

# **Base di evidenza relativa al trattamento dietetico dell'IRC in fase conservativa**

Giorgio Bedogni

# Obiettivo

- Discutere il razionale d'impiego e l'evidenza di efficacia della dieta ipoproteica nel trattamento conservativo dell'insufficienza renale cronica (IRC)

# Dieta e terapia conservativa

- Prevenire o controllare le alterazioni metaboliche dell'IRC
- Rallentare la progressione dell'IRC
- Raggiungere e/o mantenere uno stato nutrizionale soddisfacente

Fantuzzi AL e Bedogni G. Dieta ipoproteica e insufficienza renale cronica. UTET: 2001.

# Dieta ipoproteica

## Effetti fisiopatologici

- Iperazotemia
- Acidosi
- Iperparatiroidismo
- Contrazione della velocità di filtrazione glomerulare
- Insulino-resistenza

## Effetto su mortalità e ricorso alla terapia sostitutiva

# Dieta ipoproteica

## Effetti fisiopatologici

- *Iperazotemia*
- Acidosi
- Iperparatiroidismo
- Contrazione della velocità di filtrazione glomerulare
- Insulino-resistenza

## Effetto su mortalità e ricorso alla terapia sostitutiva

# Iperazotemia

- L'urea è prodotta dalla deaminazione epatica degli aminoacidi disponibili in eccesso rispetto alle esigenze dell'organismo
- La riduzione dell'introito proteico determina una riduzione del pool degli aminoacidi disponibili e della produzione di urea

Waterlow JC. Nutr. Res. Rev. 1999;12:25.

# Acidosi

## Effetti fisiopatologici

- Iperazotemia
- *Acidosi*
- Iperparatiroidismo
- Contrazione della velocità di filtrazione glomerulare
- Insulino-resistenza

## Effetto su mortalità e ricorso alla terapia sostitutiva

# Acidosi

- Una dieta di tipo “occidentale” produce all’incirca 1 mmoL / kg peso corporeo / die di acidi non carbonici
- Essi derivano prevalentemente dal metabolismo di aminoacidi solforati e cationici e dall’idrolisi dei fosfati introdotti con la dieta
- La produzione renale di ammonio è il meccanismo che consente l’eliminazione di questi acidi

Rose BD & Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill: 2001.

# Acidosi

- La produzione di ammonio si riduce in corso di IRC
- La riduzione dell'introito proteico determina una riduzione della produzione di acidi non carbonici

# Dieta ipoproteica

## Effetti fisiopatologici

- Iperazotemia
- Acidosi
- *Iperparatiroidismo*
- Contrazione della velocità di filtrazione glomerulare
- Insulino-resistenza
- Effetto su mortalità e ricorso alla terapia sostitutiva

# Iperparatiroidismo

- Patogenesi

- $\uparrow \text{HPO}_4^- \rightarrow \text{Ca}^{2+} + \text{HPO}_4^- \rightarrow \downarrow \text{Ca}^{2+} \rightarrow \uparrow \text{PTH}$

- $\downarrow$  Calcitriolo

- Quadri clinici

- osteomalacia, osteite fibroso-cistica, rallentamento della crescita ossea

# Iperparatiroidismo

- La riduzione dell'introito proteico determina una riduzione della fosfatemia e quindi dell'ipocalcemia e della secrezione di PTH

# Contrazione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG)

## Effetti fisiopatologici

- Iperazotemia
- Acidosi
- Iperparatiroidismo
- *Contrazione della velocità di filtrazione glomerulare*
- Insulino-resistenza

