

*Università degli Studi di Perugia*

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Dietistica

Tesi di Laurea

ASPETTI NUTRIZIONALI

DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO EMODIALITICO

Laureanda

VERONICA PALMUCCI

Relatore

Dr. ANTONINO BUETI

**Anno Accademico 2002/2003**

## INDICE

### **Capitolo 1. GLI EFFETTI DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA SUL METABOLISMO DEI NUTRIENTI E SULLA FUNZIONE ENDOCRINA 7**

<b>1.1 INTRODUZIONE .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2 L'UTILIZZAZIONE DEI NUTRIENTI .....</b>	<b>8</b>
1.2.1 Metabolismo proteico .....	8
1.2.2 Metabolismo lipidico.....	12
1.2.3 Metabolismo dei carboidrati.....	16
<b>1.3 L'EQUILIBRIO ACIDO-BASE .....</b>	<b>24</b>
<b>1.4 IL METABOLISMO DEI NUTRIENTI ESSENZIALI NON ENERGETICI (VITAMINE, MINERALI ED ACQUA).....</b>	<b>25</b>
1.4.1 Metabolismo vitaminico .....	25
1.4.2 Minerali ed elementi traccia .....	34
1.4.3 L'acqua .....	43
<b>1.5 LA FUNZIONE ENDOCRINA.....</b>	<b>44</b>
1.5.1 Alterato metabolismo di calcio, fosforo e vitamina D .....	44
1.5.2 Alterazioni del metabolismo degli ormoni tiroidei .....	54
1.5.3 Alterazioni del metabolismo dei glucocorticoidi.....	57

### **Capitolo 2. IL SIGNIFICATO DELLA TERAPIA DI EMODIALISI .....69**

<b>2.1 L'EVOLUZIONE DELLA TERAPIA DIALITICA.....</b>	<b>69</b>
<b>2.2 LA TERAPIA DIALITICA COME TERAPIA SOSTITUTIVA ....</b>	<b>71</b>
<b>2.3 DEFINIZIONE DELLA TERAPIA DIALITICA.....</b>	<b>75</b>
2.3.1 Cos'è la dialisi.....	75
2.3.2 Principi teorici del trattamento dialitico .....	77
<b>2.4 L'EMODIALISI .....</b>	<b>79</b>
2.4.1 Aspetti tecnici .....	79
2.4.2 La preparazione del bagno di dialisi.....	81
2.4.3 Modalità di esecuzione.....	83
2.4.4 Accessi vascolari.....	84
2.4.5 Eparinizzazione del circuito extracorporeo .....	84
<b>2.5 QUANDO INIZIARE LA DIALISI.....</b>	<b>85</b>

2.6 L'EFFICACIA DELL'EMODIALISI.....	88
2.7 COMPLICANZE LEGATE ALL'EMODIALISI.....	92

**Capitolo 3. LE RICHIESTE NUTRIZIONALI DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO DI EMODIALISI..... 96**

3.1 INTRODUZIONE .....	96
3.2 LA RICHIESTA ENERGETICA NEL PAZIENTE IN EMODIALISI	98
3.3 LA RICHIESTA PROTEICA NEL PAZIENTE IN EMODIALISI.....	98
3.3.1 Perchè la richiesta proteica risulta aumentata? .....	100
3.3.2 La perdita di glucosio e amminoacidi durante la dialisi .....	100
3.3.3 La correzione dell'acidosi.....	101
3.3.4 La correzione delle anomalie amminoacidiche .....	102
3.3.5 La deplezione della carnitina .....	104
3.3.6 La procedura di emodialisi come stimolo al catabolismo proteico	105
3.4 L'EFFETTO DELL'EMODIALISI SUL METABOLISMO LIPIDICO	106
3.5 LA GESTIONE DELLA FOSFATEMIA E LE CONDIZIONI DI EMODIALISI	109
3.5.1 Il ruolo della dieta: è possibile controllare l'iperfosfatemia senza indurre malnutrizione proteica?.....	112
3.5.2 La rimozione del fosfato per mezzo della dialisi.....	115
3.6 LA RICHIESTA DI MINERALI, VITAMINE ED ACQUA NEL PAZIENTE IN EMODIALISI .....	119
3.6.1 Apporto di potassio.....	119
3.6.2 Apporto di sodio .....	120
3.6.3 Il bilancio idrico .....	124
3.6.4 Supplementazioni di vitamine ed elementi traccia .....	125
3.7 LE DIFFERENTI RACCOMANDAZIONI.....	127
3.8 LA FUNZIONE ENDOCRINA NEL PAZIENTE IN EMODIALISI.	129
3.8.1 L'iperparatiroidismo secondario.....	129
3.8.2 L'ipoparatiroidismo associato all'osso adinamico .....	130
3.8.3 Anemia ed eritropoietina.....	134
3.8.4 Insulina e glucagone dopo l'inizio della dialisi .....	135

