MedSpace

CLINICAL EXPERIENCES

Urology

Trattamento conservativo dell'insufficienza renale cronica

A cura di

Maurizio Muscaritoli, Liliana Garneata

© 2026 Oxys Publishing

Open access at www.oxyspub.com

DOI: 10.5281/zenodo.24083098

OXYS PUBLISHING

Oxys™ Publishing
Copyright © 2026
This work is licensed under a
Creative Commons Attribution 4.0
International License (CC BY 4.0).
Open access at www.oxyspub.com
DOI: 10.5281/zenodo.24083098



Stampato in Italia su carta ecologica FSC, nel rispetto del *Forest Stewardship Council*
per la gestione forestale responsabile e la tracciabilità dei prodotti derivati.

Fabbisogni nutrizionali nei pazienti con IRC

Prof. Maurizio Muscaritoli
Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi di ROMA "La Sapienza"

La malattia renale cronica (CKD, Chronic kidney disease) può essere definita in maniera scolastica come una progressiva e insidiosa riduzione della filtrazione glomerulare evolvente nel corso di anni o decenni rimanendo per molto tempo del tutto asintomatica. È uno dei motivi per i quali è importante intercettare precocemente pazienti ancora apparentemente in salute ma che potrebbero già presentare una significativa riduzione del filtrato glomerulare. La malattia può essere definita anche come riduzione della capacità dei reni di espletare le specifiche funzioni (escretoria ed endocrina), oppure, come sindrome clinicometabolica conseguente alla cronica e irreversibile riduzione delle strutture renali funzionanti. Qualunque sia la definizione assunta, sappiamo che, lungi dall'essere una patologia d'organo, la malattia renale cronica diventa ben presto sistemica a causa del notevole impatto che ha sulla funzionalità di diversi organi e apparti.

Poiché le cause principali della CKD sono rappresentate da diabete e ipertensione arteriosa, la sua prevalenza è piuttosto elevata: circa il 20% della popolazione negli Stati Uniti e il 13% nella popolazione italiana è portatrice di un'insufficienza renale cronica, mentre il 5% degli italiani presenta una riduzione della funzione renale espressa dal filtrato glomerulare (GFR) ≤ 60 ml/min.[1]
Per le tante funzioni del rene, al di là della filtrazione e del riassorbimento, si riscontrano altrettante alterazioni sistemiche che impattano sullo stato di salute e sulla sopravvivenza dei malati con CKD. Alcune di queste, come l'acidosi metabolica e l'iperfosfatemia, assumono particolare rilevanza.
Una complicanza sistemica della CKD, così come di molte altre malattie croniche, consiste nella malnutrizione proteico-calorica, che la comunità nefrologica chiama Protein-energy wasting (PEW), indicando con questa espressione un quadro fenotipico caratterizzato da una potenziale riduzione della massa muscolare associata alla presenza di risposta infiammatoria.[2]
Si diagnostica una condizione di PEW o malnutrizione proteico-calorica nel paziente con nefropatia cronica in presenza di tre caratteristiche:

- bassi livelli di albumina, di transtiretina o di colesterolo
- bassi o ridotti livelli di massa grassa o perdita di peso con ridotto intake di proteine ed energia
- ridotta massa muscolare, evidenziata da indici antropometrici o da diagnostica per immagini (sempre più frequentemente utilizzata per diagnosticare alterazioni della composizione corporea in corso di malattie croniche, soprattutto in campo oncologico).

Secondo i criteri proposti dalla comunità nefrologica, le tre condizioni sopra citate devono essere compresenti per una diagnosi di PEW in corso di CKD.[3]
In termini di valori percentuali, la prevalenza di PEW nella fase pre-dialitica appare piuttosto elevata ma anche molto dispersa, 20-80%, poiché non sempre i criteri utilizzati per la diagnosi sono uniformi e le popolazioni di pazienti in cui la malnutrizione viene testata possono essere disomogenei. Anche la prevalenza durante la malattia dialitica risulta elevata, 23-73%.[4] La patogenesi della PEW in fase pre-dialitica e dialitica è in parte comune e in parte peculiare delle due fasi. Seguendo le tipiche fasi dell'evoluzione del danno renale, dal primo stadio in cui viene compromesso il parenchima fino alla morte renale (ESRD, End-stage renal deasease), corrispondente all'inizio della terapia sostituiva, la slide mostra i diversi valori di prevalenza della patologia nella popolazione americana e l'aumentare della prevalenza con il progredire della CKD, insieme ad alterazioni progressive dell'appetito.[5]

