

La terapia dietetico-nutrizionale nella malattia renale cronica

Quando correttamente indicate e applicate le diete ipoproteiche contribuiscono, insieme alla terapia farmacologica, a ritardare l'inizio della dialisi, a ridurre segni e sintomi dell'insufficienza renale e a mantenere lo stato di nutrizione

Adamasco Cupisti

Professore Ordinario di Nefrologia, Università di Pisa, Società Italiana di Nefrologia

La malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD) interessa in Italia il 7-8% della popolazione generale. Una corretta dieta e stile di vita, ed una opportuna terapia farmacologica rappresentano fattori importanti per la sua prevenzione e trattamento (Bellizzi, 2016). Fin dal XIX secolo era stato intuito che la sindrome uremica fosse causata dalla ritenzione di molecole e tossine derivanti dal catabolismo delle proteine. Fu però solo dal 1964, con la pubblicazione da parte di Sergio Giovannetti e Quirino Maggiore di un articolo sulla prestigiosa rivista *The Lancet*, che la dieta ipoproteica cominciò ad assumere il ruolo di vera e propria terapia dell'uremia cronica. Nonostante il successivo avvento della dialisi, ancora oggi la terapia nutrizionale, sebbene con sfumature diverse, ha un ruolo centrale e in alcuni casi insostituibile nel trattamento conservativo della CKD. Nelle fasi precoci di malattia può contribuire a rallentarne la progressione, mentre nelle fasi più avanzate può prevenire e/o correggere segni e sintomi uremici e ritardare l'inizio della dialisi. La terapia dietetica è essenziale anche nella prevenzione e nel trattamento della malnutrizione, degli squilibri idro-elettrolitici e acido-base, e delle alterazioni del metabolismo minerale

(Kalantar-Zadeh, 2017).

Nel 2020 sono state pubblicate le Linee guida NKF-KDOQI per la nutrizione nella CKD (Ikizer, 2020). Per i pazienti non diabetici clinicamente stabili con CKD in stadio 3-5 non in dialisi, si raccomanda un apporto proteico di 0.55-0.60 g/kg/d o una dieta fortemente ipoproteica 0.28-0.43 g/kg/d integrata con aminoacidi essenziali e cheto analoghi (grado 1A). Lo stesso livello di raccomandazione non è stato raggiunto per i pazienti diabetici con CKD, per i quali si suggerisce una restrizione proteica meno spinta (0.6-0.8 g/kg/d).

L'apporto energetico, da sempre considerato di 30-35 Kcal/kg/d, è stato rivisto abbassando il valore minimo a 25 Kcal/kg/d che meglio si adatta alla odierna popolazione di pazienti con CKD, sempre più anziana, comorbida e sedentaria (Ikizer, 2020). La terapia nutrizionale contribuisce ad un miglior controllo idro-elettrolitico e acido-base, dell'ipertensione arteriosa, della dislipidemia, e una riduzione della proteinuria e dell'infiammazione. Nella insufficienza renale cronica, la terapia nutrizionale deve essere considerata alla stregua di un trattamento farmacologico e descritta con le stesse categorie dei farmaci: tipo di dieta, meccanismo d'azione, effetti favorevoli attesi, indicazioni, con-

troindicazioni, reazioni avverse, etc. (Cupisti, 2020). Dato che l'apporto raccomandato di proteine (Recommended Dietary Allowances, RDA) per la popolazione generale è 0.8 g/kg/die di proteine, per dieta ipoproteica (low protein diet, LPD) si intende un apporto proteico <0.8 g/kg/d.

► Le diete ipoproteiche

Sebbene diversi tipi di LPD siano possibili nella pratica clinica, le seguenti combinazioni sono le più frequentemente riportate nella letteratura medica, almeno nei paesi occidentali. Di seguito riportiamo i modelli più seguiti in Italia (D'Alessandro, 2016).