**Capitolo 4. LA MALNUTRIZIONE CALORICO-PROTEICA NEL PAZIENTE IN EMODIALISI.....136**

- 4.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLA MALNUTRIZIONE 136
- 4.2 LA MALNUTRIZIONE NEL PAZIENTE IN EMODIALISI E NEL PAZIENTE IN DIALISI PERITONEALE .....137
- 4.3 INTAKE IPOPROTEICO, MALNUTRIZIONE E OUTCOME CLINICO 140
- 4.4 IL RIDOTTO APPORTO CALORICO .....143
- 4.5 BASSO INTAKE NUTRIZIONALE E ANORESSIA .....143
- 4.6 INATTIVITA' FISICA .....146
- 4.7 LA DIETA IPOPROTEICA SEGUITA DAL PAZIENTE PRIMA DELL'INIZIO DELLA DIALISI PUÒ ESSERE CAUSA DI MALNUTRIZIONE?.146
- 4.8 L'INADEGUATEZZA DELLA DIALISI COME CAUSA DI MALNUTRIZIONE .....149
- 4.9 OUTCOME CLINICO: INFLUENZA DELLA NUTRIZIONE E DELL'ADEGUATEZZA DELLA DIALISI .....152
- 4.10 LA GESTIONE NUTRIZIONALE DEL PAZIENTE IN HD COME IL GIUSTO EQUILIBRIO TRA APPORTO DI NUTRIENTI, DOSE DI DIALISI E STATO NUTRIZIONALE .....158

**Capitolo 5. LA VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE IN HD..... Errore. Il segnalibro non è definito.**

- 5.1 DEFINIZIONE E SCOPI ..... **Errore. Il segnalibro non è definito.**
- 5.2 IL PRIMO APPROCCIO ..... **Errore. Il segnalibro non è definito.**
- 5.3 INFORMAZIONI ANTROPOMETRICHE **Errore. Il segnalibro non è definito.**
- 5.4 STRUMENTI UTILIZZATI PER LA VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA NEL PAZIENTE IN HD **Errore. Il segnalibro non è definito.**
  - 5.4.1 La bioimpedenzometria ..... **Errore. Il segnalibro non è definito.**
  - 5.4.2 La dexa ..... **Errore. Il segnalibro non è definito.**

- 5.5 VALUTAZIONE DEI SEGNI CLINICI DA CARENZA NUTRIZIONALE E VITAMINICA: L'ESAME CLINICO OBIETTIVO **Errore. Il segnalibro non è definito.**
- 5.6 LA VALUTAZIONE DELLE PROTEINE PLASMATICHE **Errore. Il segnalibro non è definito.**
- 5.7 L'INDAGINE ALIMENTARE..... **Errore. Il segnalibro non è definito.**
- 5.8 LA VALUTAZIONE DELL'INTERAZIONE FARMACI-NUTRIENTI **Errore. Il segnalibro non è definito.**
- 5.9 LA VALUTAZIONE IMMUNOLOGICA **Errore. Il segnalibro non è definito.**

**Capitolo 6. Applicazione dell'analisi della bioimpedenza post-dialisi ad un campione di 106 pazienti umbri.....160**

**Capitolo 7. IL RUOLO DEL DIETISTA NELLA GESTIONE NUTRIZIONALE DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO EMODIALITICO.....190**

- 7.1 L'IMPORTANZA DEL DIETISTA "RENALE": A EUROPEAN CONSENSUS 190
- 7.2 IL DIETISTA NELLE NKF K/DOQI GUIDELINES 2000.....194
- 7.3 IL VALORE DELLA DIETOTERAPIA NELL'EMODIALISI .....199
- 7.4 ASPETTI GENERALI DELLA DIETOTERAPIA .....200
- 7.5 LA DIETA NEL PAZIENTE IN HD.....202
- 7.6 LA GESTIONE DIETETICA DELL'IPERFOSFATEMIA.....203
- 7.7 LA GESTIONE DEI FATTORI CATABOLICI .....204
- 7.8 ACCORGIMENTI DA ADOTTARE PRIMA E DURANTE LA SEDUTA DIALITICA .....205
- 7.9 LA PROGRAMMAZIONE DEGLI INCONTRI .....206
- 7.10 "NUMERI UTILI" .....207  
*Contenuto di proteine ad elevato valore biologico e di fosforo .....207*  
*Contenuto di proteine ad elevato valore biologico incomplete e di fosforo 209*