PROTEIN-ENERGY WASTING

- Prevalence in pre-dialytic phase is 20-80% (based on the different nutritional indices used and type of population)
- Prevalence during dialysis is 23-73%

Fouque D et al. Kidney Int. 2008; Kalantar-Zadeh K et al. Am J Kidney Dis 2003; Locatelli F et al. Nephrol Dial Transplant 2002; Aparicio M et al. Nephrol Dial Transplant 1999

Valori di prevalenza della patologia nella popolazione americana

Nella malattia renale cronica, lo stato nutrizionale ha un impatto non soltanto in termini di mortalità e morbilità, ma anche sulla qualità di vita e su alcuni indicatori importanti nel monitoraggio dell'efficacia e dell'appropriatezza delle terapie, come i giorni di ospedalizzazione, le ri-ospedalizzazioni, la durata delle ospedalizzazioni e la necessità di assistenza, significativamente più alti nei pazienti portatori di malnutrizione proteico-calorica.[6]
La CKD non sfugge al paradigma della complessità proprio di una malattia sistemica e cronicamente evolutiva. I presupposti fisiopatologici alla base del quadro fenotipico della PEW sono diversi in termini di impatto e natura, là dove la risposta infiammatoria alle tossine uremiche e la probabilitàdi sviluppare un ipercatabolismo costituiscono già di per sé fattori sufficienti a predisporre il malato al progressivo deterioramento dello stato nutrizionale.[3]
In presenza di CKD, infatti, così come di tante altre malattie croniche, si perde la capacità di adattamento alla riduzione degli apporti proteici e calorici che, in condizione di salute, dà luogo alle risposte metaboliche note: aumento della sensibilità insulinica, riduzione della spesa energetica e spinta all'assunzione di cibo attraverso i meccanismi centrali che controllano fame/sazietà. Nella malattia renale cronica insorge l'acidosi metabolica, con aumentata disponibilità di aminoacidi, legata anche alla riduzione di sensibilità insulinica, mentre l'alterata clearance di leptina e grelina induce una sensazione di anoressia tanto più spiccata quanto più è avanzata la malattia renale. C'è poi infiammazione legata alla conseguente resistenza insulinica e all'eventuale perdita di aminoacidi durante la fase dialitica.[2]
Un altro aspetto importante della patologia è caratterizzato dalla progressiva perdita di massa muscolare (muscle wasting), che nei quadri più avanzati configura una condizione di cachessia, tipica della malattia oncologica ma anche di quella renale cronica e dello scompenso cardiaco. L'alterata sensibilità a IGF-1 e il ruolo delle citochine impattano sia sulla modulazione dei pathway implicati nella sintesi proteica - principalmente mTOR (mammalian target of rapamycin), che rappresenta un crocevia per la sintesi proteica a livello muscolare – sia sulla riduzione della fosforilazione di AKT, causando una ridotta risposta anabolica e un'aumentata degradazione proteica a livello muscolare. Probabilmente anche in corso di CKD la perdita di massa muscolare è sostenuta da meccanismi di apoptosi attraverso un'attivazione delle caspasi. Incide, inoltre, il ruolo della miostatina, un fattore regolatorio negativo di massa muscolare: tanto maggiori sono i livelli di miostatina, o come proteina o come espressione genica, tanto minore è la massa muscolare. L'iper-espressione della miostatina che si verifica in corso di molte malattie croniche, come cancro e CKD, è considerata uno dei meccanismi attraverso cui il malato perde progressivamente massa muscolare.[7]
Un ruolo importante nella perdita muscolare è svolto dall'acidosi o dall'alterato controllo del pH sanguigno: l'apporto di fenilalanina, espressione di catabolismo proteico, aumenta progressivamente con il ridursi del pH e, in presenza di valori < 22 di bicarbonati, si produce una notevole spinta catabolica.[8]