Effetto su mortalità e ricorso alla terapia sostitutiva

## Contrazione di VFG

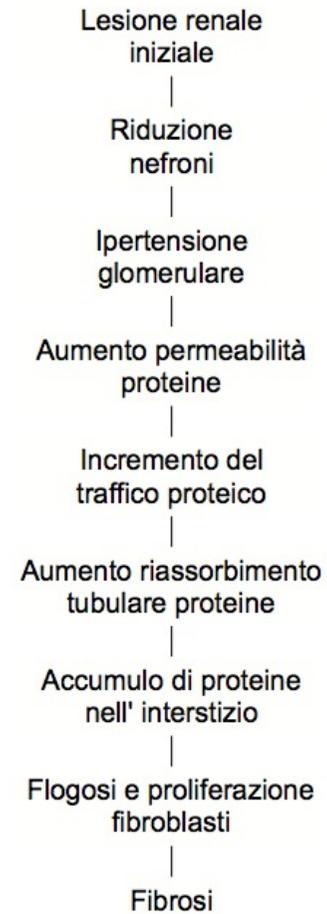
“On the basis of the available evidence we advance a comprehensive hypothesis to account for the progressive deterioration in kidney function seen not only with renal disease but with so-called normal aging”

Brenner BM et al. New Engl J Med 1982;307:652

## Contrazione di VFG

- Una metanalisi ha calcolato una riduzione di VFG pari a 0.53 (95%CI da 0.08 a 0.98) mL/min/anno nei pazienti trattati con dieta ipoproteica rispetto a quelli non trattati  
Kasiske BL et al. Am J Kidney Dis. 1998;31:954.
- La rilevanza clinica di questo riscontro è dubbia e non spiega l'effetto protettivo nei confronti della “morte renale”  
Fouque D et al. Cochrane Database Syst Rev 2009(3):CD001892.

# Contrazione di VFG



Ruggenti P & Remuzzi G. Annu. Rev. Med. 2000; 51:315.

# Dieta ipoproteica

## Effetti fisiopatologici

- Iperazotemia
- Acidosi
- Iperparatiroidismo
- Contrazione della velocità di filtrazione glomerulare
- *Insulino-resistenza*

## Effetto su mortalità e ricorso alla terapia sostitutiva

# Insulino-resistenza

- Una resistenza dei tessuti periferici all'insulina è comune in corso d'IRC
- La dieta ipoproteica riduce l'insulino-resistenza anche se il meccanismo della sua azione è incerto

Rigalleau V et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:463.

# Dieta ipoproteica

## Effetti fisiopatologici

- Iperazotemia
- Acidosi
- Iperparatiroidismo
- Contrazione della velocità di filtrazione glomerulare
- Insulino-resistenza

*Effetto su mortalità e ricorso alla terapia sostitutiva*

## **“Morte renale”**

- La “morte renale” è un outcome composito che include mortalità, ingresso in dialisi e ricorso al trapianto

Fouque D et al. Cochrane Database Syst Rev 2009(3):CD001892.

# Nefropatie non diabetiche

Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults (Review)