<i>Contenuto di proteine a basso valore biologico e di fosforo.....</i>	<i>210</i>
<i>Contenuto di fosforo negli alimenti .....</i>	<i>211</i>
<i>Contenuto di sodio negli alimenti .....</i>	<i>212</i>
<i>Contenuto di potassio negli alimenti .....</i>	<i>214</i>
<i>Contenuto di potassio nelle bevande .....</i>	<i>215</i>

<b><i>BIBLIOGRAFIA.....</i></b>	<b><i>216</i></b>
---------------------------------	-------------------

## ***Capitolo 1. GLI EFFETTI DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA SUL METABOLISMO DEI NUTRIENTI E SULLA FUNZIONE ENDOCRINA***

### **1.1 INTRODUZIONE**

A partire dagli anni 60 tutti gli studi che hanno esaminato la funzione renale hanno ampiamente messo in luce il ruolo del rene nell'eliminazione delle scorie azotate. Con il passare degli anni sono state acquisite sempre più approfondite conoscenze sulla fisiologia del rene, ed è ora chiaro e indiscusso il fatto che quest'organo abbia un ruolo preminente nel mantenere l'omeostasi interna e il metabolismo degli ormoni peptidici.

Conservare l'*omeostasi interna* è infatti la funzione principale del rene, esso cioè ha il compito di assicurare che la composizione e il volume dei liquidi corporei rimangano costanti, in modo tale che le funzioni essenziali dell'organismo possano svolgersi in condizioni ottimali. Per questo motivo il rene:

- regola la quantità di acqua eliminata (volume dell'urina) e la quantità di soluti eliminati (concentrazione dell'urina);

regola cioè il contenuto corporeo di sali ed elettroliti e il volume dei fluidi extracellulari.

- regola l'eliminazione di acidi e basi (equilibrio acido-base);

mantiene il pH dei liquidi organici eliminando l'eccesso metabolico di  $H^+$  e ricostruendo il patrimonio dei bicarbonati  $HCO_3^-$  nei liquidi extracellulari<sup>1</sup>.

- provvede all'escrezione dei prodotti ultimi del metabolismo, in particolare di quello azotato (funzione *depurativa*);
- regola la pressione arteriosa, l'eritropoiesi e il metabolismo della vitamina D (funzione *endocrina*);

il rene, infatti, oltre ad essere un organo bersaglio per ormoni come l'ADH e il PTH, è anche la principale fonte di renina, eritropoietina e 1,25-diidrossicolecalciferolo.

L'insufficienza renale intacca ognuna delle funzioni prese in considerazione, e provoca di conseguenza un quadro clinico caratterizzato da:

---

<sup>1</sup> In un adulto che segue una dieta mista si produce ogni giorno, nel corso dei vari processi metabolici, circa 1 meq/kg di peso corporeo di ioni  $H^+$ .

- accumulo dei composti azotati che non vengono eliminati;
- alterazioni nella regolazione dell'omeostasi interna;
- cambiamenti in una varietà di sistemi ormonali dovuti o all'insufficiente capacità renale di sintesi degli ormoni e/o all'alterata capacità renale di metabolizzarli.

L'insufficienza renale può quindi compromettere, direttamente o attraverso vie intermedie, il metabolismo dei nutrienti. La complessità inerente allo stato di insufficienza renale rende però difficile isolare ogni singolo aspetto legato ad uno specifico cambiamento nel metabolismo. E' comunque certo che i cambiamenti metabolici ed endocrinologici che accompagnano l'IRC interessano l'utilizzazione dei nutrienti e perciò lo stato nutrizionale del paziente che ne è affetto.

## 1.2 L'UTILIZZAZIONE DEI NUTRIENTI

### 1.2.1 Metabolismo proteico

Molte indagini svolte sui pazienti che ricevono la terapia di dialisi hanno trovato un'alta prevalenza di malnutrizione proteica, e, come è noto, la presenza di marker di malnutrizione proteica rappresenta un potente fattore che predispone agli eventi morbosi. Esiste inoltre abbondante evidenza che l'uremia sia anche responsabile dello stato di anoressia di alcuni dei pazienti con IRC, tanto da suggerire che l'IRC comprometta il metabolismo proteico in maniera rilevante.

Gli studi hanno riscontrato che ci sono anomalie impressionanti nelle concentrazioni degli amminoacidi, sia a livello plasmatico che nel muscolo, anche se in grado minore. Ad esempio, i valori plasmatici degli amminoacidi essenziali (EAA)<sup>2</sup> sono più bassi nei pazienti con IRC rispetto ai soggetti di controllo che ingeriscono la stessa quantità e qualità di proteine tramite la dieta<sup>3</sup>.