Gli effetti dell'acidosi, però, non si limitano al deterioramento del muscolo. Sono anche all'origine di una ridotta sintesi di albumina, considerata in parte un indicatore dello stato nutrizionale del paziente, poiché la risposta infiammatoria sistemica è in grado di ridurre la sintesi epatica di albumina a favore della sintesi di proteine di fase acuta come la C-reattiva. L'acidosi inoltre può peggiorare una malattia ossea preesistente, altera la tolleranza glicidica, favorisce il rischio di ipercaliemia, aumenta la velocità di progressione del danno renale e stimola l'infiammazione.[9] È ben dimostrata l'associazione fra bassi livelli sierici di albumina, scarso controllo dell'acidosi e infiammazione. Si tratta di un'associazione letale che contribuisce a impattare negativamente sullo stato metabolico del malato.[10]

Dal punto di vista nutrizionale, la terapia conservativa della malattia renale cronica si basa sulla restrizione proteica, anche se oggi in misura meno rigida rispetto al passato. L'origine dell'approccio ipoproteico risiede nella teoria del nefrone intatto, sviluppata nel 1981 a Bethesda da Hostetter e Barry Brenner.[11] I due ricercatori dimostrarono che, in seguito a nefrectomia, i glomeruli residui venivano sottoposti a un aumentato carico di lavoro, ossia che la vasodilatazione cronica renale portava ad iperfiltrazione, a cambiamenti della selettività nella permeabilità, con danno e proliferazione cellulare, albuminuria, danno mesangiale, ipertrofia del mesangio e sclerosi glomerulare. Poiché il pasto proteico aumenta significativamente la vasodilatazione e il flusso renale plasmatico, osservarono che era possibile ridurre il danno glomerulare sottoponendo gli animali da esperimento a diete con basso apporto di proteine.[12] Nonostante la genialità dell'intuizione, alla base di numerosi studi successivi, ancora oggi si discute sulla reale efficacia della restrizione proteica in soggetti umani. Nel 1994, lo studio MDRD (Modifiction of Diet in Renal Desease), pubblicato dal New England, contribuì a dividere l'opinione fra sostenitori e detrattori dell'approccio ipoproteico. Nonostante il dibattito in corso e nonostante la disponibilità di farmaci in grado di modificare in maniera altrettanto significativa l'emodinamica glomerulare, è ormai consolidata l'opinione secondo cui una dieta a basso contenuto di proteine possa effettivamente rallentare la progressione del danno renale.[13]

La visione attuale dell'intervento nutrizionale per il trattamento conservativo della CKD è certamente più ampia rispetto al passato, individuando nella restrizione proteica tre grandi obiettivi: la renoprotezione, non soltanto in terminidi prevenzione della sclerosi glomerulare ma anche di riduzione della proteinuria; la mitigazione dei sintomi uremici nella fase più avanzata della malattia; e, in generale, il paradigma di una sana e corretta alimentazione.[14] La restrizione proteica, in effetti, ha dimostrato molteplici benefici nella gestione del malato con CKD.[15, 16, 17, 18, 19]

Da questo punto di vista, le raccomandazioni attuali per i pazienti con malattia renale cronica prevedono anche l'eventuale integrazione con specifici nutrienti. L'assunzione proteica oggi raccomandata è di circa 0.8 g/kg di peso corporeo al giorno, con restrizioni via via più importanti con il ridursi del filtrato glomerulare. Tale quantità corrisponde di fatto a una dieta normoproteica, ma appare restrittiva in relazione agli apporti medi registrati nella popolazione statunitense e occidentale in genere, dove il consumo di proteine arriva anche a 1.3-1.5 g/kg/die. In passato il concetto di dieta restrittiva si attestava su valori pari a 0.6 g/kg/die o addirittura 0.3 g/kg/die, mentre oggi si ritiene che un apporto proteico di 0.8 g/kg/die rappresenti il giusto compromesso per prevenire l'eventuale ipercatabolismo innescato da un'eccessiva restrizione.

