato da una statura (BH) di 1,79 m è 31,2 kg/m^2. Se utilizzassimo il valore di IBW per calcolare l'introito proteico avremmo:

$$\text{PRO da IBW} = 0{,}6 \times 79{,}7 = 48 \text{ g/die}$$

Correggendo IBW per il valore di BW otteniamo:

$$IBW_c = [(100{,}2 - 79{,}7) \times 0{,}25] + 79{,}7 = 5{,}1 + 79{,}7 = 84{,}8 \text{ kg}$$

Da cui si calcola:

$$\text{PRO da } IBW_c = 0{,}6 \times 84{,}8 = 51 \text{ g/die}$$

Secondo il DOQI[12], il 50% delle proteine dovrebbe essere ad alto valore biologico (HBV). Tale quota è fissata al 60-70% dall'ADA[11,59] e al 75% dalla Società Italiana di Nefrologia (SIN)[60]. Una quota elevata di proteine HBV è essenziale per assicurare il fabbisogno di EAA (la variabilità dei valori consigliati dipende dall'indisponibilità di confronti diretti dell'effetto delle differenti quote proteiche HBV).

1.6.1.2 Energia e Altri Macronutrienti

Oltre a essere un determinante fondamentale dello stato di salute, l'apporto di energia condiziona il bilancio dell'azoto (*v.* §§ 1.5.2 e 2.2). Pertanto, esso deve essere considerato con molta attenzione. Le indicazioni delle principali Società di Nefrologia e Dietetica relativamente al tenore energetico della LPD sono riportate in tabella 1.3.
È opportuno che il calcolo del tenore energetico tenga conto del fatto che la massa magra (FFM) – e quindi il dispendio energetico basale (BEE) – è tipicamente maggiore nel soggetto obeso rispetto a quello normopeso[53,58]. La quota energetica del sogget-

TABELLA 1.3 - TENORE ENERGETICO DELLA DIETA IPOPROTEICA "CLASSICA" (LPD) SECONDO LE INDICAZIONI DELLE PRINCIPALI SOCIETÀ DI NEFROLOGIA E DIETETICA.

	Energia (kcal/kg IBW/die)
SIN[60]	> 35
EDTNA/ERCA[61]	35
ADA[11,59]	Normopeso: 35 Sovrappeso: 20-30* Sottopeso o catabolismo: 45
DOQI[12]	35

Abbreviazioni: IBW = peso corporeo ideale; SIN = Società Italiana di Nefrologia; EDTNA/ERCA = European Dialysis and Transplantation Nurse Association/European Renal Care Association; DOQI = Dialysis Outcome Quality Initiative; ADA = American Dietetic Association.

** Se BW > 125% IBW calcolare il valore corretto di IBW come [(BW – IBW) × 0,25] + IBW*

to obeso dovrebbe pertanto essere calcolata a partire da IBW_c (*v.* § 1.6.1.1). Vi è un consenso generale sul fatto che l'introito energetico di un paziente normopeso con CRF debba essere all'incirca 35 kcal/kg IBW/die. L'adeguatezza di questo livello di energia non deve però essere assunta a priori: soltanto misurazioni ripetute della composizione corporea del paziente potranno fornire questo giudizio (*v.* §§ 2.2 e 2.2.1.4). Nel soggetto sovrappeso, l'ADA[11,59] consiglia di utilizzare regimi ipocalorici (20-30 kcal/kg IBW/die) per promuovere il calo ponderale; nel soggetto sottopeso o con segni d'ipercatabolismo, dovrebbero essere utilizzati regimi ipercalorici (45 kcal/kg IBW/die)[11,59].
La riduzione del tenore proteico della dieta comporta un aumento dell'energia da lipidi e glucidi. La SIN[60] consiglia una quota di lipidi pari al 30% e l'ADA[59] una quota compresa tra il 30 e il 40%.

1.6.1.3 Fosforo e Calcio

La riduzione dell'introito proteico comporta necessariamente una riduzione dell'introduzione di fosforo (*v.* § 1.2.3). È utile comunque avere dei valori di riferimento per l'introito di fosforo: da 600 a 1000 mg/die secondo l'*European Dialysis and*

Transplantation Nurse Association/European Renal Care Association (EDTNA/ERCA)[61] e da 8 a 12 mg/kg BW/die secondo l'ADA[59].

1.6.1.4 Potassio e Sodio

La SIN[60] consiglia di limitare l'introduzione di potassio per valori di GFR < 10 mL/min; l'EDTNA/ERCA[61] consiglia un'assunzione di 2000-2500 mg/die di potassio, da ridurre in presenza di iperkaliemia o di un volume urinario < 1 L/die; l'ADA[59] suggerisce di controllare l'introduzione di potassio in presenza di iperkaliemia o di un volume urinario < 1 L/die.
La SIN[60] consiglia di limitare l'assunzione di cloruro di sodio a 100 mEq/die; l'EDTNA/ERCA[61] consiglia un'assunzione di sodio tra 1800 e 2500 mg/die; il valore corrispondente suggerito dall'ADA[59] è 1000-3000 mg/die; l'assunzione di sodio dovrebbe essere aumentata in presenza di nefropatia sodio-disperdente[59-61].

1.6.1.5 Liquidi

Se non sono presenti edemi o scompenso cardiaco, l'assunzione di liquidi è libera[59-61].

1.6.2 La Dieta Vegetariana con Proteine Complementari

La dieta vegetariana con proteine complementari prevede un apporto proteico di 0,7 g/kg IBW/die esclusivamente da prodotti vegetali[60]. Questa dieta è stata proposta per migliorare la *compliance* dei pazienti che non gradiscono l'impiego di prodotti aproteici e non hanno difficoltà ad adottare un modello alimentare vegetariano. L'apporto calorico consigliato (35 kcal/kg IBW/die) è garantito dall'utilizzo di pane, pasta, riso, legumi e lipidi di origine vegetale. La qualità proteica di questa dieta sembra essere assicurata dalla combinazione di cereali e legumi (il condizionale è d'obbligo perché non sono stati effettuati studi metabolici). Come in tutti i regimi vegetariani, è indispensabile l'assunzione supplementare di vitamina B_{12}. La SIN[60] consiglia di prestare attenzione all'impiego contemporaneo di ACE-inibitori perché l'abbondante quan-

tità di vegetali potrebbe facilitare la comparsa d'iperkaliemia. La SIN sottolinea altresì che "non esistono al momento *trials* clinici controllati... riguardanti l'effetto della dieta vegetariana con proteine complementari sulla progressione del danno renale"[60].

1.6.3 LA DIETA FORTEMENTE IPOPROTEICA SUPPLEMENTATA

La SVLPD comporta la riduzione delle proteine alimentari a 0,28 g/kg IBW/die e l'impiego di una miscela di aminoacidi, chetoacidi e idrossiacidi[47]. La SVLPD proposta dalla SIN[60] prevede l'impiego di proteine esclusivamente vegetali in ragione di 0,3 g/kg IBW/die.
La miscela consigliata è composta da cinque aminoacidi essenziali (lisina, treonina, triptofano, istidina e tirosina), dai sali di calcio di quattro chetoacidi (chetoisoleucina, chetoleucina, chetovalina e chetofenilalanina) e dal sale di calcio di un idrossianalogo (idrossimetionina)[60]. I chetoacidi e gli idrossiacidi differiscono dagli aminoacidi perché posseggono rispettivamente un ossigeno e un gruppo idrossile al posto del gruppo aminico. I chetoacidi e gli idrossiacidi vengono convertiti (in parte) negli aminoacidi corrispondenti attraverso una reazione di transaminazione. Poiché l'azoto necessario per la sintesi del gruppo aminico viene attinto dal *pool* corporeo e non dall'alimentazione, l'uso dei chetoacidi e degli idrossiacidi riduce il carico dietetico di azoto. Una compressa dei prodotti disponibili in commercio nel nostro Paese (Alfa-Kappa, Farma Biagini; Ketosteril, Fresenius) apporta 600 mg di questa miscela. La posologia suggerita dalla SIN è di 400-700 mg/kg BW/die[60].
La SIN suggerisce d'impiegare la SVLPD per valori di GFR < 15 mL/min e con pazienti fortemente motivati a posticipare il più possibile la terapia dialitica[60]. La SVLPD consente un ottimo controllo dell'acidosi metabolica, dell'iperparatiroidismo e delle alterazioni lipidiche. La SIN osserva peraltro che "mancano... dati scientifici sul rapporto tra il rischio di comorbidità connesso alla malnutrizione perché [l'] uso [della dieta fortemente ipoproteica] possa essere consigliato su larga scala"[60].

I risultati ottenuti da recenti studi retrospettivi sono comunque incoraggianti.
Aparicio *et al.*[47] hanno "valutato l'influenza della SVLPD sull'*outcome* clinico e lo stato nutrizionale di 239 pazienti con CRF avanzata [GFR < 25 mL/min] durante il periodo della predialisi e la loro evoluzione dopo l'inizio della dialisi e il trapianto". Pur trattandosi di uno studio retrospettivo effettuato su un campione selezionato di pazienti, esso ha fornito risultati molto interessanti. Durante il periodo della predialisi, infatti, "i parametri nutrizionali sono rimasti stabili... confermando che questa dieta ha pochi o nulli effetti collaterali sullo stato nutrizionale dei pazienti *quando essi sono accuratamente seguiti*"[47]. Per quanto attiene all'"inizio della dialisi a un livello di funzione renale inferiore a quanto consigliato [5,8 ± 1,5 mL/min, media ± DS], esso non sembra aver avuto un'influenza negativa sulla sopravvivenza dei pazienti in dialisi"[47].
Risultati analoghi sono stati ottenuti da Walser e Hill[57] che, ancora sulla base di uno studio retrospettivo, hanno concluso che "pazienti ben motivati con GFR < 10 mL/min (< 15 mL/min nei pazienti diabetici) sono stati adeguatamente trattati per una mediana di un anno senza dialisi"[57].