Ugualmente bassi sono i valori plasmatici degli amminoacidi a catena ramificata (BCAA), quali la valina, la leucina e l'isoleucina, e così pure la treonina e il triptofano. La

<sup>2</sup> Gli EAAs sono: fenilalanina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptofano, valina e istidina.

<sup>3</sup> Alvestrand, Furst and Bergstrom, *Plasma and muscle amino acids in uremia: influence of nutrition with amino acids*, Clin. Nephrol., 1982; Kopple, *Abnormal amino acid and protein metabolism in uremia*, Kidney Int., 1978

bassa concentrazione di leucina potrebbe intaccare direttamente il metabolismo proteico dal momento che verrebbe ridotto il suo effetto anabolico sul muscolo. L'istidina nella condizione di insufficienza renale subisce un'anormale diminuzione della sua sintesi<sup>4</sup>; lo stesso potrebbe essere vero per la serina poiché la maggior parte della quota sintetizzata deriva dal metabolismo renale della glicina.

L'insufficienza renale è associata anche a bassi valori di tirosina e fenilalanina dovuti ad una diminuita attività della tirosina idrossilasi a livello del fegato<sup>5</sup>.

Tuttavia, sembra improbabile pensare che le deficienze di EAA nel paziente uremico siano dovute ad un insufficiente assorbimento intestinale delle riserve provenienti dalla dieta o ad un aumentato metabolismo a livello dell'intestino o del fegato, dal momento che, dopo aver somministrato ai pazienti uremici un carico orale di aminoacidi, la maggior parte degli EAA entra nella circolazione epatica<sup>6</sup>. L'osservazione appena descritta suggerisce che il basso pool di EAA nei pazienti uremici derivi da un loro aumentato metabolismo a livello dei tessuti periferici.

Un'altra questione è la seguente: se è vero che l'uremia accelera il metabolismo degli EAA, i pazienti con IRC non dovrebbero essere capaci di adattarsi normalmente alle diete con quantità limitate di proteine. Kopple e Coburn<sup>7</sup> eseguirono studi ripetitivi basati sul calcolo del bilancio azotato effettuato su un gruppo di pazienti con IRC e su soggetti di controllo che ricevevano con la dieta 0.6gr/kg/die di proteine ad alto valore biologico. Dopo un prolungato periodo di osservazione entrambi i gruppi raggiungevano un bilancio azotato neutro e non c'era nessuna differenza visibile nella capacità ad adattarsi.

Per capire meglio il metabolismo proteico andrebbero quantificate le quote alle quali le proteine intracellulari vengono degradate e resintetizzate. Esiste un metodo che permette di calcolare la sintesi proteica media di tutto il corpo, la media della proteolisi totale e

---

<sup>4</sup> Kopple and Swenseid, *Evidence that histidine is an essential amino acid in normal and chronically uremic man*, J. Clin. Invest., 1975

<sup>5</sup> Wang et al., *Phenylalanine hydroxylase and tyrosine aminotransferase activity in chronically uremic rats*, J. Nutr., 1975

<sup>6</sup> Deferrari et al., *Splanchnic exchange of amino acids after amino acid ingestion in patients with chronic renal insufficiency*, Am. J. Clin. Nutr., 1988

<sup>7</sup> Kopple and Coburn, *Metabolic studies of low protein diets in uremia: N e K balance*, Medicine, 1973

l'ossidazione degli amminoacidi. Goodship et al.<sup>8</sup> applicarono questo metodo per studiare i pazienti con IRC in condizioni stabili. Con questa ricerca gli studiosi hanno voluto prendere in considerazione le diverse variabili che potrebbero influenzare la sintesi proteica, la proteolisi e il grado di ossidazione degli amminoacidi; perciò disposero una dieta a due differenti livelli di contenuto proteico, 0.6 gr/kg/die e 1.0 gr/kg/die, inoltre i rilevamenti vennero eseguiti in uno stato di normale nutrimento e dopo un digiuno durante la notte. I dati rilevati nei pazienti con IRC, confrontati con i soggetti di controllo, non indicavano la presenza di differenze né nel turnover proteico né nell'ossidazione degli amminoacidi. I risultati suggeriscono perciò che le dinamiche del metabolismo degli amminoacidi nei pazienti con IRC in stabile condizione di non-acidosi sono evidentemente normali in tutto il corpo, sempre che non esistano limitazioni legate al metodo.