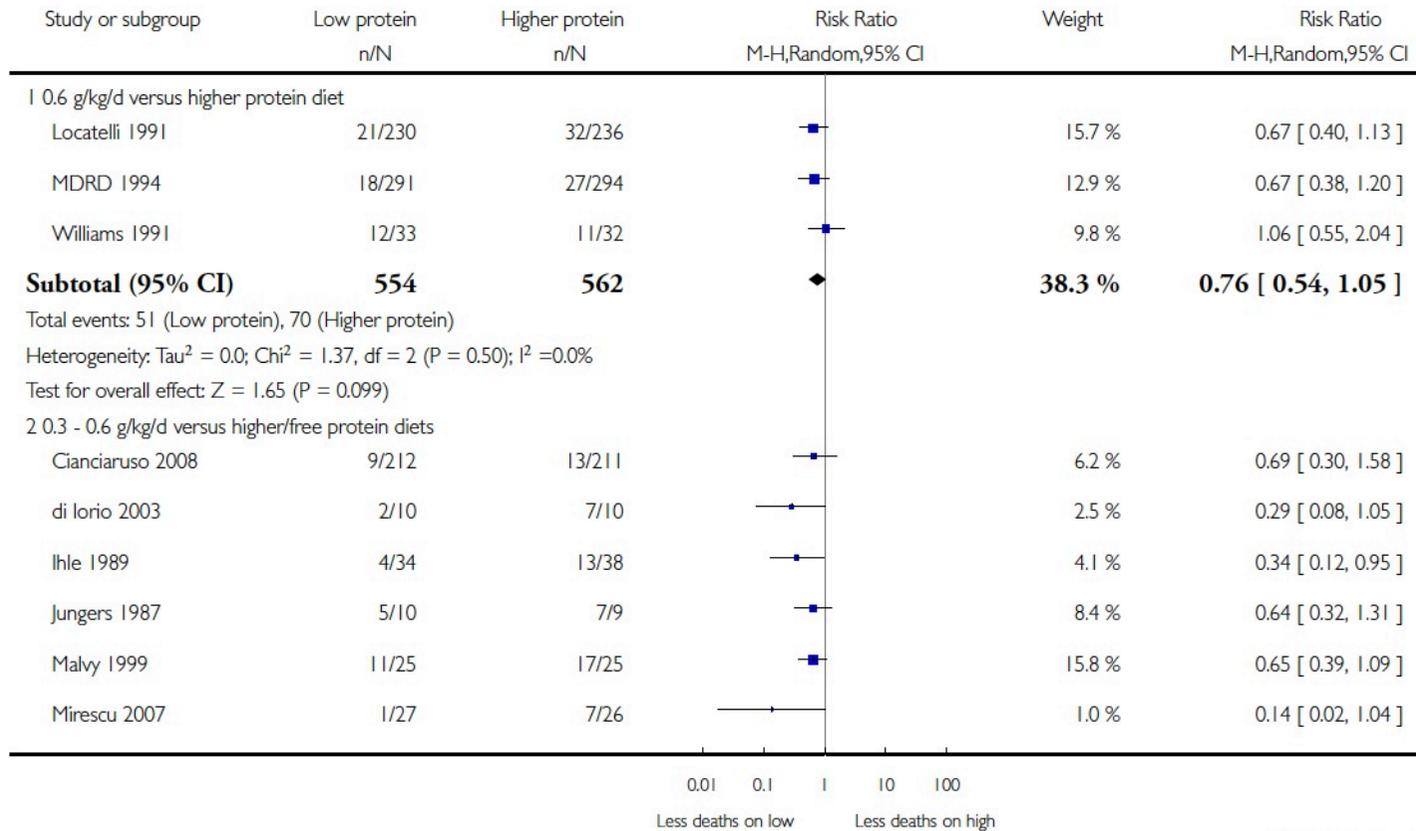
Fouque D, Laville M, Boissel JP



Fouque D et al. Cochrane Database Syst Rev 2009(3):CD001892.