2. APPLICAZIONI

2.1 L'APPROCCIO AL PAZIENTE CON CRF

"L'approccio esclusivamente strumentale con l'ammalato trova importanza unicamente nella verifica di parametri biologici... ma l'uomo "intero" ammalato può chiedere aiuto, e riceverlo in cambio, solo da un altro uomo, con o senza la mediazione di presidi tecnici"[62]

Nel capitolo precedente abbiamo messo in evidenza come la dieta ipoproteica sia in grado di contrastare alcune manifestazioni fisiopatologiche della CRF e ridurre la mortalità e il ricorso alla terapia renale sostitutiva. Abbiamo pertanto discusso di *malattie* e *terapie*.

Nella pratica clinica s'incontrano *ammalati*, non malattie, e si forniscono *cure*, non terapie. Ciò vale tanto per il medico quanto per il dietista e gli altri operatori sanitari. Conoscere la CRF è una condizione necessaria per trattare un paziente che ne è affetto, ma non è sufficiente. Non c'è paziente (con o senza CRF) uguale a un altro – come più in generale non c'è essere umano uguale a un altro. Se "la Medicina è un'arte fondata sulla scienza"[62], l'arte comincia proprio col riconoscimento di questa banale verità. Essere disposti a prendersi cura del paziente (e, in secondo luogo, avere gli strumenti culturali per farlo) è il segreto della nostra "arte"[63].

Questo capitolo offre alcuni suggerimenti per un'impostazione fruttuosa del rapporto dietista-paziente nel caso specifico del paziente con CRF. Esso si fonda sull'assunto che ogni persona (compreso il "terapeuta" istituzionalmente inteso) è un essere bio-psico-sociale[63].

2.1.1 IL SUPPORTO PSICO-SOCIALE

L'uomo è un "essere bio-psico-sociale" e l'esperienza personale ci insegna quanto sia importante il benessere psico-sociale ai fini della salute[63]. Ciò è messo ben in risalto dalla definizione di stato di salute proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)[64] (che sia utile separare le tre componenti non implica affatto che l'uomo sia "tripartito" giacché, in condizioni normali, esse costituiscono un'unità armoniosa).
Poiché il supporto psico-sociale è essenziale per la promozione e il mantenimento di un atteggiamento "terapeutico" da parte del paziente, il dietista dovrebbe contribuire a realizzarlo con *tutti* i membri della "squadra" che si prende cura del paziente con CRF (nefrologo, medico di medicina generale, infermiere ecc.)[65].
Sono state fornite eccellenti descrizioni di come il dietista possa realizzare il supporto del paziente[66]. Il nostro scopo in questa sede è unicamente quello di evidenziare alcuni aspetti del rapporto dietista-paziente che possono essere utilizzati con profitto per stringere e mantenere un'"alleanza terapeutica" col paziente affetto da CRF, specialmente per quanto attiene al trattamento dietetico.
La prima domanda che ci sentiamo rivolgere dal paziente con CRF è molto spesso: "Guarirò?". Questa domanda ha sempre l'effetto di una doccia fredda sull'operatore sanitario, che sa che "dalla CRF non si guarisce". Però, "la CRF può essere rallentata" e questo è l'obiettivo per il quale noi ci alleiamo col paziente e il messaggio che dovremmo comunicargli.
Per raggiungere quest'obiettivo, dovremmo spiegare al paziente come la dieta possa influire sulla progressione della sua malattia. Il linguaggio varierà in funzione del livello culturale del paziente e a volte si dovrà rinunciare a una spiegazione "ragionevolmente" rigorosa delle cose. Ma ciò non toglie che *capire* è essenziale per partecipare. Poiché il protagonista è il paziente, esso deve essere messo in grado di partecipare il più possibile alle decisioni che lo riguardano[67].
L'intervista dietetica (DH; *v.* § 2.2.1.1) è uno strumento di fondamentale importanza per il dietista non solo per l'informazio-

ne nutrizionale che egli ne sa ottenere, ma anche perché il colloquio fonda il rapporto dietista-paziente e offre importanti spunti educativi (con ciò non intendiamo negare l'importanza del linguaggio non verbale, che deve essere anzi riconosciuta e utilizzata in maniera adeguata[66]).
Molto spesso, il paziente si presenta alla nostra attenzione con idee molto personali sulla dieta da seguire, più o meno influenzate dall'opinione di altri operatori sanitari, familiari o conoscenti. In queste circostanze, non si dovrebbe interrompere il racconto del paziente a ogni piè sospinto, pena la compromissione *ab initio* del rapporto dietista-paziente. Si dovrebbe invece spiegare al paziente perché quella sua idea non è "del tutto corretta" e arrivare gradualmente a chiarire quelli che dovrebbero essere i principi guida della sua alimentazione.
Investigare le abitudini alimentari del paziente e fornire un protocollo dietetico teoricamente idoneo a raggiungere l'obiettivo terapeutico non è sufficiente. Abbiamo verificato se questo protocollo incontra i gusti e le esigenze del paziente (*v.* § 2.3)? Per esempio, abbiamo considerato se il paziente mangia spesso fuori casa? Gli abbiamo illustrato ricette che rendano più piacevole la dieta? Abbiamo verificato se egli è in grado di acquistare e preparare i prodotti aproteici eventualmente prescritti? E, soprattutto, lo abbiamo messo in grado di gestire in maniera autonoma (o col supporto dei familiari) il proprio protocollo nutrizionale? La risposta a queste domande condiziona non solo lo stato nutrizionale del paziente, ma anche l'atteggiamento con cui egli *vive* la sua malattia.

2.1.2 Il Supporto Nutrizionale

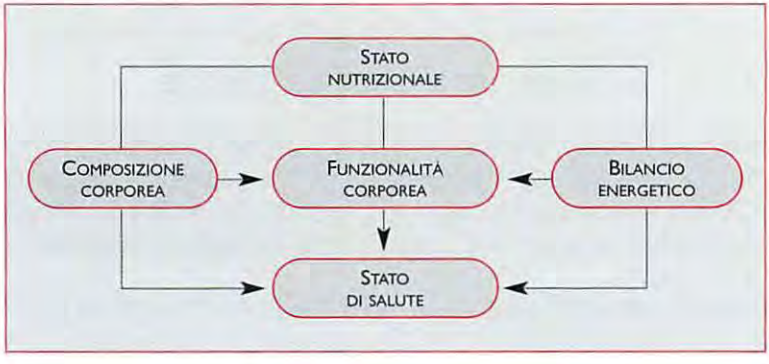
Secondo Kopple, il supporto nutrizionale del paziente con CRF ha tre obiettivi: "1) ritardare o fermare la progressione della CRF, 2) mantenere un buon stato nutrizionale e 3) prevenire o controllare la sindrome uremica e le alterazioni metaboliche della CRF"[65].
Il primo e il terzo punto sono stati discussi in dettaglio ai §§ 1.3 e 1.2 rispettivamente. Ora considereremo il secondo punto,

ovvero come aiutare il paziente con CRF a mantenere (o recuperare) un buon stato di nutrizione. Per raggiungere quest'obiettivo, è necessario conoscere le principali alterazioni metaboliche e nutrizionali che pongono il paziente con CRF a rischio di malnutrizione.

2.2 CRF E STATO NUTRIZIONALE

Lo stato nutrizionale viene tradizionalmente definito come la condizione risultante dall'introduzione, assorbimento e utilizzazione dei nutrienti. Questa definizione "fisiopatologica" è assai utile nella diagnosi differenziale della malnutrizione, ma è scarsamente operativa. È pertanto opportuno affiancarle una definizione operativa basata sull'utilizzazione dei nutrienti.
Secondo tale definizione[53], lo stato nutrizionale risulta dall'interazione di tre variabili: la composizione corporea, il bilancio energetico e la funzionalità corporea. Queste tre variabili possono essere utilizzate nella pratica clinica per valutare lo stato nutrizionale e la sua relazione con lo stato di salute (Fig. 2.1).
Utilizziamo ora la definizione "fisiopatologica" di stato nutrizionale per descrivere i principali meccanismi che pongono il paziente con CRF a rischio di malnutrizione per difetto.
L'alterazione più frequente dell'*introduzione* dei nutrienti è una

FIGURA 2.1 - DEFINIZIONE OPERATIVA DI STATO NUTRIZIONALE[53].



riduzione apparentemente spontanea dell'introito alimentare. "Un decremento progressivo dell'introito di energia e proteine e degli indicatori antropometrici e biochimici... dello stato nutrizionale è stato osservato in pazienti con CRF che consumavano *diete non controllate*. Questo declino è evidente per valori di $C_{CR} < 50$ mL/min ed è particolarmente rilevante per valori < 25 mL/min"[12]. Se a ciò si aggiunge la dimostrazione di un'associazione inversa tra l'introito di energia e GFR[56], la rilevanza clinica di questo fenomeno è ancora più evidente. Essa basta a giustificare "la valutazione regolare dello stato nutrizionale del paziente con CRF"[12]. All'assunzione di nutrienti in quantità inferiore al fabbisogno contribuiscono pure diete incongrue e l'anoressia della sindrome uremica e quella associata alla depressione.