Rimangono però inspiegati, allora, i molti casi di deperimento nutrizionale dei pazienti con IRC. L'ultima ipotesi possibile è che, sotto certe circostanze, l'IRC può essere accompagnata da aumentato catabolismo proteico.

Un'eventualità è che i pazienti con IRC non riescano ad adattarsi con pieno successo a diete limitate nella quota proteica per un inadeguato intake calorico; intake calorici di 35/40 kcal/kg sono necessari perché le proteine introdotte vengano utilizzate a scopo plastico e non energetico.

Un'altra possibilità è che l'uremia rappresenti uno stimolo catabolico, che rimane silente se il paziente si mantiene in condizioni stabili grazie ad un trattamento terapeutico ottimale. A prova di questa tesi appena enunciata, esiste uno studio sperimentale<sup>9</sup>, che consiste nell'indurre nei ratti una moderatamente severa IRC, dopo asportazione renale estesa, e nel nutrirli con una dieta altamente proteica. I ratti raggiungono un grado stabile di moderatamente severa azotemia (azoto ureico nel sangue 94-126 mg/dl) e una spontanea acidosi metabolica (bicarbonato plasmatico  $[\text{HCO}_3^-] = 16 \pm 1$  mmol/l). L'uremia aveva la capacità di arrestare la crescita dei ratti, in comparazione con i ratti di controllo nutriti allo stesso modo. Per esaminare come l'uremia influenza il metabolismo proteico, lo stesso studio ha valutato il turnover proteico nel

---

<sup>8</sup> Goodship et al., *Adaptation to low-protein diets in renal failure: leucine turnover and nitrogen balance*, J. Am. Soc. Nephrol., 1990

<sup>9</sup> May, Kelly and Mitch, *Mechanism for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremia: the influence of metabolic acidosis*, J. Clin. Invest, 1987

muscolo scheletrico, la sintesi proteica nel muscolo e la degradazione, in relazione all'insulina. E' stato scoperto che in presenza o in assenza di 1 mU/ml di insulina, la proteolisi del muscolo è comunque stimolata nel gruppo di soggetti con IRC. Nei ratti uremici si verificava anche una diminuzione nella sensibilità della sintesi proteica muscolare all'insulina. Questi studi furono ripetuti nei ratti con IRC che ricevevano un supplemento di bicarbonato di sodio (NaHCO<sub>3</sub>) in quantità sufficiente a correggere l'acidosi associata. Un confronto tra i ratti di controllo e i ratti con IRC trattati con sostanza alcalina non riuscì a mostrare nessuna differenza nella proteolisi del muscolo scheletrico.

Con questo sembra chiaro che l'acidosi metabolica sia un fattore catabolico molto importante nell'uremia, perlomeno nei ratti. Inoltre, è presente una depressa sintesi proteica nel muscolo per stimolo dell'insulina, indicandone una ridotta sensibilità; questa anomalia si manifesta indipendentemente dall'acidosi.

Studi aggiuntivi hanno esaminato l'impatto dell'uremia, con o senza acidosi metabolica, sul metabolismo dei BCAA<sup>10</sup>. Le concentrazioni plasmatiche e muscolari dei BCAA risultano diminuite nell'uremia, ma riescono ad essere corrette supplementando la dieta con NaHCO<sub>3</sub>. Per lo stesso motivo è stata esaminata l'ossidazione di leucina e valina: a livello del muscolo, nel gruppo con IRC non supplementato con NaHCO<sub>3</sub>, l'ossidazione dei due aminoacidi è marcatamente stimolata; la situazione viene completamente capovolta con la correzione dell'acidosi. L'acidosi quindi sarebbe la responsabile dell'aumentata proteolisi nel muscolo e nell'intero corpo, e dell'aumentata ossidazione dei BCAA<sup>11</sup>. L'aumento del metabolismo dei BCAA si riflette nelle più basse concentrazioni di questi aminoacidi nei soggetti e nei ratti uremici. L'incremento nel catabolismo dei BCAA è dovuto all'accresciuta attività della  $\alpha$ -chetoacidi a catena ramificata deidrogenasi, l'enzima che attiva il primo passo per il catabolismo dei BCAA, nel muscolo scheletrico e nel fegato<sup>12</sup>. Altro aspetto importante è che

---

<sup>10</sup> Hara et al., *Acidosis, not azotemia, stimulates branched-chain amino acid catabolism in uremic rats*, *Kidney Int.*, 1987

<sup>11</sup> May, Kelly and Mitch, *Metabolic acidosis stimulates protein degradation in rat muscle by glucocorticoid-dependent mechanism*, *J. Clin. Invest.*, 1986; May et al., *Chronic metabolic acidosis accelerates whole body proteolysis and oxidation in awake rats*, *Kidney Int.*, 1992; May et al., *Branched-chain amino acid metabolism in rat muscle: abnormal regulation in acidosis*, *Am. J. Physiol.*, 1987

<sup>12</sup> May et al., *Branched-chain amino acids metabolism in rat muscle: abnormal regulation in acidosis*, *Am. J. Physiol.*, 1987

questi stessi studi rivelano che, la proteolisi muscolare stimolata dall'acidosi e l'ossidazione della leucina in tutto il corpo, richiedono la presenza di elevati valori di glucocorticoidi.