Anche gli studi di farmacoeconomia dimostrano che, se implementata correttamente, la LPD (Low protein diet) nella malattia renale cronica ha una migliore costo-efficacia rispetto al non trattamento per i primi dieci anni, sia in termini di QALY sia in termini di risparmi.[20]

Quando parliamo di proteine parliamo anche di proteine muscolari. Oggi il muscolo è considerato come un organo metabolicamente attivo e non soltanto come il tessuto preposto al mantenimento della motilità o della stazione eretta, la cui perdita comporta un impatto estremamente negativo sulla morbilità e mortalità dei pazienti. Nella malattia renale cronica la perdita di massa muscolare può dipendere da diete eccessivamente restrittive che, in mancanza di sufficienti quantità caloriche, sono associate a una riduzione del bilancio azotato: in altre parole, se l'apporto energetico risulta inadeguato, a parità di apporti proteici, la perdita di muscolo è maggiore. Il bilancio di azoto in relazione all'apporto calorico rappresenta la base razionale per la raccomandazione di 35 kcal/kg di peso ideale/die per pazienti di età <60 anni e di 30-35 kcal/kg/die per pazienti di età > 60 anni. A fronte di una restrizione sul versante proteico, dunque, è fondamentale prevedere apporti calorici in grado di mantenere il bilancio azotato.[21]

Un altro elemento da considerare nella composizione nu-

trizionale è il fosforo: nella dieta normale si osserva una correlazione diretta fra quest'ultimo e l'apporto proteico, tale per cui è possibile predire la quantità di fosforo assunto in base alla quantità di proteine alimentari assunte.[22] Così come si è scoperto che l'accesso troppo precoce alla dialisi non migliora la sopravvivenza dei pazienti con CKD perché aumenta la mortalità per cause cardiovascolari di circa il 35% rispetto alla popolazione generale, sappiamo anche che il fosfato esercita un'azione killer influenzando negativamente la sopravvivenza dei pazienti nefropatici. Il più alto quartile di fosforemia è associato a un'aumentata velocità di progressione del danno renale.[23] In pazienti con proteinuria questo effetto è forse ancora più evidente. L'iperfosforemia non adeguatamente controllata, o dal punto di vista alimentare o dal punto di vista farmacologico, è in grado di ridurre l'effetto protettivo degli ACE inibitori.[24]

L'aumento della fosforemia, inoltre, è associato al rischio di eventi cardiovascolari, come dimostrato anche da diverse metanalisi. Valori di fosfato > 3.5 mg/dl si associano a un aumento della mortalità cardiovascolare.[25]

I meccanismi dell'aumentata progressione del danno renale per iperfosforemia e dell'aumentato rischio cardiovascolare sono numerosi. Recentemente è emerso il ruolo di una nuova classe di RNA non codificanti, i miRNA, implicata nella patogenesi delle calcificazioni medio-intimali alla base sia della progressione del danno renale sia dell'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare. Si è osservata, infatti, una riduzione dei miRNA anticalcifici e un aumento dei miRNA procalcifici,[26] in grado di veicolare segnali non sempre benefici da un distretto all'altro dell'organismo. Si pensa che questa nuova famiglia di RNA, che rappresenta un campo di ricerca emergente, sia implicata sia nei meccanismi di replicazione tumorale sia in alcuni meccanismi che affliggono poi il paziente oncologico, come la perdita di massa muscolare.

Parlando di novità non si può non alludere all'altro organo nascosto, il microbioma. Oggi sempre più chiaramente emerge che, come per altre patologie croniche, dall'obesità al diabete alla stessa malattia oncologica, sussistono relazioni fra il microbioma e la malattia sistemica. Nel caso della CKD si tratta di una relazione bidirezionale: studi recenti hanno mostrato che la malattia renale contribuisce alla disbiosi e che la disbiosi contribuisce alla progressione del danno renale. Anche in questo caso i meccanismi implicati sono molteplici: un ruolo fondamentale è imputabile alla perditadi barriera intestinale, alla traslocazione batterica o di proteine batteriche che induce una risposta infiammatoria; ma anche alla produzione di alcuni composti, le cosiddette tossine uremiche prodotte nell'intestino, che possono passare il filtro della barriera e riversarsi in circolo, contribuendo alla progressione del danno renale.[27] Per ripristinare l'equilibrio occorre controllare l'apporto proteico; molte aspettative sono riposte nei prebiotici, probiotici o simbiotici, così come nelle terapie assorbenti intestinali. Nel caso in cui sia postulata un'indicazione, può essere opportuno un trapianto fecale.