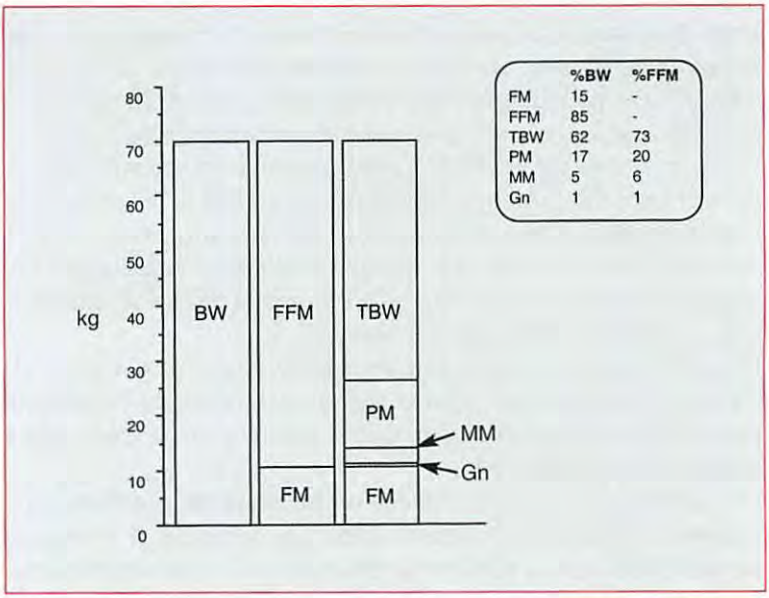
L'*assorbimento* del calcio è tipicamente ridotto nel paziente con CRF (*v.* § 1.2.3) e può esserlo anche quello del ferro e di alcune vitamine (l'integrazione di questi nutrienti nella dieta non è comunque routinaria[11,59]).

Le modificazioni più rilevanti dell'*utilizzazione* dei nutrienti coinvolgono il metabolismo intermedio[24]. La presenza di resistenza periferica all'insulina determina (principalmente) un'alterata tolleranza al glucosio (IGT; *v.* § 1.2.5); numerose alterazioni del metabolismo delle lipoproteine sono responsabili (principalmente) di ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia (con decremento del colesterolo HDL e aumento di quello LDL); è stata inoltre riportata una tendenziale riduzione del rapporto EAA/NEAA.

Applichiamo ora la definizione "operativa" di stato nutrizionale e consideriamo le modificazioni della composizione corporea, del bilancio energetico e della funzionalità corporea che hanno luogo in corso di CRF.

Secondo il modello molecolare della composizione corporea, BW è la risultante della somma dell'acqua totale corporea (TBW), di PM, della massa minerale (MM), del glicogeno (Gn) e della massa grassa (FM)[53] (Fig. 2.2). La somma di TBW, PM, MM e Gn rappresenta FFM. Lo studio dei compartimenti corporei nei pazienti con CRF in trattamento conservativo ha dimostrato la possibilità di[65]: 1) aumento di TBW con espansione dell'acqua extracellulare e, talora, di quella intracellulare; 2) riduzione di PM (*v.* § 1.5.2); 3) riduzione di MM (*v.* § 1.2.3); 4) riduzione di FM.

FIGURA 2.2 - IL MODELLO MOLECOLARE DEL CORPO UMANO APPLICATO ALL'UOMO DI RIFERIMENTO[53].



Abbreviazioni: BW = peso corporeo; FFM = massa magra; FM = massa grassa; TBW = acqua totale corporea; PM = massa proteica; MM = massa minerale; Gn = glicogeno.

Il *bilancio energetico* rappresenta la differenza tra l'introito e la spesa di energia. Le alterazioni dell'introito energetico in corso di CRF sono già state considerate discutendo dell'introduzione dei nutrienti. La spesa energetica totale (TEE) dell'adulto comprende BEE, l'effetto termico del cibo (TEF), l'attività fisica (ACT) e altre componenti "minori"[53]. La somma di BEE e TEF rappresenta il dispendio energetico a riposo (REE). Accurati studi metabolici hanno dimostrato che i valori di BEE, TEF e ACT non differiscono nei pazienti con CRF rispetto ai soggetti normali[68] e che l'assunzione di energia in ragione di 35 kcal/kg BW/die si associa *mediamente* a un bilancio dell'azoto neutro o positivo[69] (*v.* §§ 1.5.2 e 2.2). Quest'evidenza è all'origine della raccomandazione che il valore di riferimento per l'introito energetico nel paziente con CRF sia di 35 kcal/kg IBW/die.

Le alterazioni della *funzionalità corporea* in corso di CRF sono molto numerose. La CRF non dovrebbe essere considerata soltanto una malattia dei reni, ma (potenzialmente) di tutto l'organismo[70]. La tabella 2.1 mette in evidenza le principali alterazioni della funzionalità corporea che si osservano in corso di CRF e la loro relazione con lo stato nutrizionale.

TABELLA 2.1 - ALTERAZIONI DELLA FUNZIONALITÀ CORPOREA IN CORSO DI CRF. L'ELENCO È TRATTO DA SKORECHI *ET AL.*[70]

Alterazioni del bilancio idroelettrolitico	**Alterazioni neuromuscolari**	**Alterazioni dermatologiche**
Iper- e ipo-idratazione	Faticabilità	Pallore
Iper- e ipo-natriemia	Disturbi del sonno	Iperpigmentazione
Iper- e ipo-kaliemia	Cefalea	Prurito
Acidosi metabolica	Disturbi della memoria	Ecchimosi
Iperfosfatemia	Letargia	Brina uremica
Ipocalcemia	Asterixis	**Alterazioni gastrointestinali**
Alterazioni endocrino-metaboliche	Irritabilità muscolare	*Anoressia*
Iperparatiroidismo secondario	Neuropatia periferica	*Nausea e vomito*
Osteomalacia adinamica	Sindrome delle gambe senza riposo	Foetor uremico
Osteomalacia da carenza di vit. D	Paralisi	Gastroenterite
Intolleranza al glucosio	Mioclono	Ulcera peptica
Iperuricemia	Convulsioni	Emorragie gastrointestinali
Ipertrigliceridemia	Coma	Epatite
Aumento Lp(a)	Crampi muscolari	Ascite idiopatica
Riduzione HDL	Sindrome da disequilibrio dialitico	Peritonite
Malnutrizione protido-energetica	Miopatia	**Alterazioni ematologiche e immunologiche**
Alterazioni della crescita e dello sviluppo	**Alterazioni cardiovascolari e polmonari**	Anemia
Infertilità e alterazioni della funzione sessuale	*Ipertensione arteriosa*	Linfocitopenia
Amenorrea	Scompenso cardiaco ed edema polmonare	Diatesi emorragica
Ipotermia	Pericardite	Aumento suscettibilità alle infezioni
Amiloidosi indotta dalla dialisi	Cardiomiopatia	Splenomegalia e ipersplenismo
	Polmone uremico	Leucopenia
	Aterosclerosi accelerata	Ipocomplementemia
	Ipotensione e aritmie	

Le alterazioni che possono essere controllate con l'ausilio dell'alimentazione sono in corsivo.

2.1.1 LA VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE CON CRF

2.2.1.1 Valutazione del Bilancio di Energia e Nutrienti

La metodica più utilizzata per valutare l'introito di energia e nutrienti nel paziente con CRF è la DH. Essa è un'intervista strutturata che mira a stabilire l'alimentazione del paziente nel

corso di un periodo di tempo generalmente compreso tra 7 e 30 giorni (la DH può essere impiegata per investigare periodi di tempo superiori a 30 giorni, ma ciò riduce la sua precisione e accuratezza[71,72]. Nella pratica clinica, è la *ripetizione* della DH che consente di valutare l'alimentazione del paziente nel lungo termine).

L'impiego di un atlante fotografico che riproduca i principali alimenti e le loro porzioni (possibilmente a grandezza naturale) consente una miglior valutazione quantitativa dell'alimentazione del paziente. Anche l'impiego di modelli di plastica degli alimenti può risultare utile, ma è meno pratico delle fotografie.

La DH *non* è il metodo più accurato per l'analisi quantitativa dell'alimentazione, ma è quello più utilizzabile in clinica[71,72]. Un dietista esperto è infatti in grado di utilizzare la DH per ottenere un'informazione sufficientemente accurata per l'impostazione e il *follow-up* di un programma dietetico[72]. Se è necessaria una valutazione quantitativa più accurata, può essere impiegato un diario alimentare (nonostante il 3DD sia ampiamente utilizzato[73], la nostra esperienza sui soggetti sani suggerisce che un 7DD è spesso necessario per valutare in maniera accurata la variabilità *individuale* dell'alimentazione, almeno per quanto attiene ai macronutrienti[74,75]).

Se il paziente ha difficoltà a ricordare l'alimentazione "usuale", la DH può iniziare con un *recall* delle 24 ore (24HR). Talvolta, è necessario l'impiego di 24HR ripetuti per ottenere una stima attendibile dell'alimentazione[73], ma l'uso del diario è preferibile per praticità se il paziente (o un suo familiare) è in grado di compilarlo.

L'ADA[11] consiglia di utilizzare la storia dietetica per la valutazione quantitativa di: 1) proteine e loro percentuale HBV, 2) energia, 3) sodio, 4) potassio, 5) fosforo, 6) calcio. Alle precedenti valutazioni siamo soliti aggiungere: 7) lipidi, classificati in monoinsaturi, polinsaturi e insaturi; 8) glucidi, classificati in semplici e complessi; 9) colesterolo; 10) fibra. Quest'approccio è giustificato dalla frequenza con cui la CRF si associa a IGT, ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia (*v.* § 2.2) (naturalmente, la CRF può riconoscere un'eziologia diabetica e ciò rende ancora più importante il controllo dell'equilibrio glico-metabolico).