Nell'uomo la rilevanza di questi studi sperimentali sull'uremia si ritrova nella correlazione sorprendente tra i livelli di  $\text{HCO}_3^-$  nel sangue prima della dialisi e le concentrazioni di valina nei campioni di biopsia muscolare dei soggetti trattati con emodialisi di mantenimento<sup>13</sup>. Correggere l'acidosi nell'uomo con uremia migliora anche il suo bilancio azotato<sup>14</sup>.

In conclusione, le alterate concentrazioni degli EAA forniscono l'evidenza di un anormale metabolismo proteico e amminoacidico nello stato di uremia. Studi sperimentali di uremia nei ratti suggeriscono inoltre che l'effetto catabolico dell'uremia è largamente una conseguenza di un'associata acidosi metabolica cronica. I cambiamenti indotti dall'acidosi includono un'accelerazione della degradazione proteica e la conseguente maggior disponibilità degli amminoacidi, rilasciati per proteolisi, per il processo ossidativo.

### **1.2.2 Metabolismo lipidico**

Un anormale metabolismo lipidico accompagna frequentemente l'IRC, ed oltretutto si manifesta precocemente durante il corso della malattia. I cambiamenti nel trasporto lipoproteico, rilevabili solo tramite l'esame del profilo delle lipoproteine nelle singole frazioni isolate dopo centrifugazione, appaiono evidenti in corso di insufficienza renale, già nelle prime fasi.

Questi cambiamenti non sono necessariamente accompagnati da un'iperlipemia manifesta, e per questo motivo la definizione di anormalità lipidiche nell'IRC non dovrebbe essere ristretta solo a questa tipologia di pazienti, poiché si rischierebbe di sottostimare la prevalenza<sup>15</sup> del fenomeno clinico.

L'anormalità maggiormente presente nel profilo plasmatico dei lipidi è un grado moderato di ipertrigliceridemia. L'aumento dei trigliceridi interessa soprattutto le frazioni

---

<sup>13</sup> Bergstrom, Alvestrand and Furst, *Plasma and muscle amino acids in maintenance hemodialysis patients without protein malnutrition*, Kidney Int., 1990

<sup>14</sup> Papadoyannakis, Stefandis and McGeown, *The effect of correction of metabolic acidosis on nitrogen and potassium balance of patients with chronic renal failure*, Am. J. Clin. Nutr., 1984

<sup>15</sup> La prevalenza è il numero di malati in un determinato momento, dato che il suo valore varia col passare del tempo. I malati infatti possono andare incontro a guarigione o a morte.

VLDL e IDL<sup>16</sup>. L'ipertrigliceridemia potrebbe essere dovuta ad una aumentata sintesi a livello dell'intestino e del fegato, o ad una squilibrata rimozione dal plasma. La maggior parte dell'evidenza clinica suggerisce che essa risulta soprattutto dalla ritardata clearance dei trigliceridi nel plasma.

I trigliceridi vengono idrolizzati nel plasma attraverso l'azione di due enzimi: la lipasi lipoproteica extraepatica (LPL), localizzata sulla superficie endoteliale dei capillari del tessuto adiposo, del tessuto muscolare scheletrico e miocardico e della ghiandola mammaria; e la lipasi epatica (HTGL).

Una delle prime anomalie notate nel metabolismo lipidico durante la condizione di IRC è stata la diminuita attività dell'enzima LPL<sup>17</sup>. Infatti il siero dei pazienti affetti da IRC inibiva in vitro l'attività della LPL del tessuto adiposo del ratto. Ulteriori studi sui ratti con uremia cronica hanno portato alla scoperta di una inibita attività della LPL, non solo nel tessuto adiposo, ma anche in quello muscolare. L'attività della LPL è di norma stimolata dall'insulina, quindi sembra possibile che la diminuita attività dell'enzima nell'uremia sia una manifestazione dell'insulino-resistenza. Diversamente potrebbe essere causata dalle anomalie che riguardano le lipoproteine VLDL e IDL. Infondendo insulina agli animali di laboratorio con insufficienza renale si riesce a stimolare l'attività della LPL, come ci si aspettava, e si ottiene un miglioramento nella rimozione dei trigliceridi; questo sta a significare che la resistenza all'insulina può essere annullata alzando il livello di insulina plasmatica.