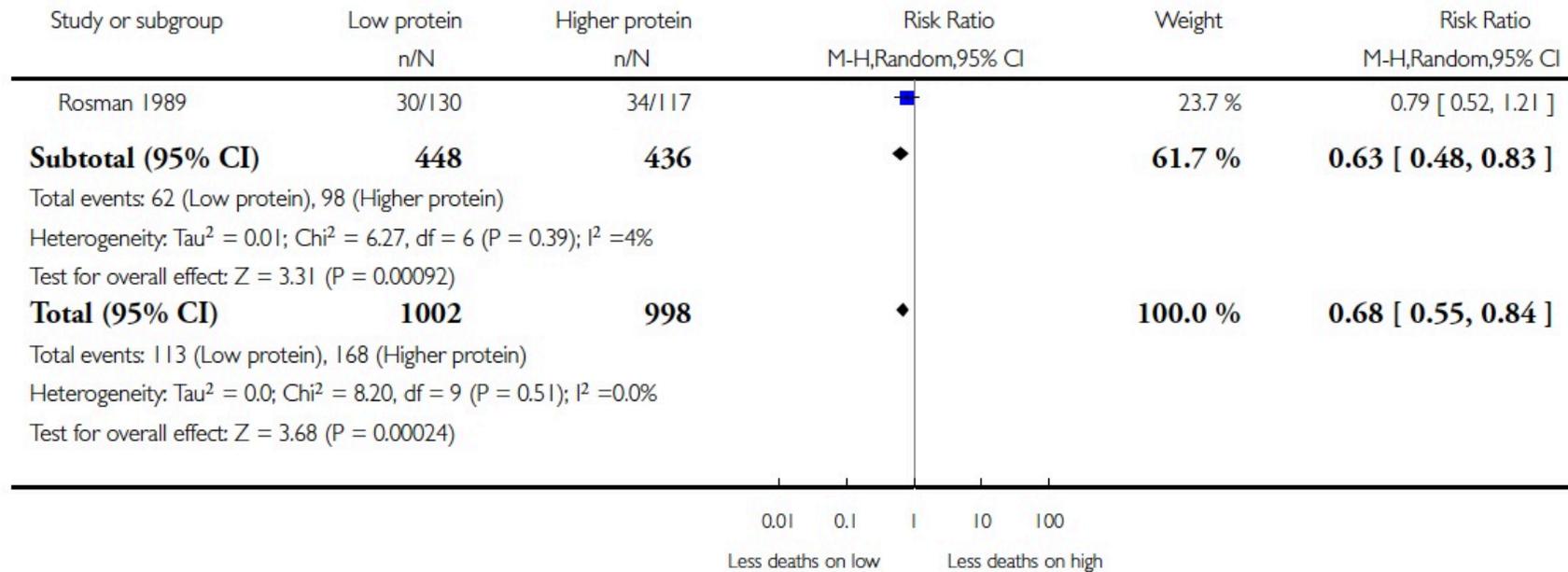
# Nefropatie non diabetiche

Outcome: I Renal death



(Continued . . .)

# Nefropatie non diabetiche



**Absolute risk reduction = 6% (95%CI 2% to 9%)**

**Number needed to treat (1-year) = 18 (95%CI 12 to 40)**

# Nefropatia diabetica

## Protein restriction for diabetic renal disease (Review)

Robertson L, Waugh N, Robertson A



# Nefropatia diabetica

- “The present body of evidence is limited, and we need studies which are long term and which report *important outcomes* such as end-stage renal disease and which examine the balance between efficacy, safety and compliance”

# **Nefropatia diabetica**

“All studies investigated renal function by glomerular filtration rate or creatinine clearance. One study (Hansen, 2002) assessed the relative risk of end-stage renal disease or death”