Per quanto riguarda la valutazione del *dispendio energetico*, essa non può prescindere da quella dell'introito energetico e della composizione corporea (*v.* § 2.2.1.4). Un paziente con CRF è *mediamente* in bilancio energetico con un introito di 35 kcal/kg/die (*v.* §§ 1.6.1.2 e 2.2.1), ma vi è una sostanziale variabilità inter-individuale. Questa "quota energetica di riferimento" deve essere pertanto sottoposta al vaglio critico dell'introito energetico e della composizione corporea. [Alternativamente, si può calcolare TEE stimando BEE e correggendolo per il livello di attività fisica. Le equazioni e i fattori di conversione consigliati dalla Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) sono quelli suggeriti dalla Comunità Europea[76]. Anche quest'approccio non esime dalla necessità di considerare attentamente l'introito energetico e la composizione corporea].

In corso di DH, è frequente che i pazienti incentrino la loro attenzione sugli alimenti ricchi di glucidi e lipidi, a scapito di quelli ricchi di proteine. Ciò è probabilmente il risultato di un modello educativo che privilegia (comprensibilmente) la maggior "pericolosità" dell'eccesso di grassi e zuccheri nella genesi delle malattie correlate all'alimentazione. Il paziente può, per esempio: 1) non riportare che la pasta che egli consuma è regolarmente all'uovo; 2) assumere che tutti sanno (compreso il dietista) che il "sugo rosso" che "mette sulla pasta" è ragù di carne e non pomodoro; 3) sottostimare la quantità di formaggio che utilizza come condimento o che consuma a "fine pasto" (evenienza comune in Emilia Romagna, dove noi esercitiamo la professione); 4) dare per scontato che il tonno va consumato "sempre" con i fagioli (spesso secchi) e il salume con il formaggio, e riportare pertanto il consumo di fagioli e formaggio solo se isolato; 5) ritenere che il latte è una "bevanda" e non un alimento; ecc. Questi sono solo alcuni esempi tratti dall'esperienza quotidiana che testimoniano la necessità di un approccio sistematico alle fonti proteiche e la conoscenza dei prodotti e delle ricette regionali (e, sempre più spesso, extra-regionali ed extra-nazionali, *v.* § 2.3).

Nel contesto della DH dovrebbero essere inoltre investigati: 1) l'appetito, 2) la digestione, 3) l'alvo, 4) la storia ponderale (*v.* § 2.2.1.2), 5) la presenza d'intolleranze alimentari, 6) l'impiego di

farmaci in grado di interferire con lo stato nutrizionale, 7) la presenza di diete pregresse, 8) l'attività fisica e 9) la presenza di altre malattie (o complicanze attive della CRF).
La DH offre molto di più di una valutazione quali- e quantitativa dell'alimentazione del paziente. Essendo basata su un colloquio, essa consente, se utilizzata in maniera adeguata, di fondare la relazione dietista-paziente e rappresenta uno strumento pedagogico di grande rilevanza (*v.* § 2.1.1).

2.2.1.2 Valutazione della Composizione Corporea

Il metodo di riferimento per la valutazione della composizione corporea nella pratica clinica è l'antropometria[64,77]. La valutazione antropometrica dello stato nutrizionale inizia con la misurazione di BW e BH. Oltre a essere utilizzati singolarmente[78], BW e BH vengono combinati per ottenere il BMI [BW(kg)/BH $(m)^2$][79].
[Si ricorderà che l'ADA[11] raccomanda di definire *operativamente* il sovrappeso come un valore di BW > 125% di IBW, dove IBW corrisponde al 50° percentile di BW per sesso ed età (*v.* § 1.6.1.1). Ciò non esime dall'utilità di calcolare il BMI per la valutazione dello stato ponderale. Inoltre, il dietista può ricavare il valore di IBW da quello del BMI ideale (almeno nell'adulto, per il quale non sono attese sostanziali modificazioni di BH). Questa è la pratica più diffusa in Europa e appare in linea con le raccomandazioni "generali" della WHO[79] (EDTNA/ERCA, comunicazione personale)].
Oltre a misurare BW, il dietista dovrebbe raccogliere la storia ponderale del paziente [ciò viene fatto nel corso della DH (*v.* § 2.2.1.1), ma è considerato in questo paragrafo per ragioni di attinenza didattica]. Le modificazioni di BW sono particolarmente importanti in ragione del loro significato prognostico (Tab. 2.2).
Oltre al valore percentuale del calo ponderale, è *sempre* necessario considerare il valore assoluto del peso usuale. Infatti, anche un calo ponderale apparentemente non rilevante (per es. 3% in 30 giorni) potrebbe essere piuttosto rilevante in un paziente già gravemente malnutrito.
La misurazione di pliche e circonferenze è utile per seguire le

TABELLA 2.2 - CLASSIFICAZIONE CLINICA DEL CALO PONDERALE[73].

Periodo di osservazione	Calo ponderale* significativo	Calo ponderale* rilevante
1 settimana	1-2%	> 2%
1 mese	5%	> 5%
3 mesi	7,5%	> 7,5%
6 mesi	10%	> 10%

Abbreviazioni: ΔBW = calo ponderale (se negativo); UBW = peso corporeo usuale; BW = peso corporeo.
* $\Delta BW\% = [(BW - UBW)/BW] \times 100$

modificazioni dell'adiposità e della muscolarità nel paziente con CRF in trattamento dietetico[37]. Le pliche tricipitale (TSF) e sottoscapolare (SSF) e le circonferenze del braccio (AC) e della vita (WC) sono gli indicatori di maggior interesse. TSF, SSF e la loro somma (2SF) sono indicatori di adiposità[78]; la combinazione di AC e TSF permette di calcolare le aree muscolo-adipose degli arti[78] (*v. infra*); infine, WC è un indicatore delle complicanze metaboliche e cardiovascolari del sovrappeso[79].
(L'Italia è sprovvista di valori antropometrici di riferimento nazionali e il consiglio della WHO[64] in queste circostanze è quello di utilizzare i valori NCHS[78]. Quest'uso deve essere fatto tenendo conto delle loro limitazioni, innanzitutto l'elevata prevalenza del sovrappeso negli USA[64,77]).
Le aree muscolo-adipose degli arti vengono calcolate da una plica e dalla circonferenza corrispondente, assumendo che l'arto abbia una sezione circolare. Nel caso del braccio (per il quale sono disponibili valori di riferimento[78]), si calcola l'area totale (TAA) da AC:

$$TAA\,(cm^2) = \frac{AC\,(cm)^2}{4 \times \pi}$$

Si ottiene quindi l'area muscolare del braccio (AMA, arm muscle area) da AC e da TSF:

$$AMA\,(cm^2) = \frac{[AC\,(cm) - TSF\,(cm) \times \pi]^2}{4 \times \pi}$$

(I valori NCHS oltre i 18 anni di età sono corretti per l'area ossea del braccio sottraendo ad AMA un valore pari a 10,0 e 6,5 cm^2 nell'uomo e nella donna rispettivamente[78]).
Infine, si ottiene l'area adiposa del braccio (AFA, arm fat area) dalla differenza tra TAA e AMA:

$$AFA\ (cm^2) = TAA\ (cm^2) - AMA\ (cm^2)$$

La classificazione del grado di muscolarità e adiposità a partire da AMA e 2SF[78] è riportata in tabella 2.3.

TABELLA 2.3 - CLASSIFICAZIONE DEL GRADO DI ADIPOSITÀ E MUSCOLARITÀ ATTRAVERSO L'AREA MUSCOLARE DEL BRACCIO (AMA) E LA SOMMATORIA DELLE DUE PLICHE (2SF)[78].

Percentile	Stato muscolare AMA	Percentile	Stato adiposo 2SF
0,0-5,0	Ipotrofia muscolare	0,0-5,0	Magrezza
5,1-15,0	Massa muscolare inferiore alla media	5,1-15,0	Adiposità inferiore alla media
15,1-85,0	Massa muscolare nella media	15,1-75,0	Adiposità nella media
85,1-95,0	Massa muscolare superiore alla media	75,1-85,0	Adiposità superiore alla media
95,1-100,0	Ipertrofia muscolare	85,1-100,0	Adiposità eccessiva