Nella CKD, in sintesi, l'indicazione è di controllare gli apporti dietetici di proteine con restrizioni a 0.7-0.8 g/kg/die. Sappiamo che la restrizione aumenta con il progredire della malattia renale e che bassi livelli di intake proteico si associano a un'insufficienza nutrizionale in relazione all'insufficienza di aminoacidi essenziali indispensabili per la prosecuzione della sintesi proteica: in mancanza anche un singolo amminoacido, il catabolismo proteico accelera.

Oltre agli apporti di proteine, si raccomanda di monitorare gli apporti di potassio e di fosfato (< 1 g/die, la raccomandazione è di circa 800 mg/die).

In alcuni casi, tuttavia, mantenere gli apporti raccomandati – per es. 35 kcal/kg/die – non è facile, soprattutto se il paziente versa in condizione di anoressia. Può essere quindi necessario ricorrere a supplementi nutrizionali orali o addirittura alla nutrizionale artificiale qualora gli apporti non fossero raggiunti con la dieta.

Conclusioni

- Il supporto nutrizionale è un caposaldo del trattamento della malattia renale cronica. Forse di tutte le malattie croniche, la CKD è quella in cui l'intervento nutrizionale, sia esso di integrazione o di restrizione, appare fondamentale sin dalle prime fasi della riduzione del filtrato glomerulare, onde prevenire, per esempio, il rischio di iperparatiroidismo e la serie di eventi che portano alla malattia ossea.
- Peculiarità del supporto nutrizionale nella CKD:
  - fornisce il quantitativo corretto di energia;
  - riduce l'introito di proteine al minimo necessario per mantenere il bilancio corporeo dell'azoto. A tal proposito, è fondamentale in questi malati un monitoraggio nutrizionale continuativo;
  - riduce diversi micronutrienti pericolosi, come sodio, fosforo, potassio, valenze acide;
  - la "dieta renale" è restrittiva, è generosa soltanto di calorie;
  - genera preoccupazioni infondate sullo stato di nutrizione.
- La "dieta" nella malattia renale cronica è efficace, sicura e migliora la qualità di vita, anche se è difficile da seguire.
- Costituisce un approccio non solo quantitativo ma anche qualitativo.
- Non possiamo non considerare anche il ruolo del microbiota quale altro ambiente da modulare con gli apporti nutrizionali.

Bibliografia

1. Gambaro G. et al. INCIPE Study Group, Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:1946-53
2. Carrero JJ. et al. (ISRNM). J Ren Nutr 2013
3. Foque D et al. Kidney Int 2008
4. Foque D et al. Kidney Int 2008; Kalantar-Zadeh K et al. Am J Kidney Dis 2003; Locatelli F ed al. Nephrol Dial Transplant 2002; Aparicio M et al. Nephrol Dial Transplant 1999
5. Csaba P Kovesdy et al., Am J Clin Nutr 2013; 97: 1163-77
6. Laws et al. J Renal Nutr 2000, 10:139-47
7. Garibotto G. et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2013
8. Garibotto et al. Kidney Int 1994; 45:1432
9. Kraut & Madias, Nat Rev Nephrol 2010; 6(5):274-285
10. Eustace et al. Kidney Int 2004; 65(3): 1031-1040
11. T.H. Hostetter et al. "Hyperfiltratuon in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation", Am. J. Physiol. 241: F85-F93, 1981
12. Brenner BM. Et al. NEJM, 1982
13. Denis Fouque Cochrane LPD 2006
14. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Int Urol Nephrol 2016
15. Cianciaruso, Bellizzi, Nephrol Dial Transplant 2008
16. Aparicio, Nephron 1988
17. Malvy, J Am Coll Nutr 1999
18. Di Iorio, Kidney Int 2003
19. Bellizzi, Kidney Int 2007
20. Foque & Quintiliani, 2014
21. Slomovitz LA et al. Kidney Int, 1989; 35:704
22. Cupisti A. et al. G Ital Nefrol 2011; 28 (3): 278-288
23. Bellasi A, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:883
24. Zoccali C, et al. JASN 2011; 22:1923-30
25. Kestenbaum B et al. Seminars in Dialysis 2007
26. Paloian NJ, Giachelli CM. Am J Physiol Renal Physion 2014
27. Al Khodor S, Shatat IF… Pediatr Nephrol 2016

Dieta fortemente ipoproteica supplementata con chetoanaloghi: cosa c'è di nuovo?