# Nefropatia diabetica

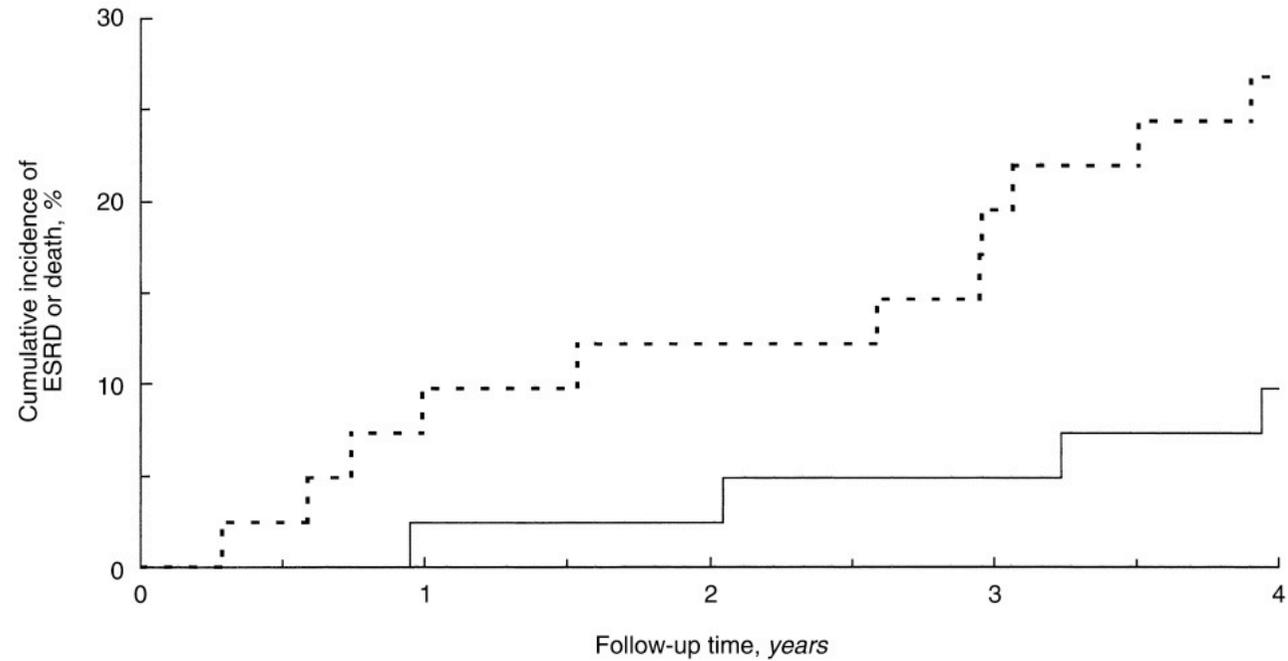
*Kidney International, Vol. 62 (2002), pp. 220–228*

Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy

**HENRIK P. HANSEN, ELLIS TAUBER-LASSEN, BERIT R. JENSEN, and HANS-HENRIK PARVING**

*Steno Diabetes Center, Gentofte, Denmark*

# Nefropatia diabetica



Usual-protein diet	41	40	37	37	36	36	33	31	30
Low-protein diet	41	41	40	40	40	39	39	38	37

Fig. 3. Cumulative incidence of end-stage renal disease (ESRD) or death in type 1 diabetic patients with progressive diabetic nephropathy in the usual-protein group (dashed lines) and the low-protein diet group (solid line). Log rank test,  $P = 0.042$ . The numbers at the bottom denote the number of patients in each group at risk for the event at baseline and after each six month period.

**Absolute risk reduction = 17%**

**Number needed to treat (4-year) = 6**

## **Qual è la restrizione efficace?**

“The optimal level of protein intake cannot be deduced from the present work”

Fouque D et al. Cochrane Database Syst Rev 2009(3):CD001892.

## Qual è la restrizione efficace?

“However, based on urinary collection of protein waste products, the actual reduction in protein intake between groups in each study was less than expected and close to 0.2 g/kg/d (Locatelli 1991), 0.25 g/kg/d (Ihle 1989; Williams 1991), 0.3 g/kg/d (Rosman 1989) and 0.35 g/kg/d (MDRD 1994; Kopple 1997). This value should be considered to be the true therapeutic intervention estimated by the present review.”

Fouque D et al. Cochrane Database Syst Rev 2009(3):CD001892.

## Qual è la restrizione efficace?

- L'effetto "terapeutico" della dieta ipoproteica è presente per valori di introito proteico  $\leq 0.8$  g / kg peso corporeo / die.
- Il fabbisogno proteico medio di un paziente con IRC non complicata è 0.6 g / kg peso corporeo / die (lo stesso di uno soggetto sano).

Monteon FJ et al. *Kidney Int.* 1986;30:74.