2.2.1.3 Valutazione della Funzionalità Corporea

La valutazione della funzionalità corporea comprende l'esame clinico e la prescrizione di esami di laboratorio e strumentali[53]. Essa è di competenza del medico che, oltre alla diagnosi, dovrebbe fornire al dietista i principali parametri bioumorali necessari per l'inquadramento dello stato nutrizionale.
Secondo l'ADA[11], i parametri bioumorali di primo livello sono: 1) albuminemia, 2) kaliemia, 3) BUN, 4) creatininemia, 5) fosfatemia, 6) calcemia. Certamente utile è anche il dosaggio della glicemia, della trigliceridemia e della colesterolemia totale e frazionata (HDL e LDL) (*v.* § 2.2). Altri esami potrebbero essere prescritti dal medico sulla base del quadro clinico[65].
L'*albumina* [valori normali (v.n.) su plasma: 4,0-6,0 g/dL; SI: 40-60 g/L] è una proteina di sintesi epatica con un'emivita di 14-21

giorni[14]. Essa gioca un ruolo fondamentale nella regolazione della pressione oncotica e serve da trasportatore di molte molecole e farmaci. L'ipoalbuminemia non è frequente nei pazienti con CRF in trattamento conservativo[37] (essa è invece frequente nei pazienti in trattamento dialitico, dove rappresenta un importante predittore di mortalità).
Un incremento della *kaliemia* (v.n.: 3,5-5,0 mEq/L; SI: 3,5-5,0 mmol/L) su base nutrizionale è eccezionale nel soggetto con funzionalità renale conservata, ma è possibile nel soggetto con CRF, specialmente per valori di GFR < 10 mL/min (*v.* § 1.6.1.4).
La *creatininemia* (v.n. su plasma: 0,6-1,2 mg/dL; SI: 50-110 µmol/L) è impiegata principalmente come indicatore di funzionalità renale. L'ADA[11] ricorda la possibilità d'impiego della formula di Cockroft e Gault per la stima di C_{CR} a partire da P_{CR}, ma ciò deve essere fatto tenendo conto dei limiti esposti al § 1.2.4.1.
Il *BUN* (v.n.: 8-18 mg/dL; SI: 3,0-6,5 mmol/L) è impiegato principalmente come indicatore di funzionalità renale. Il suo impiego deve considerare attentamente i punti discussi al § 1.2.1.
Il controllo della *fosfatemia* (v.n.: 2,5-5,0 mg/dL; SI: 0,8-1,6 mmol/L) è importante per regolare il tenore di fosforo somministrato con l'alimentazione (si ricordi che una calcemia e una fosfatemia normali non consentono di escludere una condizione di iperparatiroidismo, *v.* § 1.2.3).
Al di là della sua relazione con l'iperparatiroidismo, la *calcemia* (v.n.: 8,8-10,0 mg/dL; SI: 2,2-2,5 mmoL/L) deve essere sorvegliata per la possibilità che fonti di calcio extra-alimentari (chelanti del fosforo, supplementi di sali di calcio) possano indurre ipercalcemia (*v.* § 1.2.3). L'ipocalcemia in corso di CRF è possibile, ma infrequente (*v.* Fig. 2.1).

2.2.1.4 Note sulla Valutazione del Fabbisogno Energetico

Al § 2.2.1.1 abbiamo sottolineato l'importanza della valutazione dell'introito energetico per la determinazione del tenore energetico della dieta del paziente con CRF.
Vediamo ora di chiarire questo concetto attraverso la discussione di due casi clinici.
Il primo caso è quello di un signore di 48 anni, affetto da CRF "a probabile genesi ipertensiva" (C_{CR} = 46 mL/min), inviatoci per

una dieta da 0,8 g/kg IBW/die di proteine. La valutazione antropometrica dello stato nutrizionale evidenzia una condizione di sovrappeso (BW = 89,0 kg; BH = 1,78 m; BMI = 28,1 kg/m^2 – preobesità; 2SF = 43,2 mm – adiposità superiore alla media; AMA = 64,4 cm^2 – massa muscolare nella media; IBW NCHS/WHO = 79,7 kg; peso relativo = 112%). L'introito di energia rilevato dalla DH è 2600 kcal/die e l'attività fisica è pressoché nulla. Poiché IBW è 79,7 kg, la "regola del 35" vorrebbe che al nostro paziente venissero prescritte 2790 (79,7 × 35) kcal/die. Questo valore è però molto prossimo a quello che il paziente consuma e la storia ponderale denuncia un incremento di 5 kg nell'ultimo anno. Il bilancio energetico del paziente appare dunque *positivo*. Come ci dobbiamo comportare in queste circostanze? In questo caso, abbiamo chiesto al paziente di compilare un 7DD per una stima più attendibile dell'introito energetico. Anche il 7DD evidenziava un introito energetico sovrapponibile a quello stimato dalla DH: 2750 kcal/die. Appariva pertanto ragionevole iniziare il trattamento a un valore inferiore di introito energetico. In linea con le raccomandazioni ADA[11], abbiamo scelto di prescrivere 25 kcal/kg IBW/die (circa 2000 kcal/die) e *abbiamo atteso* di valutare le modificazioni a breve e lungo termine della composizione corporea del paziente per decidere se questo valore necessitasse di modifica. A 30 giorni, il paziente presentava un calo ponderale di 1,5 kg; il calo ponderale procedette gradualmente sino a una perdita di 9,0 kg nel corso di 12 mesi. Soltanto questa è la dimostrazione che il regime di energia prescritto era quello adeguato.

Non c'è modo di valutare *a priori* l'accuratezza della prescrizione energetica se non si misura BEE e sono spesso necessarie modificazioni *in itinere* del tenore energetico della dieta. Valutare l'introito energetico contribuisce comunque a ridurre notevolmente la possibilità di errore.

Il secondo caso è quello di un signore di 29 anni, affetto da CRF "a eziologia ignota", inviatoci per una dieta da 0,6 g/kg/die di proteine (GFR = 30 mL/min). La valutazione antropometrica evidenzia uno stato nutrizionale nella norma (BW = 75,0 kg; BH = 1,80 m; BMI = 23,1 kg/m^2 – normopeso; 2SF = 21,0 mm – adiposità nella media; AMA = 56,0 cm^2 – muscolarità nella media;

IBW NCHS/WHO = 76,0 kg; peso relativo = 99%). La DH rivela un introito energetico di 2950 kcal/die (39 kcal/kg BW/die). BW viene riferito stabile da anni, così come il modello alimentare. Cosa potrebbe succedere se prescrivessimo 35 kcal/kg IBW/die a questo paziente? Così facendo, egli assumerebbe 2660 (76 × 35) kcal/die e sarebbe in difetto energetico di 290 kcal/die rispetto all'alimentazione usuale (-10%). Anche se si tratta di una quantità minima (specie considerando i possibili errori nella stima dell'introito e del dispendio energetico), esiste la possibilità che tale regime calorico produca un calo ponderale. Di ciò ci accorgeremmo soltanto a un controllo successivo, quando il paziente dichiarerà di aver perso peso. Anche se si tratta di un'evenienza infrequente, la possibilità di un dispendio energetico superiore a quello teorico non fa che ribadire l'importanza dell'anamnesi alimentare per la determinazione del tenore energetico della dieta. Queste differenze sono imputabili soprattutto alla FFM: *escluse altre cause*, il nostro paziente di 70 kg in bilancio energetico a 39 kcal/kg BW/die ha probabilmente una maggior quantità (e/o una differente "qualità") di FFM rispetto a un paziente dello stesso peso in bilancio a 35 kcal/kg BW/die. In questo caso, abbiamo confermato la quota calorica rivelata dalla DH e il peso del paziente è rimasto stabile (± 1,5 kg) nel corso di 12 mesi di trattamento.

2.2.1.5 Valutazione Soggettiva dello Stato Nutrizionale

La valutazione soggettiva dello stato nutrizionale (SGA) comprende: 1) una storia ponderale, 2) una valutazione dei cambiamenti dell'introito alimentare, 3) un'indagine di alcuni sintomi gastroenterici, 4) una valutazione della capacità funzionale basata sull'attività motoria, 5) una valutazione della presenza di patologie concomitanti e 6) un esame *soggettivo* dello stato nutrizionale (ipotrofia muscolare, riduzione del pannicolo adiposo, edema, ascite)[73].

L'impiego dell'SGA nel paziente con CRF deve tenere conto di limiti generali e specifici. Per quanto riguarda i limiti generali, "[il limite più importante] dell'SGA [è] l'eccessiva dipendenza del punteggio... dal giudizio soggettivo"[73]. Inoltre, l'SGA "potrebbe non identificare importanti alterazioni funzionali dovute alla mal-

nutrizione e non indica comunque il tipo e la quantità di alimentazione necessaria per ripristinare lo stato nutrizionale"[73]. Per quanto riguarda i limiti specifici, l'SGA è stato validato nel paziente in dialisi e non in quello in terapia conservativa. Non dovremmo inoltre dimenticare che l'SGA rappresenta un esame di primo livello e che il supporto nutrizionale richiede valutazioni maggiormente affidabili in un contesto *longitudinale*[80].

2.3 LA PROMOZIONE DELLA *COMPLIANCE* E LA PERSONALIZZAZIONE DEL PROTOCOLLO DIETETICO

"The involvement of a skilled dietitian is essential to assist patients [with CRF]"[37]

Negli Stati Uniti, la dietetica delle malattie renali è affidata sempre più spesso a un dietista specializzato, il cosiddetto "dietista renale"[37]. La peculiarità delle malattie renali giustifica infatti la presenza di un dietista appositamente formato per il loro trattamento. Un'analoga figura istituzionale è assente in Italia e nella maggioranza dei Paesi europei, ma anche qui è usualmente accettato che il trattamento dietetico delle malattie renali richieda una formazione specifica[61].
La conduzione di un'intervista dietetica e l'elaborazione di un protocollo dietetico personalizzato fanno parte del patrimonio professionale del dietista e il rapporto col paziente è fondamentale per la crescita di questo patrimonio e il giudice ultimo della sua efficacia. Oltre alla personalizzazione del protocollo dietetico, la sfida principale che attende il dietista nel caso specifico del paziente con CRF è la promozione della *compliance*[65]. Il tema specialistico di questa monografia e lo spazio a nostra disposizione non ci consentono di trattare in maniera sufficientemente ampia (almeno a nostro modo di vedere) il problema della *compliance*. Dovendo scegliere, abbiamo deciso di concentrare la nostra attenzione su suggerimenti *pratici* che il die-

tista potrebbe trovare utili per promuovere la *compliance* del paziente trattato con dieta ipoproteica e per personalizzare il protocollo dietetico.