Dr Liliana Garneata
"Dr Carol Davila" Teaching Hospital of Nephrology, Bucharest, Romania

Sono onorata di parlare di dieta a basso contenuto proteico nel Paese in cui è nata. L'ipotesi di ridurre l'apporto proteico nei pazienti con insufficienza renale cronica (CKD, Chronic kidney disease) è un'idea non nuova ma tuttora controversa. Qual è il razionale di una dieta fortemente ipoproteica supplementata con chetoanaloghi? Sappiamo che nei pazienti con CKD il catabolismo porta a una serie di alterazioni, i cosiddetti segni e sintomi dell'uremia, quali:

- Acidosi metabolica
- Iperparatiroidismo
- Produzione di NH_3

I chetoanaloghi degli aminoacidi essenziali sono in grado di catturare i residui azotati dell'urea in eccesso tramite reazione di transaminazione, spezzando così il ciclo vizioso dell'ureogenesi. In altre parole, la supplementazione con chetoanaloghi presenta due importanti benefici: il primo consiste nella possibilità di limitare l'intake proteico in maniera sicura; il secondo nel ridurre la quantità di urea che viene prodotta e che deve quindi essere eliminata attraverso i reni. La condizione, naturalmente, è che si fornisca un apporto energetico sufficiente allo svolgimento dell'attività quotidiana.

Tutti i dati degli studi più recenti, provenienti soprattutto da gruppi italiani, mostrano che una dieta ipoproteica supplementata con chetoanaloghi è efficace nella gestione dei disturbi metabolici della CKD, quali ritenzione dei composti azotati, acidosi metabolica e alterazioni del metabolismo calcio-fosforo. I miglioramenti conseguiti nella gestione dei segni e sintomi uremici, così come nel controllo metabolico, suggeriscono anche la possibilità per il paziente di ritardare l'inizio della RRT.

Quali sono, allora, le controindicazioni? Innanzitutto, l'efficacia di questo tipo di dieta è ancora oggetto di discussione ed è stato menzionato il rischio di malnutrizione. Inoltre, si tratta di un regime dietetico difficile da implementare per la compliance generalmente scarsa, per la necessità di un attento monitoraggio nutrizionale e, infine, per i costi elevati dei chetoanaloghi.

Nuove evidenze sui benefici di una dieta fortemente ipoproteica supplementata con chetoanaloghi

Studi recenti suggeriscono che l'intervento nutrizionale può ridurre la proteinuria in pazienti con diabete. A questo proposito, i dati di uno studio condotto dal professor Teplan mostrano che, in un regime dietetico ipoproteico, la supplementazione con chetoanaloghi ha portato a una rilevante riduzione dei livelli di proteinuria e a un rallentamento significativo nel declino della funzionalità renale in soggetti diabetici rispetto al gruppo di controllo.[1]

La possibilità di ottimizzare il controllo della pressione sanguigna è supportata da uno studio prospettico del professor Bellizzi V et al., che ha coinvolto 110 pazienti agli stadi 4-5 della CKD, mettendo a confronto una dieta ipoproteica (LPD, 0.6 gr/kg/die) con una dieta fortemente ipoproteica + chetoanaloghi (KD, 0.35 g/kg/die). I risultati hanno evidenziato una riduzione della pressione sanguigna solo nel gruppo ricevente la supplementazione con chetoanaloghi, mostrando che la pressione era correlata in modo indipendente all'escrezione urinaria di sodio e all'apporto proteico. [2]

Recentemente, il gruppo italiano del professor Di Iorio ha valutato la possibilità di migliorare tramite intervento nutrizionale anche il metabolismo minerale. Lo studio prospettico, condotto con 99 pazienti agli stadi 4-5 della CKD che presentavano proteinuria al basale, ha valutato gli effetti della sola dieta ipoproteica (LPD, 0.60 g/kg/die) vs dieta ipoproteica supplementata con chetoanaloghi (KD, 0.35 g/kg/ die). In questo secondo gruppo si è registrata una riduzione significativa della proteinuria e del fosfato sierico.[3]