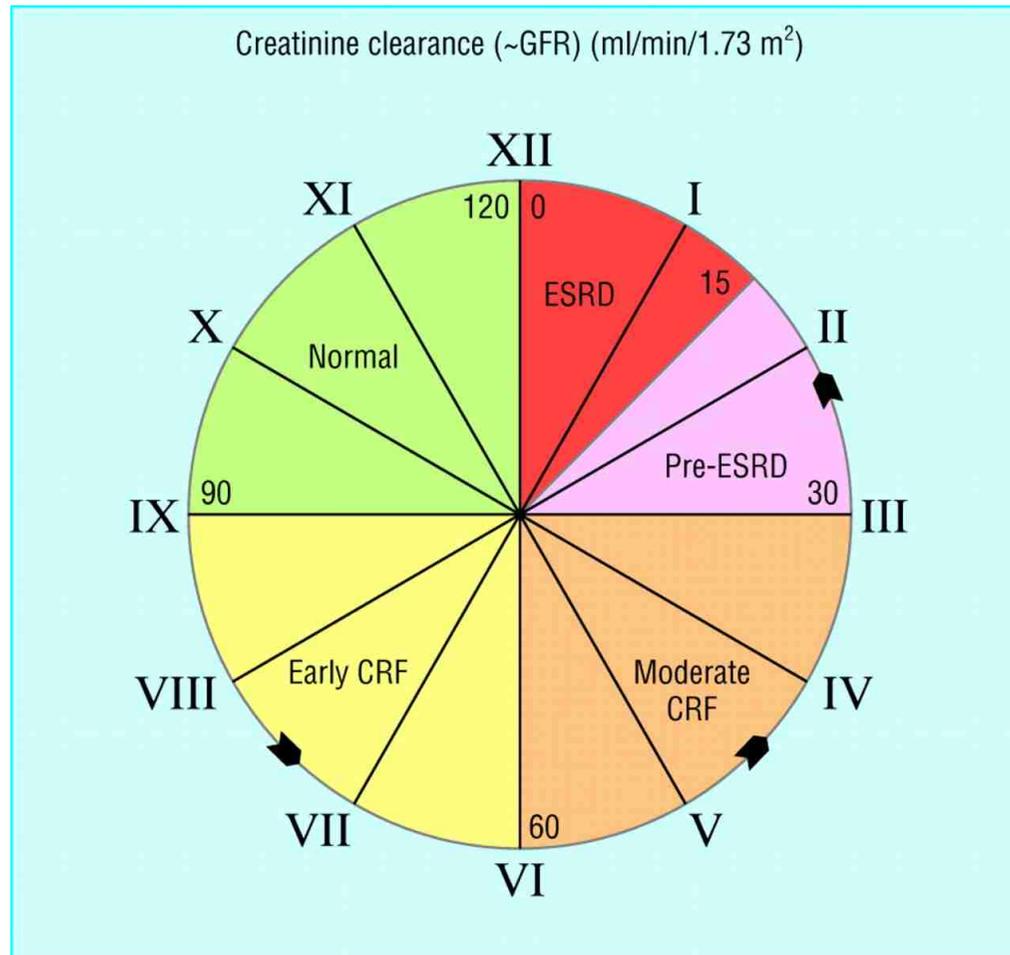
Kopple JD et al. *Kidney Int.* 1986;29:734.

## Qual è la restrizione efficace?

- Regimi dietetici da 0.3 (supplementati) e 0.6-0.8 g proteine / kg peso corporeo / die sono sicuri purché i pazienti siano seguiti da dietisti esperti

Franch HA et al. Annu Rev Nutr 2009;29:341.  
Aparicio M. J Ren Nutr 2009;19:S5.

# Quando iniziare la restrizione?



# Critiche alla dieta ipoproteica

- Inadeguatezza dell'outcome morte renale
- Induzione di malnutrizione
- Inferiorità rispetto ai farmaci
- Scarsa compliance
- Costo elevato

# Critiche alla dieta ipoproteica

- *Inadeguatezza dell'outcome morte renale*
- Induzione di malnutrizione
- Inferiorità rispetto ai farmaci
- Scarsa compliance
- Costo elevato

# Morte renale

- Outcome con beneficio accertato sul paziente (ritardo della dialisi) e sulla società (disponibilità di posti in dialisi e riduzione dei costi)
- È l'outcome di molti studi farmacologici!