2.3.1 PROMOZIONE DELLA COMPLIANCE

Riteniamo che la promozione della *compliance* alla dieta ipoproteica inizi con la considerazione sistematica dei suoi limiti (Tab. 2.4). La mancata considerazione di questi limiti comporta di regola una scarsa *compliance* e rende la relazione dietista-paziente insoddisfacente per entrambe le parti.

TABELLA 2.4 - LIMITI DELLA DIETA IPOPROTEICA (V. TESTO PER UNA DISCUSSIONE SISTEMATICA).

1) Riduzione o eliminazione degli alimenti di consumo abituale
2) Riduzione della scelta di alimenti
3) Introduzione di nuovi alimenti
4) Introduzione dei prodotti aproteici
5) Difficoltà di integrazione della cucina tradizionale con quella dietetica
6) Difficoltà di integrazione della vita professionale e di relazione con la terapia dietetica

(È quasi superfluo aggiungere che questa lista non può comprendere tutti i problemi di ciascun paziente e che problemi meno "generali", ma importanti per il *singolo* paziente dovranno essere sempre considerati con attenzione).

2.3.1.1 Riduzione o Eliminazione degli Alimenti di Consumo Abituale

La riduzione degli alimenti di consumo abituale non dovrebbe essere formulata in termini di divieto[66,67]. Poiché il dietista esperto sa che la personalizzazione della dieta richiede un impegno emotivo ancor prima che intellettuale[65], egli dovrebbe iniziare evidenziando le similitudini della dieta "ideale" con l'alimentazione "abituale". Ciò presuppone, naturalmente, che egli abbia effettuato un'intervista alimentare e conosca l'alimentazione effettiva del paziente. Qui di seguito forniremo alcuni esempi

che troviamo utili nella nostra pratica quotidiana. Se il paziente vuole continuare a consumare il latte a colazione (evenienza comune nei pazienti anziani), gli si spiegherà che potrà farlo, ma in minor quantità, perché il latte è una fonte proteica. Col latte, potrà consumare, *come sempre*, caffè, pane, biscotti, fiocchi di cereali... ecc. Il paziente che non riesce a consumare la pasta a pranzo per ragioni di lavoro può continuare a mangiare il *solito* panino con la quantità indicata di prosciutto crudo o cotto, stracchino e rucola o pomodoro e mozzarella (con l'avvertenza di non consumare il formaggio più di due volte alla settimana); *inoltre*, potrà consumare frutta fresca o macedonia. Il piatto unico (pasta o riso con carne, pesce, uova o formaggio) è una soluzione che consente di *continuare* a mangiare la pasta, che può essere seguita da pane, frutta e verdura, *come d'abitudine*. Il panino della merenda può essere *ancora* consumato, se lo si desidera, ma esso dovrà essere farcito con verdura (pomodori, zucchine, melanzane grigliate ecc.). Le maggiori difficoltà di personalizzazione del protocollo dietetico si incontrano coi pazienti che necessitano di uno stretto controllo dell'assunzione di glucidi e lipidi ma, anche in questo caso, si dovrebbe cercare di mantenere la maggior similitudine possibile con l'alimentazione usuale.

2.3.1.2 Riduzione della Scelta di Alimenti

L'elaborazione di un menù settimanale personalizzato rappresenta la soluzione più ragionevole al problema della ridotta varietà alimentare. Per *personalizzato* intendiamo un menù che incontri sia i gusti che le esigenze del paziente (*v.* §§ 2.3.1.5 e 2.3.1.6). Come osserva Kopple, "i piani dietetici dovrebbero essere sviluppati specificamente secondo i gusti del paziente"[65].

2.3.1.3 Introduzione di Nuovi Alimenti

L'introduzione di nuovi alimenti può essere difficile così come l'eliminazione di quelli di consumo abituale. I problemi maggiori si hanno con l'olio, la marmellata, il miele e lo zucchero. Il paziente può non essere abituato all'uso di queste fonti energetiche (per es. marmellata) o essere preoccupato dall'elevata quantità consigliata (per es. olio). Pertanto, si dovrebbero pro-

porre al paziente usi e combinazioni alternative di questi alimenti: per esempio l'olio assunto in forma di bruschetta e la marmellata in forma di crostata. Merende pomeridiane o serali possono rappresentare l'occasione per introdurre zucchero o miele (per es. tè, caffè d'orzo o camomilla con zucchero, pane tostato col miele e macedonia di frutta).

2.3.1.4 Introduzione dei Prodotti Aproteici

Un problema particolare è rappresentato dall'introduzione dei prodotti aproteici. L'impiego di questi prodotti è condizionato principalmente: 1) dal tenore proteico della dieta (sempre necessario per valori ≤ 0,6 g/kg/die), 2) dal contenuto di proteine HBV (sempre necessario per valori ≥ 75%) e 3) dal tenore energetico della dieta (sempre necessario per diete a elevato contenuto di energia). La prescrizione di un prodotto aproteico dovrebbe essere sempre accompagnata dalla descrizione del perché esso viene impiegato e del come deve essere usato. Il dietista dovrebbe illustrare le caratteristiche e le modalità di preparazione dei prodotti aproteici al paziente ed è certamente utile un'esperienza diretta in tal senso (tra l'altro, il paziente dimostra di gradire moltissimo quest'interessamento).

2.3.1.5 Difficoltà di Integrazione della Cucina Tradizionale con quella Dietetica

Uno dei punti più difficili da affrontare per l'impegno che richiede da parte sia del dietista sia del paziente è la difficoltà di conciliare la cucina tradizionale con quella dietetica. Piccole modifiche dei piatti tradizionali, *purché effettivamente sperimentate*, possono risultare piacevoli per il paziente (per es. lasagne o cannelloni con verdura e besciamella preparata con brodo vegetale). È spesso possibile elaborare ricette che incontrano i gusti del paziente anche utilizzando i prodotti aproteici. Utilizzando farina aproteica è possibile, per esempio, elaborare *in casa* lasagne aproteiche, tagliatelle aproteiche e tigelle aproteiche. Questi sono solo alcuni esempi che abbiamo efficacemente sperimentato con i nostri pazienti. La prescrizione di ricette non sperimentate (da noi, da colleghi o dai pazienti) deve essere evitata perché, in caso di esito negativo, rischia di compromettere

l'adesione del paziente al protocollo dietetico. Talora sono proprio i pazienti più abili in cucina a proporre nuove ricette e il nostro "repertorio" include diverse di queste ricette. Non è infrequente per noi fornire una consulenza dietetica a pazienti extracomunitari che mantengono (almeno parzialmente) le abitudini alimentari del Paese d'origine. Per poter consigliare adeguatamente questi pazienti, dobbiamo essere in grado di ricostruire – anche col loro aiuto – la loro alimentazione tradizionale e consigliarli su come modificarla entro limiti culturalmente accettabili.

2.3.1.6 Difficoltà di Integrazione della Vita Professionale e di Relazione con la Terapia Dietetica

Resta infine da considerare come conciliare la terapia dietetica con la vita professionale e di relazione. Questo punto influenza in maniera sostanziale il benessere psico-sociale del paziente e, anche se richiede un notevole sforzo da parte del dietista, è essenziale al raggiungimento di una buona qualità di vita. Nel caso del paziente che mangia in mensa, si può richiedere in visione il menu e concordare le scelte migliori nell'ambito di un protocollo che considera l'alimentazione complessiva della giornata. Un discorso analogo può essere fatto per il paziente che "è costretto" a consumare il pasto al bar o al ristorante (in questi casi troviamo particolarmente utile l'impiego di un diario alimentare).

2.3.2 PERSONALIZZAZIONE DEL PROTOCOLLO DIETETICO

La nostra scelta per la personalizzazione del protocollo dietetico del paziente con CRF è stata quella di utilizzare "liste di scambio" appositamente costruite in base al contenuto di proteine, fosforo, energia e potassio degli alimenti. Ciò garantisce al paziente un'ampia varietà di scelta, limitando la monotonia e la sensazione di divieto associata agli approcci tradizionali. Ciascun paziente riceve una cartella che comprende: 1) descrizione delle modalità di pesatura, cottura e preparazione degli

alimenti; 2) indicazione delle principali unità di misura di uso casalingo; 3) indicazione del peso degli alimenti di utilizzo più comune; 4) elenco generale degli alimenti da consumare e loro suddivisione giornaliera; 5) liste di scambio per gruppi di alimenti con grammature personalizzate per ciascun paziente; 6) ricette; 7) "griglia" per la compilazione, secondo necessità, di un menu settimanale.

2.4 UNA VISIONE D'INSIEME

In conclusione, la dieta ipoproteica: 1) è in grado di contrastare alcune manifestazioni fisiopatologiche della CRF, 2) riduce la mortalità e il ricorso alla terapia renale sostitutiva, 3) è sicura quando affidata a un operatore esperto e 4) richiede un attento lavoro di promozione della compliance e di personalizzazione del protocollo dietetico.
Il supporto nutrizionale al paziente con CRF delineato in questa monografia è riassunto in figura 2.3.