Dal nostro punto di vista ma soprattutto dal punto di vista dei pazienti, la possibilità di posporre l'inizio della RRT rappresenta il parametro più rilevante. Una metanalisi del Cochrane Database condotta su dieci studi mostra un'incidenza della mortalità per insufficienza renale inferiore del 32% fra i pazienti in regime dietetico ipoproteico rispetto ai pazienti riceventi un maggior apporto di proteine.[4] La stessa ipotesi è supportata da un altro studio di Giuliano Brunori et al., che ha coinvolto 56 pazienti anziani non diabetici con CKD, confrontando in maniera prospettica la somministra-zione di chetoanaloghi vs dialisi. I risultati mostrano che l'intervento nutrizionale migliora di molto la probabilità di sopravvivenza dei pazienti rispetto alla RRT.[5]

Riassumendo alcune delle nuove evidenze, emerge che l'intervento nutrizionale può essere efficace nel favorire la sensibilità all'insulina, nel migliorare le alterazioni lipidiche, nel ridurre la proteinuria e nell'ottimizzare la pressione sanguigna, fattori questi ultimi che sappiamo essere coinvolti nell'accelerare la progressione dell'insufficienza renale. Possiamo quindi affermare che un miglior controllo metabolico, così come il rallentamento nel declino della funzionalità renale, contribuiscono a ritardare l'inizio della RRT. Infine, si segnala l'impatto positivo dell'intervento nutrizionale sulla qualità di vita dei pazienti rispetto alla RRT.[6]

Caso di studio

La nostra personale esperienza, in Romania, proviene da uno studio randomizzato controllato, recentemente pubblicato sul *Journal of the American Society of Nephology*. [7] L'obiettivo era valutare l'effetto di due tipi di intervento nutrizionale sulla progressione della CKD: una dieta vegetariana fortemente ipoproteica (0.3 gr/kg/die) con supplementazione di chetoanaloghi vs una normale dieta ipoproteica (0.6 gr/kg/die).
Nello studio sono stati inclusi pazienti con eGFR <30 mL/min, non diabetici, con proteinuria <1 gr per gr di creatina urinaria, e in buono stato nutrizionale.
In tre anni di screening sono stati considerati eleggibili 1.413 pazienti ma solo la metà della popolazione valutata (782 pazienti) si è dimostrata potenzialmente disposta a seguire una dieta vegetariana a bassissimo contenuto proteico. A questi è stato prescritto, per un periodo di run-in di tre mesi, un normale regime ipoproteico (0.6 gr/kg/die), con valutazione bimestrale della compliance. Al termine dei tre mesi, i pazienti che si erano attenuti alla dieta prescritta e rientravano ancora nei criteri di inclusione sono stati randomizzati nei due bracci di trattamento: un gruppo sottoposto a dieta fortemente ipoproteica supplementata con chetoanaloghi (KD) nella dose raccomandata di 1 compressa per 5 kg di peso corporeo ideale al giorno, e il gruppo di controllo che ha proseguito la normale dieta ipoproteica. I pazienti sono stati monitorati per 15 mesi. Vale la pena sottolineare che soloil

14% della popolazione sottoposta a screening iniziale ha potuto essere arruolata per la randomizzazione, ossia solo i pazienti che al termine del periodo di run-in si erano dimostrati realmente in grado di sostenere quel tipo di dieta. L'endpoint primario era valutare la progressione della CKD in base alla necessità di avviare la RRT o a una riduzione dell'eGFR iniziale >50%. La velocità di declino della funzionalità renale rispetto al basale e i disturbi metabolici dell'insufficienza renale avanzata sono stati assunti come parametri di efficacia secondari. Nello studio sono state monitorate variabili di sicurezza, quali lo stato nutrizionale dei pazienti, la compliance alla dieta e lo sviluppo di eventi avversi.