# Critiche alla dieta ipoproteica

- Inadeguatezza dell'outcome morte renale
- *Induzione di malnutrizione*
- Inferiorità rispetto ai farmaci
- Scarsa compliance
- Costo elevato

# Malnutrizione

“Recent publications clearly support the contention that controlled protein restriction (low protein diets or keto-acid/amino acid-supplemented very low protein diets during the predialysis phase do not lead to malnutrition or influence mortality at the start of dialysis or during subsequent treatment with renal replacement therapy”

Aparicio M. J Ren Nutr 2009;19:S5.

# Malnutrizione

“One could object that these patients were carefully selected and monitored. This point is important because a nutritional survey should be the main feature of an adequate, long-term follow-up of chronic kidney disease patients before renal replacement therapy”

Aparicio M. J Ren Nutr 2009;19:S5.

# Malnutrizione

## Implementation of Standardized Nutrition Guidelines by Renal Dietitians Is Associated With Improved Nutrition Status

*Katrina L. Campbell, BHealth Sci (Hons), PhD,<sup>★</sup> Susan Ash, BSc, Dip Nut Diet, MHealth Planning, PhD,<sup>†</sup> Rachel Zabel, B Hlth Sci (Hons),<sup>†</sup> Catherine Mcfarlane, BSc, M Nutr Diet,<sup>‡</sup> Philip Juffs, BSc, Grad Dip Nutr Diet,<sup>§</sup> and Judith D. Bauer, BSc, Grad Dip Nut Diet, M Hlth Sc, PhD<sup>¶</sup>*

*Journal of Renal Nutrition, Vol 19, No 2 (March), 2009: pp 136–144*

# Critiche alla dieta ipoproteica

- Inadeguatezza dell'outcome morte renale
- Induzione di malnutrizione
- *Inferiorità rispetto ai farmaci*
- Scarsa compliance
- Costo elevato

# Farmaci

- L'evidenza disponibile dimostra un effetto di potenziamento tra la dieta e i farmaci  
Levey AS J Am Soc Nephrol 1999;10:2426.
- “Even if it is more difficult to modify dietary habits than taking blood pressure treatment, a restricted protein intake should be proposed to the patients in addition to other current and future renoprotective treatments”  
Fouque D et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD001892.

# Farmaci

- Lo studio Steno dimostra chiaramente un effetto di potenziamento della dieta rispetto ai farmaci

Hansen HP et al. *Kidney Int.* 2002;62:220.

# Critiche alla dieta ipoproteica

- Inadeguatezza dell'outcome morte renale
- Induzione di malnutrizione
- Inferiorità rispetto ai farmaci
- *Scarsa compliance*
- Costo elevato

# Compliance

- “... Although this is an imperfect compliance, it represents a substantial reduction in protein intake”

Walser M. Kidney Int. 1999;55:771.

# Compliance

- “... Although this is an imperfect compliance, it represents a substantial reduction in protein intake”

Walser M. Kidney Int. 1999;55:771.

# Compliance

“However, based on urinary collection of protein waste products, the actual reduction in protein intake between groups in each study was less than expected and close to 0.2 g/kg/d (Locatelli 1991), 0.25 g/kg/d (Ihle 1989; Williams 1991), 0.3 g/kg/d (Rosman 1989) and 0.35 g/kg/d (MDRD 1994; Kopple 1997). This value should be considered to be the true therapeutic intervention estimated by the present review.”

Fouque D et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD001892.

# Critiche alla dieta ipoproteica

- Inadeguatezza dell'outcome morte renale
- Induzione di malnutrizione
- Inferiorità rispetto ai farmaci
- Scarsa compliance
- *Costo elevato*

# Costo

- Il costo di un mese di dieta ipoproteica è 1/10 di quello di un mese di emodialisi

Quintaliani G. G Ital Nefrol. 2008;25 Suppl 42:S50.

**Grazie**