FIGURA 2.3 - **UNA VISIONE D'INSIEME DEL SUPPORTO NUTRIZIONALE DEL PAZIENTE CON CRF.**

1 VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE

F — FUNZIONE

- CONSIDERARE DIAGNOSI E QUADRO CLINICO COME DA DESCRIZIONE DEL NEFROLOGO (§ 2.2.1.3).
- VALUTARE ESAMI BIOUMORALI DI I LIVELLO: ALBUMINEMIA, KALIEMIA, BUN, CREATININEMIA, FOSFATEMIA, CALCEMIA (§ 2.2.1.3).
- VALUTARE ALTRI ESAMI ATTINENTI ALLO STATO NUTRIZIONALE: GLICEMIA, COLESTEROLEMIA TOTALE E FRAZIONATA, TRIGLICERIDEMIA (§ 2.2.1.3) E UNA (§ 1.5.3).

C — COMPOSIZIONE

- I LIVELLO: MISURARE BW, BH E WC; CALCOLARE BMI E PESO RELATIVO (§§ 2.2.1.2, 1.6.1.1 E 1.6.1.2).
- II LIVELLO: AGGIUNGERE TSF, SSF E AC; CALCOLARE AMA E 2SF PER DEFINIRE IL GRADO DI ADIPOSITÀ E MUSCOLARITÀ (§ 2.2.1.2).

E — ENERGIA

- DH PER STIMARE L'INTROITO DI: 1) PROTEINE E LORO PERCENTUALE HBV, 2) ENERGIA, 3) SODIO, 4) POTASSIO, 5) FOSFORO, 6) CALCIO; UTILE AGGIUNGERE: 7) LIPIDI, 8) GLUCIDI, 9) COLESTEROLO, 10) FIBRA (§ 2.2.1.1).
- DH PER VALUTARE: 1) APPETITO, 2) DIGESTIONE, 3) ALVO, 4) STORIA PONDERALE (§ 2.2.1.2), 5) PRESENZA D'INTOLLERANZE ALIMENTARI, 6) IMPIEGO DI FARMACI IN GRADO D'INTERFERIRE CON LO STATO NUTRIZIONALE, 7) DIETE PREGRESSE, 8) PRESENZA DI ALTRE MALATTIE O COMPLICANZE ATTIVE DELLA CRF (§ 2.2.1.1).
- CALCOLARE IL TENORE ENERGETICO DELLA DIETA IN BASE A: 1) DISPENDIO ENERGETICO TEORICO, 2) INTROITO ENERGETICO STIMATO DALLA DH E 3) COMPOSIZIONE CORPOREA (§§ 2.2.1.1 E 2.2.1.4).
- UTILIZZARE LA DH PER REALIZZARE IL SUPPORTO PSICOSOCIALE DEL PAZIENTE (§§ 2.1.1 E 2.2.1.1).

2 ELABORAZIONE DEL PROTOCOLLO DIETETICO

D — DIETA

- CONSIDERARE SISTEMATICAMENTE I LIMITI DELLA DIETA IPOPROTEICA (§ 2.3).
- PROMUOVERE LA COMPLIANCE E PERSONALIZZARE IL PROTOCOLLO DIETETICO (§ 2.3).

BIBLIOGRAFIA

1. SACKETT DL, STRAUSS SE, RICHARDSON WS, ROSENBERG W, HAYNES RB. *Evidence-based Medicine.* Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2000.

2. MADDOCK RK, BLOOMER HA, DE ST. JEOR SW. *Low protein diets in the management of renal failure.* Ann Int Med 1968; 69:1003-1008.

3. FOUQUE D. *Producing systematic reviews of best quality: a prerequisite for evidence-based nephrology.* J Nephrol 1999; 12:314-317.

4. FOUQUE D, WANG P, LAVILLE M, BOISSEL JP. *Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure (Cochrane Review).* The Cochrane Library. Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.

5. FOUQUE D, LAVILLE M, BOISSEL JP, CHIFFLET R, LABEEUW M, ZECH PY. *Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis.* Br Med J 1992; 304:216-220.

6. BRENNER BM, MEYER TWM, HOSTETTER TH. *Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease.* N Engl J Med 1982; 307:652-659.

7. WALSER M, MITCH WE, MARONI BJ, KOPPLE JD. *Should protein intake be restricted in dialysis patients?* Kidney Int 1999; 55:771-777.

8. SLATOPOLSKY E, BRICKER NS. *The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease.* Kidney Int 1973; 4:141-145.

9. KASISKE BL, LAKATUA JD, MA JZ, LOUIS TA. *A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function.* Am J Kidney Dis 1998; 31:954-961.

10. PEDRINI MT, LEVEY AS, LAU J, CHALMERS TC, WANG PH. *The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis.* Ann Intern Med 1996; 124:627-632.

11. THE AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION. *Suggested guidelines for nutritional care of renal patients - a project of the renal dietitians Dietetic Practice Group of the American Dietetic Association.* WILKENS KG, BROUNS SCHIRO K, eds. Chicago, 1992.

12. *Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure.* K/DOQI, National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2000; 35:S1-S140.

13. ROSE BD, POST TW. *Renal circulation and glomerular filtration rate.* In: ROSE BD, POST TW, eds. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders.* NY: McGraw-Hill, 2001:21-70.

14. GIBSON RS. *Assessment of protein status.* In: GIBSON RS, ed. *Principles of nutritional assessment.* Oxford: Oxford University Press, 1990:307-348.

15. VANHOLDER R, DE SMET R. *Pathophysiologic effects of uremic retention solutes.* J Am Soc Nephrol 1999; 10:1815-1823.

16. ROSE BD, POST TW. *Regulation of acid-base balance.* In: Rose BD, Post TW, eds. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders.* NY: McGraw-Hill, 2001:325-371.

17. ROSE BD, POST TW. *Metabolic acidosis.* In: Rose BD, Post TW, eds. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders.* NY: McGraw-Hill, 2001:578-646.

18. ROSE BD, POST TW. *Effects of hormones on renal function.* In: ROSE BD, POST TW, eds. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders.* NY: McGraw-Hill, 2001:163-238.

19. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. *Serum creatinine and renal function.* Annu Rev Med 1988; 39:465-490.

20. COCKROFT DW, GAULT MH. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.* Nephron 1976; 15:31-41.

21. RUGGENENTI P, REMUZZI G. *The role of protein traffic in the progression of renal diseases.* Annu Rev Med 2000; 51:315-327.

22. KLAHR S, LEVEY AS, BECK GJ, *et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease.* N Engl J Med 1994; 330:877-884.

23. LEVEY AS, GREENE T, BECK GJ, *et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown?* J Am Soc Nephrol 1999; 10:2426-2439.

24. KLAHR S. *Effects of renal insufficiency on nutrient metabolism and renal function.* In: MITCH WE, KLAHR S, eds. *Handbook of nutrition and the kidney.* Philadelphia: Lippincot-Raven, 1998:25-44.

25. RIGALLEAU V, BLANCHETIER V, COMBE C, *et al. A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients.* Am J Clin Nutr 1997; 65:1512-1516.

26. ROSMAN JB, LANGER K, BRANDL M, *et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four-year follow- up shows limited indications.* Kidney Int Suppl 1989; 27:S96-S102.

27. JUNGERS P, CHAUVEAU P, PLOYARD F, LEBKIRI B, CIANCIONI C, MAN NK. *Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression.* Kidney Int Suppl 1987; 22:S67-S71.

28. LOCATELLI F, ALBERTI D, GRAZIANI G, BUCCIANTI G, REDAELLI B, GIANGRANDE A. *Prospective, randomised, multicentre trial of the effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency.* Northern Italian Cooperative Study Group. Lancet 1991; 337:1299-1304.

29. IHLE 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; 321:1773-1777.

30. WILLIAMS PS, STEVENS ME, FASS G, IRONS L, BONE JM. *Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial.* Q J Med 1991; 81:837-855.

31. CIAVARELLA A, DI MIZIO G, STEFONI S, BORGNINO LC, VANNINI P. *Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin- dependent diabetic patients with clinical nephropathy.* Diabetes Care 1987; 10:407-413.

32. BARSOTTI G, CIARDELLA F, MORELLI E, CUPISTI A, MANTOVANELLI A, GIOVANNETTI S. *Nutritional treatment of renal failure in type 1 diabetic nephropathy.* Clin Nephrol 1988; 29:280-287.

33. WALKER JD, BENDING JJ, DODDS RA, *et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy.* Lancet 1989; 2:1411-1415.

34. ZELLER K, WHITTAKER E, SULLIVAN L, RASKIN P, JACOBSON HR. *Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med 1991; 324:78-84.

35. DULLAART RP, BEUSEKAMP BJ, MEIJER S, VAN DOORMAAL JJ, SLUITER WJ. *Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension.* Diabetes Care 1993; 16:483-492.

36. MALVY D, MAINGOURD C, PENGLOAN J, BAGROS P, NIVET H. *Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure.* J Am Coll Nutr 1999; 18:481-486.

37. 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.

38. WAUGH NR, ROBERTSON AM. *Protein restriction for diabetic renal disease (Cochrane Review). The Cochrane Library.* Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.

39. RAAL FJ, KALK WJ, LAWSON M, *et al. Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study.* Am J Clin Nutr 1994; 60:579-585.

40. 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; 27:S173-S176.

41. POPPER KR. *The Open Society and its Enemies.* Vol. 2. London: Routledge, 1977:225.

42. MITCH WE. *Dietary therapy in uremia: the impact of nutrition and progressive renal failure.* Kidney Int Suppl 2000; 57:S38-S43.

43. MEHROTRA R, NOLPH K. *Low protein diets are not needed in chronic renal failure.* Miner Electrolyte Metab 1999; 25:311-316.

44. MEHROTRA R, NOLPH K. *Treatment of advanced renal failure: low-protein diets or timely initiation of dialysis.* Kidney Int 2000; 58:1381-1388.