- La **LPD standard** apporta 0.6 g/kg/die di proteine, di cui almeno il 60% ad alto valore biologico, come uova, pesce e carne. Il fabbisogno energetico è garantito dai carboidrati (55-60% dell'apporto energetico totale) e lipidi (30-35% dell'apporto energetico totale). Limitando gli alimenti ricchi di proteine e fosforo (come latticini e alimenti trasformati o con conservanti), la dieta è anche povera di fosforo (600-800 mg/giorno) e di sodio (2-3 g/giorno, corrispondenti a 5-6 grammi di sale da cucina) e calcio. Nel contempo, aumentando l'assunzione di cibi di origine vegetale, integrali, freschi o po-

co lavorati (frutta e verdura fresca, cereali e granaglie) questa dieta ha i benefici additivi descritti in precedenza anche per l'elevato apporto di fibre e alcali. Combinare un basso apporto proteico con un apporto energetico da normale ad elevato può essere più semplice con l'uso di prodotti artificiali aproteici, che rappresentano la fonte energetica principale e ideale per il nefropatico. Questi prodotti includono pasta, tagliatelle, pane, biscotti, farina, minestre e dolci precotti, costituiti da carboidrati, pressoché privi di proteine e fosforo e con basso contenuto di sale. Sono dispensati dalla Regione come alimenti a fini dietetici speciali.

- La **LPD vegana** con proteine complementari fornisce 0.7 g/kg di peso corporeo di proteine. È un'opzione quando non sono disponibili o accettati i prodotti aproteici. Il punto cruciale è coprire il fabbisogno di aminoacidi essenziali in presenza di un apporto proteico inferiore alla RDA. Per raggiungere questo obiettivo la dieta si basa su combinazioni di cereali e legumi per completare l'apporto degli amminoacidi essenziali. Nel complesso, infatti, cereali e legumi sono rispettivamente poveri di lisina e metionina; tuttavia, poiché i cereali sono ricchi di metionina mentre la lisina è ben rappresentata nei legumi, le miscele di cereali e legumi sono complementari e adeguate dal punto di vista nutrizionale.

Nel caso però di una LPD vegana con proteine non selezionate, si ricorre alla integrazione di aminoacidi essenziali e/o chetoacidi (Ketosteril®), nella misura di 1 cp ogni 10 kg di peso corporeo. I chetoacidi sono aminoacidi senza il gruppo aminico, che viene rimpiazzato da un atomo di calcio: nell'uomo è possibile la loro transaminazione al corrispondente aminoacido. In questo modo si riduce ulteriormente la sintesi (e la ri-

tenzione) di urea grazie al diverso destino del gruppo aminico. Questa dieta prevede esclusivamente alimenti di origine vegetale (frutta, verdura, zuccheri, amidi come pasta e pane, couscous, polenta e legumi) integrati con aminoacidi e chetoacidi per garantire l'apporto di aminoacidi essenziali. Di solito sono consentiti da uno a tre pasti a settimana senza restrizioni, per favorire l'aderenza del paziente nel lungo periodo.

- La **dieta a bassissimo contenuto proteico** (*very low protein diet*, VLPD) apporta 0.3-0.4 g/kg/die di proteine, esclusivamente vegetali e non selezionate, e per questo viene obbligatoriamente integrata con miscela di aminoacidi essenziali e chetoacidi (Ketosteril®, 1 compressa ogni 5 kg di peso corporeo). Questo regime dietetico richiede grande motivazione e impegno da parte dei pazienti e dei care-giver, ed è solitamente limitato a pazienti selezionati con CKD molto avanzata e con elevata aderenza alle restrizioni dietetiche.

► Obiettivi terapeutici

Le LPD funzionano perché riducono la produzione di prodotti di scarto derivati dalle proteine (animali in particolare) ed eliminati per via renale, con conseguente minore ritenzione di tossine uremiche, di fosforo, di sale e di acidi fissi. A parità di quantità, le proteine vegetali hanno effetti favorevoli sull'emodinamica glomerulare e sulla proteinuria, generano un minore carico acido e apportano un fosfato meno biodisponibile; inoltre l'elevato apporto di carboidrati complessi e fibre contribuisce a stabilire un favorevole equilibrio del microbiota intestinale, favorendo specie batteriche benefiche con predominanza del metabolismo saccarolitico.