Risultati di efficacia

Progressione della CKD

- Fra i pazienti riceventi supplementazione con chetoanaloghi (101 pazienti), la percentuale di nuovi dializzati è risultata significativamente inferiore rispetto ai pazienti di controllo trattati con normale dieta ipoproteica (99 pazienti): l'11% nel primo gruppo vs il 30% nel secondo.
- 13 pazienti del gruppo KD hanno sviluppato insufficienza renale in stadio terminale, cominciando la RRT, o hanno registrato una riduzione rilevante dell'eGFR inziale >50% vs 42 pazienti del gruppo LPD. È importante sottolineare che tale differenza si è mantenuta statisticamente significativa anche alla luce di altri fattori che sappiamo contribuire alla velocità di progressione dell'insufficienza renale, quali il controllo della pressione sanguigna, la proteinuria, il BMI, ecc.
- Il declino della funzionalità renale, misurato dalla velocità di filtrazione glomerulare, è risultato significativamente inferiore nel gruppo KD rispetto al gruppo LPD: la differenza fra i valori di eGFR dopo i primi tre mesi di intervento nutrizionale e alla fine dello studio mostrano una perdita media di 2 mL/min/anno per i pazienti riceventi chetoanaloghi vs una media di 5 mL/min/anno nel gruppo di controllo. Alla luce di questi dati, dunque, i chetoanaloghi sembrano essere persino più efficaci degli ACE-inibitori/ARB (bloccanti dei recettori dell'angiotensina II); sappiamo infatti che una riduzione della pressione sanguigna di 10 mL/min ottenuta con ACEinibitori produce una riduzione nel declino della funzionalità renale pari a 1.5 mL/min.
- Non si sono rilevate differenze significative fra i due gruppi di studio per quanto riguarda il controllo della pressione sanguigna o la percentuale di pazienti riceventi ACE-inibitori/ARB.

Disturbi metabolici della CKD avanzata

- I livelli di urea sierica si sono significativamente ridotti solo nel gruppo KD.
- Si è riscontrato un miglioramento del controllo metabolico solo nei pazienti riceventi chetoanaloghi, che hanno evidenziato un incremento significativo nei valori di bicarbonato sierico.
- Per quanto riguarda il metabolismo calcio-fosforo, lo studio ha evidenziato un aumento significativo di calcio e una riduzione significativa di fosfati nel braccio di studio KD.

Numero necessario di pazienti da trattare per 1 anno per evitare eventi renali

NNT per evitare la dialisi o una riduzione >50% della funzionalità renale: 4 pazienti con eGFR <30 mL/min. Considerando solo i pazienti con eGFR <20 mL/min, il NNT per evitare la RRT scende a 2.6.

Stato nutrizionale

Non si sono riscontrate variazioni significative in nessuno dei parametri relativi allo stato nutrizionale.

Risultati di sicurezza

Compliance ai regimi dietetici ipocalorici

Fin dall'inizio, i livelli di compliance si sono dimostrati buoni per quanto riguarda l'intake proteico. Anche l'apporto calorico assunto si è avvicinato molto ai valori prescritti. Si tratta di un risultato chiave per l'efficacia dell'intervento al fine di assicurare un buono stato nutrizionale.

Conclusioni

Il regime dietetico a bassissimo contenuto proteico supplementato con chetoanaloghi:

- si è dimostrato efficace nel differire l'inizio della dialisi in pazienti con eGFR <20mL/min, migliorando i disturbi metabolici associati alla CKD;
- sembra essere sicuro dal punto di vista nutrizionale.

È fondamentale selezionare accuratamente i pazienti, monitorarne lo stato nutrizionale e fornire loro counselling adeguato.

Nonostante le evidenze scientifiche, la dieta è tuttora una Cenerentola dominata dalla matrigna e dalle sorellastre, rappresentate dalla dialisi e dal trapianto. È invece auspicabile che l'intervento nutrizionale diventi uno degli elementi importanti all'interno di un modello di cura integrato nel trattamento della CKD.

Bibliografia

1. Teplan et al. Kin Biochem Met. 2:70-73, 2003
2. Bellizzi V et al. Kidney International (2007) 71, 245-251
3. Di iorio et al. Nephrol Dial Transplant (2013) 71, 245-251
4. Fouque D, Laville M, Cochrane Database Syst Rev. 2009
5. Brunori G et al. Am J Kidney Dis. 49:569-580, 2007.
6. Aparicio M et al: Keto Acid Therapy in Predialysis Chronic Kidney Desease Patients: Final Consensus, J Ren Nutr, 2012
7. "Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very LowProtein Diet and CKD Progression", Liliana Garneata et al. J Am Soc Nephrol 2016, Jul;27(7):2164-76