45. FREUDENHEIM JL. *Study design and multiple hypothesis testing: issues in the evaluation of evidence from research in nutritional epidemiology.* Am J Clin Nutr 1999; 69 (suppl):1315S-1321S.

46. EGGER M, DAVEY SMITH G, ALTMAN DG. *Systematic reviews in health care.* London: BMJ Publishing Group, 2001.

47. APARICIO M, CHAUVEAU P, DE PRECIGOUT V, BOUCHET JL, LASSEUR C, COMBE C. *Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet.* J Am Soc Nephrol 2000; 11:708-716.

48. KOPPLE JD, COBURN JW. *Metabolic studies of low protein diets in uremia.* Medicine 1973; 52:583-595.

49. LIM VS, KOPPLE JD. *Protein metabolism in chronic renal failure: role of uremia and dialysis.* Kidney Int 2000; 58:1-10.

50. COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. *Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food.* Commission of the European Communities, 1993.

51. SOCIETÀ ITALIANA DI NUTRIZIONE UMANA. *Proteine e aminoacidi.* In: Società Italiana di Nutrizione Umana, ed. *Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana.* Milano: EDRA, 1998:60-74.

52. WATERLOW JC. *The mysteries of nitrogen balance.* Nutr Rev 1999; 12:25-54.

53. BEDOGNI G, BATTISTINI N, BORGHI A. *Principi di valutazione dello stato nutrizionale.* Milano: EDRA, 1999.

54. BURZSTEIN S, ELWYN DH, ASKANAZI J, KINNEY MJ. *Energy Metabolism, Indirect Calorimetry and Nutrition.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1989:27-84.

55. MARONI BJ, STEINMAN TI, MITCH WE. *A method for estimating nitrogen intake in patients with renal failure.* Kidney Int 1985; 27:58-65.

56. KOPPLE JD, GREENE T, CHUMLEA C, *et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study.* Kidney Int 2000; 57:1688-1703.

57. WALSER M, HILL S. *Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet?* J Am Soc Nephrol 1999; 10:110-116.

58. FORBES GB. *The companionship of lean and fat.* In: ELLIS JK, EASTMAN JD, eds. *Human body composition. In vivo methods, models and assessment.* NY: Plenum Press, 1993:1-12.

59. THE AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION. *Nutrition management of chronic renal insufficiency.* In: CHICAGO DIETETIC ASSOCIATION AND SOUTH URBAN DIETETIC ASSOCIATION, eds. *Manual of Clinical Dietetics.* Chicago, 1996:521-534.

60. BARSOTTI G, OLDRIZZI L, GENTILE MG, DEL VECCHIO L. *Linee guida per la terapia conservativa dell'insufficienza renale cronica.* Giornale Italiano di Nefrologia 1999; 16:5-13.

61. JACKSON H, JAMES G. *European guidelines for the nutritional care of renal patients,* 4th European Forum of the European Federation of the Associations of Dietitians, Assisi, 2001 (abstract).

62. COPPO M, PATERLINI P. *Metodologia diagnostica.* Padova: Piccin, 1987.

63. ENGEL GL. *The need of a new medical model: a challenge for biomedicine.* Science 1977; 196:129-136.

64. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry.* Geneva, 1995: WHO Tech Rep Series, vol. 854.

65. KOPPLE JD. *Nutrition, diet and the kidney.* In: SHILS ME, OLSON JA, SHIKE M, eds. *Modern Nutrition in health and disease* Phildadelphia: Lea & Febiger, 1994:1102-1134.

66. GABLE J. *Counselling skills for dietitians.* Oxford: Blackwell Science, 1997.

67. D'IVERNOIS J, GAGNAIRE R. *Educare il paziente - Guida all'approccio medico-terapeutico.* Milano: MEDISERVE, 1998.

68. MONTEON FJ, LAIDLAW SA, SHAIB JK, KOPPLE JD. *Energy expenditure in patients with chronic renal failure.* Kidney Int 1986; 30:741-747.

69. KOPPLE JD, MONTEON FJ, SHAIB JK. *Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure.* Kidney Int 1986; 29:734-742.

70. SKORECHI K, GREEN J, BRENNER BM. *Chronic renal failure.* In: BRAUNWALD E, FAUCI AS, KASPER DL, HAUSER SL, LONGO DL, JAMESON JJ, eds. *Harrison's principles of internal medicine.* NY: McGraw-Hill, 2001:1551-1562.

71. GIBSON RS. *Food consumption of individuals.* In: Gibson RS, ed. *Principles of nutritional assessment.* Oxford: Oxford University Press, 1990:37-54.

72. DWYER JT. *Dietary assessment.* In: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. *Modern Nutrition in health and disease.* Philadelphia: Lea & Febiger, 1994:842-860.

73. GOLDSTEIN J. *Assessment of nutritional status in renal disease.* In: MITCH WE, KLAHR S, eds. *Handbook of nutrition and the kidney.* Philadelphia: Lippincot-Raven, 1998:45-86.

74. BEDOGNI G, BERNINI CARRI E, GATTI G, *et al. Comparison of food composition tables and direct chemical analysis for the assessment of food intake in a military community.* Int J Food Sci Nutr 1999; 50:73-79.

75. BATTISTINI N, CASELLI D, BEDOGNI G, GATTI G. *Food intake in University students and its impact on nutritional status.* Nutr Res 1992; 12:223-233.

76. SOCIETÀ ITALIANA DI NUTRIZIONE UMANA. *Energia.* In: SOCIETÀ ITALIANA DI NUTRIZIONE UMANA, ed. *Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana.* Milano: EDRA, 1998:20-57.

77. BEDOGNI G, BORGHI A, BATTISTINI N. *Manuale di valutazione antropometrica dello stato nutrizionale.* Milano: EDRA, 2001.

78. FRISANCHO A. *Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status.* Ann Arbor: The University of Michigan Press, 1990.

79. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* Geneva: World Health Organization, 1998.

80. SOUBA WW. *Nutritional support.* N Engl J Med 1997; 336:41-48.

Nota

I valori di riferimento per gli esami bioumorali sono tratti da LAPOSATA M. *SI unit conversion guide.* Boston: NEJM Books, 1992.

SIGLE

24HR	Recall delle 24 ore
2SF	Sommatoria delle pliche tricipitale e sottoscapolare
3DD	Diario alimentare dei 3 giorni
7DD	Diario alimentare dei 7 giorni
95% CI	Intervallo di confidenza al 95%
ΔN	Bilancio dell'azoto
AC	Circonferenza del braccio
ACT	Dispendio energetico dovuto all'attività fisica
ADA	American Dietetic Association
AFA	Area adiposa del braccio
AMA	Area muscolare del braccio
BEE	Dispendio energetico basale
BH	Statura
BMI	Body mass index
BUN	Azoto ureico plasmatico
BW	Peso corporeo
C_{CR}	Clearance della creatinina
CRF	Insufficienza renale cronica
DH	Storia dietetica
DOQI	Dialysis Outcome Quality Initiative
EAA	Aminoacidi essenziali
EBM	Evidence-based medicine
EDTNA	European Dialysis and Transplantation Nurse Association
ERCA	European Renal Care Association
FFM	Massa magra
FM	Massa grassa
FN_o	Azoto fecale
GFR	Velocità di filtrazione glomerulare
Gn	Glicogeno
HBV	Alto valore biologico (proteine)

HDL	Lipoproteine ad alta densità
IBW	Peso corporeo ideale
IBW_c	Peso corporeo ideale corretto per il grado di obesità
IDDM	Diabete mellito insulino-dipendente
IGT	Alterata tolleranza al glucosio
LARN	Livello di assunzione raccomandata di un nutriente per la popolazione italiana
LDL	Lipoproteine a bassa densità
LPD	Dieta ipoproteica "classica" (0,6-0,8 g/kg IBW/die)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (Study)
MM	Massa minerale
NCHS	National Center for Health Statistics (USA)
NEAA	Aminoacidi non essenziali
N_i	Introito di azoto
NNT	Numero di pazienti da trattare
N_o	Eliminazione di azoto
OR	Odds-ratio
P_{CR}	Creatininemia
PM	Massa proteica
PRO	Introito proteico
PTH	Paratormone
RBF	Flusso plasmatico renale
RCT	Studio randomizzato controllato
RDA	Livello di assunzione raccomandata di un nutriente
REE	Dispendio energetico a riposo
RR	Rischio relativo
SGA	Valutazione soggettiva dello stato nutrizionale
SI	Sistema Internazionale delle Unità di Misura
SIN	Società Italiana di Nefrologia
SINU	Società Italiana di Nutrizione Umana
SN_o	Azoto eliminato attraverso la cute e gli annessi cutanei
SSF	Plica sottoscapolare
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
SVLPD	Dieta fortemente ipoproteica supplementata (0,3 g/kg IBW/die)

TAA	Area totale del braccio
TBN	Azoto totale corporeo
TBW	Acqua totale corporea
TEE	Dispendio energetico totale
TEF	Effetto termico del cibo
TSF	Plica tricipitale
U_{CR}	Creatininuria
UNA	Escrezione urinaria di azoto ureico
UNN_o	Azoto non ureico urinario
UN_o	Azoto urinario
UUN_o	Azoto ureico urinario
WC	Circonferenza della vita
WHO	World Health Organization

La presente pubblicazione è realizzata con il contributo di

APROTEN®

LA LINEA DI PRODOTTI SICURA E COMPLETA
PER L'ALIMENTAZIONE IPOPROTEICA