I principali obiettivi delle LPD sono descritti in *tabella 1*:

TABELLA 1

Principali obiettivi delle LPD

- a. allontanamento nel tempo dell'inizio della terapia sostitutiva renale (dialisi, trapianto)
- b. prevenzione e trattamento di segni e sintomi dell'insufficienza renale
- c. prevenzione nella malnutrizione
- d. coadiuvante nella gestione farmacologica di proteinuria, ipertensione arteriosa, dislipidemia, metabolismo calcio-fosforo.

Allontanare nel tempo l'inizio della terapia sostitutiva renale è un obiettivo primario delle LPD, che si può ottenere attraverso due modi. Nel lungo periodo, la riduzione dell'iperfiltrazione del singolo nefrone e della proteinuria può rallentare il declino della funzione renale residua. Nel breve periodo le LPD migliorano l'assetto metabolico, e mantengono lo stato nutrizionale permettendo così di posticipare la dialisi, a parità di funzione renale residua, perché si previene l'insorgenza di sintomatologia uremica.

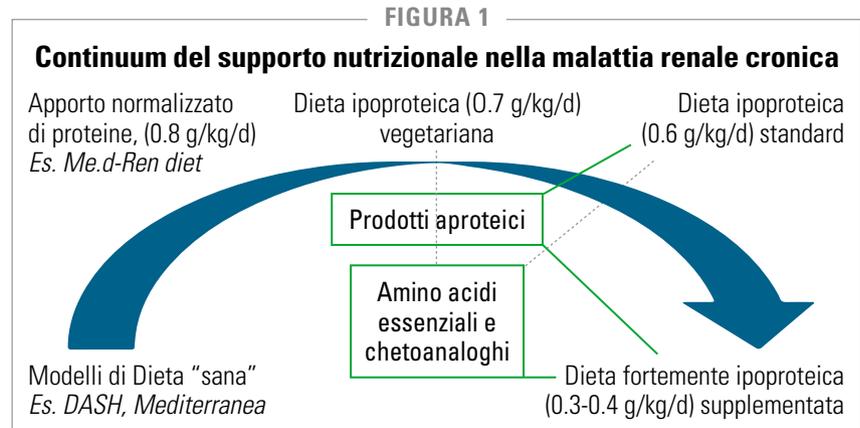
Questi benefici non sono necessariamente mediati dall'effetto della restrizione proteica, ma anche dalla riduzione del carico di sodio, fosforo e di acidi che caratterizzano il carico di proteine animali e di alimenti ultraprocesati. Invece, consumando più alimenti vegetali, la LPD fornisce un maggiore apporto di fibre, componenti bioattivi, vitamine, antiossidanti e un maggior carico di alcali. Ciò può avere implicazioni nel controllo della pressione sanguigna e nella gestione dei disturbi metabolici come l'iperfosfatemia, l'iperkaliemia, l'acidosi metabolica e la dislipidemia. Inoltre, nei pazienti con CKD avanzata, un apporto elevato di fibre derivante da cibi vegetali è associato a una minore concentrazione di tossine uremiche derivanti dal microbiota intestinale, come il p-cresil solfato e l'indoxyl solfato.

► **Controindicazioni ed effetti indesiderati**

Come per le terapie farmacologiche, anche per la LPD si riconoscono controindicazioni assolute o relative. Le malattie acute gravi o condizioni di stress si caratterizzano per ipercatabolismo proteico, aumentano la richiesta proteica e rappresentano per questo una controindicazione assoluta alla LPD. Infatti, elevati livelli circolanti di citochine e molecole proinfiammatorie aumentano il catabolismo proteico per far fronte all'evento acuto. In questi contesti, un basso apporto proteico può attenuare la risposta allo stress e aumentare la perdita di massa magra. Anche i disturbi del comportamento alimentare o uno stato conclamato di malnutrizione sono considerate controindicazioni assolute alla LPD. Nelle cure di fine vita, l'avvio di una dieta ipoproteica è considerato inutile, a meno che non sia finalizzato al controllo dei sintomi.