L'IRC è stata anche associata ad una riduzione dell'attività della HTGL<sup>18</sup>. La diminuita attività di questo enzima comporta aumentati valori di VLDL e IDL, così come si osserva nell'uremia. Questo fatto è coerente con la considerazione che il *gemfibrozil*, che attiva sia la LPL che l'HTGL, può normalizzare l'ipertrigliceridemia presente nell'IRC. E' del tutto probabile, perciò, che le diminuite attività di LPL e HTGL possano essere responsabili per l'ipertrigliceridemia dell'IRC. Difatti la diminuita attività LPL può ritardare il metabolismo dei chilomicroni e delle VLDL; a questa alterazione si somma quella dell'attività attenuata

---

<sup>16</sup> Nestel, Fidge and Tan, *Increased lipoprotein-remnant formation in chronic renal failure*, N. Engl. J. Med., 1982

<sup>17</sup> McCosh et al., *Hypertriglyceridemia in patients with chronic renal insufficiency*, Am. J. Clin. Nutr., 1975

<sup>18</sup> Applebaum-Bowden et al, *Postheparin plasma triglyceride lipases in chronic hemodialysis: evidence for a role for hepatic lipase in lipoprotein metabolism*, Metabolism, 1979

dell'HTGL che può ritardare la clearance delle lipoproteine e dei chilomicroni remnants parzialmente metabolizzati.

E' necessario precisare che la normale lipolisi dipende anche dall'effettiva rimozione degli acidi grassi dalle lipoproteine e dalla loro assimilazione nelle cellule periferiche e nel tessuto adiposo. I pazienti uremici presentano infatti una percentuale più bassa di incorporazione di acidi grassi nel tessuto adiposo, che potrebbe contribuire alla ridotta rimozione dei trigliceridi dal plasma<sup>19</sup>.

I cambiamenti inerenti alla sintesi delle lipoproteine ricche in trigliceridi potrebbero modulare la gravità con la quale l'anormalità nella rimozione dei trigliceridi si riflette nell'ipertrigliceridemia. Questo aiuterebbe a spiegare la variabilità nell'incidenza dell'ipertrigliceridemia tra i pazienti con IRC. Studi specifici hanno infatti ritrovato in alcuni soggetti malati un'aumentata sintesi di VLDL. Chan et al.<sup>20</sup> non trovarono differenze nella frazione delle Apo-B100 situate nelle VLDL tra i pazienti sottoposti ad emodialisi con una normale trigliceridemia e i pazienti sottoposti ad emodialisi ma con ipertrigliceridemia; in realtà, però, questi ultimi avevano un'accelerata sostituzione delle Apo-B100 appartenenti alle VLDL, suggerendo che la differenza tra i due gruppi era dovuta alla aumentata sintesi di VLDL.

Chiaramente un *surplus* nella sintesi dei trigliceridi può essere presente nei pazienti diabetici con IRC che necessitano del trattamento con insulina per l'alta concentrazione ematica di glucosio e per l'iperinsulinemia frequentemente presenti. Lo stesso può essere ritenuto valido per i pazienti sottoposti alla CAPD, nei quali l'ipertrigliceridemia è dovuta all'eccesso di glucosio assorbito dal dialisato.

Il profilo plasmatico delle apolipoproteine<sup>21</sup> è notevolmente anomalo nei pazienti con IRC e ciò potrebbe influenzare la ridotta rimozione dei trigliceridi. Sono state infatti osservate nei pazienti uremici ridotte concentrazioni di Apo-AI e Apo-AII, lievemente elevati livelli di

---

<sup>19</sup> Walldius, Norbeck and Wahlberg, *Low fatty acid and glucose incorporation into adipose tissue in hypertriglyceridemia: a removal defect*, Metabolic risk factors in hischemic cardiovascular disease, 1982

<sup>20</sup> Chan et al., *Apolipoprotein B turnover in dialysis patients: its relationship to pathogenesis of hyperlipidemia*, Clin. Nephrol., 1989

<sup>21</sup> Le apoproteine rappresentano il sistema di trasporto dei lipidi; ma servono anche alla regolazione del metabolismo delle lipoproteine, attraverso l'interazione con gli enzimi plasmatici e con specifici recettori cellulari. Le diverse classi di lipoproteine differiscono sia per la composizione in lipidi che per le apoproteine presenti.