Tra le controindicazioni relative possono rientrare la maggior parte delle cosiddette barriere, come quelle economiche, culturali, o la mancanza di supporto familiare o sociale, all'implementazione della LPD, oppure disturbi psichiatrici, diabete scarsamente controllato, trattamento cronico con steroidi, malattie gastrointestinali croniche, inclusi disturbi della masticazione e breve aspettativa di vita. Quando presenti, queste condizioni devono essere valutate e, laddove possibile, corrette prima di intraprendere una LPD.

Gli effetti indesiderati comprendono la perdita di peso, di massa grassa, a causa di un inadeguato apporto energetico; perdita di massa magra a causa di un inadeguato apporto proteico ed energetico; depressione, problemi relazionali, disagio psicologico, eccessiva restrizione proteica o mancata restrizione proteica.



La perdita di peso indesiderata è una delle preoccupazioni più importanti nei pazienti in trattamento con LPD. La riduzione del peso corporeo, quando non attribuita a disidratazione, è espressione di un apporto energetico inadeguato che è invariabilmente associato ad un aumento del fabbisogno di azoto; questo impedisce il mantenimento del bilancio azotato neutro o positivo che dovrebbe caratterizzare una LPD ben condotta. La perdita di massa magra può verificarsi sia quando l'apporto proteico e aminoacidico è inadeguato, sia quando l'apporto proteico è adeguato ma l'apporto energetico è insufficiente. È importante sottolineare che la perdita di massa magra può derivare anche da inattività fisica o stile di vita sedentario.

Comunque, i dati della letteratura confermano che una LPD, correttamente prescritta e applicata non comporta malnutrizione, anzi permette un migliore compenso metabolico e clinico della CKD.

Il punto centrale per ottenere gli effetti attesi e nello stesso tempo la sicurezza nutrizionale di una LPD è impiegare un **approccio graduale** con stretto follow-up e personalizzazione dei piani dietetici. Modelli di sana alimentazione, come la dieta mediterranea o la DASH, sono utili nelle fasi iniziali o per finalità di prevenzione della CKD. Poi una normalizzazione dell'ap-

porto proteico (0.8 g/kg/d corrispondente ai LARN) nell'ambito di una dieta mediterranea (MedRen diet) può precedere l'inizio di una restrizione proteica con i modelli sopra descritti (D'Alessandro 2023). **Un'implementazione di successo richiede gradualità nelle prescrizioni, motivazione e una stretta interazione tra i pazienti e i membri del team multidisciplinare** che comprende medici, infermieri, dietisti.

In conclusione, **la modulazione dell'apporto proteico rappresenta un continuum nel trattamento del paziente con CKD (figura 1)**. Come per tutte le terapie farmacologiche, la LPD hanno indicazioni e controindicazioni, e possono comportare il rischio di effetti collaterali indesiderati che devono essere affrontati e risolti tempestivamente. Quando correttamente indicate e applicate, le LPD contribuiscono, insieme alla terapia farmacologica, a ritardare l'inizio della dialisi, a ridurre segni e sintomi dell'insufficienza renale e a mantenere lo stato di nutrizione.

BIBLIOGRAFIA

- Bellizzi V, et al. *BMC Nephrol* 2016; 17: 77
- Cupisti A, et al. *J Clin Med* 2020; 9: E3644.
- D'Alessandro C, et al. *Nutrients* 2023; 15: 1256.
- D'Alessandro C, et al. *BMC Nephrol* 2016; 17: 102.
- Kalantar-Zadeh K, et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 1765-76
- Ikizler TA, et al. *Am J Kidney Dis* 2020; 76 (3 Suppl 1): S1-S107