Apo-B100, diminuiti valori di Apo-E, livelli significativamente aumentati per le Apo-CIII e aumenti invece meno pronunciati per le Apo-CI e Apo-CII<sup>22</sup>. Le quote di Apo-CII e Apo-CIII vengono definite in laboratorio nel sovratanante del plasma trattato con eparina; il loro rapporto è un indice correlato con l'efficienza dei processi responsabili per la degradazione delle lipoproteine ricche in trigliceridi. Nei pazienti con IRC il rapporto CII/CIII è basso rispetto alla norma, specialmente nei soggetti con ipertrigliceridemia<sup>23</sup>.

E' presente anche un'altra anomalia che coinvolge le apolipoproteine: si verifica un cambiamento nella distribuzione e nello scambio delle apolipoproteine dalle HDL alle VLDL e IDL, così che le Apo-B, -C ed -E risultano aumentate di tre volte nelle VLDL e di due volte nelle IDL<sup>24</sup>. L'attività della LPL richiede l'Apo-CII come cofattore ed è inibita dalla presenza dell'Apo-CIII. Per questo motivo gli alti livelli di Apo-CIII presenti nelle VLDL e IDL potrebbero influenzare il loro catabolismo. Ugualmente, l'Apo-E stimola e l'Apo-CIII inibisce l'attività della HTGL; il basso rapporto Apo-E/Apo-CIII nelle IDL potrebbe perciò ridurre la loro clearance e aiutare a spiegare il permanere delle IDL nel plasma uremico.

La lecitin-colesterolo acil transferasi (LCAT) è l'enzima che agisce sulle lipoproteine HDL; riveste un ruolo importante nella rimozione dei trigliceridi poiché esterifica il colesterolo rilasciato durante la lipolisi. La LCAT ha come cofattore l'Apo-AI e questo chiarisce il perché del ridimensionamento della sua attività nel plasma dei pazienti con IRC, visti i minori livelli di Apo-AI. Ciò potrebbe condurre al trasporto inverso del colesterolo dai tessuti periferici verso il plasma e il fegato, e contribuire allo sviluppo accelerato dell'aterosclerosi notata in alcuni studi longitudinali su pazienti con IRC<sup>25</sup>.

Benché il profilo plasmatico dei lipidi nei soggetti con IRC sia stato ampiamente esaminato, la composizione serica degli acidi grassi si presenta meno bene delineata. Studi sul pattern degli acidi grassi presenti nel siero dei pazienti con IRC potrebbero portare in futuro a interessanti conoscenze sull'eventuale presenza di variazioni nella quantità degli acidi grassi

---

<sup>22</sup> Attman and Alaupovic, *Lipid abnormalities in chronic renal failure*, Kidney Int. Suppl., 1991

<sup>23</sup> Attman and Alaupovic, *Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia. The relation to renal function and dialysis*, Nephron., 1991

<sup>24</sup> Attman et al., *The compositional abnormalities in lipoprotein density classes of patients with chronic renal failure*, Am. J. Kidney Dis., 1989

<sup>25</sup> Lindner et al., *Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis*, N. Engl. J. Med., 1979

essenziali e non, quali il linoleico, il linolenico, l'arachidonico e l'acido oleico, che sappiamo bene intervenire come agenti preventivi e protettivi contro il processo di aterosclerosi.

Non è ancora chiaro in che misura queste anomalie lipidiche descritte contribuiscano all'evidente aumento nell'incidenza dell'aterosclerosi nei pazienti con IRC. Un'ipotesi è che la riduzione nella clearance delle lipoproteine IDL, che hanno un alto indice potenziale di aterogenicità, insieme con la depressa attività della LCAT nelle HDL, potrebbero favorire lo sviluppo di una prematura aterosclerosi nei soggetti che sono da lungo tempo affetti da IRC.

### 1.2.3 Metabolismo dei carboidrati

Il mantenimento dell'omeostasi glicemica e di una condizione di euglicemia è fondamentale affinché venga garantito che il glucosio, sia quello proveniente da fonte esogena assorbito a livello intestinale che quello di fonte endogena (glicogenolisi e neoglucogenesi), possa essere utilizzato attraverso i processi metabolici. L'omeostasi viene regolata da diversi fattori, quali un'adeguata introduzione di glucosio con la dieta, una sua corretta utilizzazione periferica, un'adeguata riserva epatica come glicogeno e un regolare intervento dei fattori ormonali.

Nel paziente con insufficienza renale, invece, questa omeostasi è alterata. La maggioranza dei pazienti affetti da IRC presenta intolleranza ai carboidrati, insulino-resistenza ed elevati valori di insulina, glucagone e ormone della crescita<sup>26</sup>.

La principale causa dell'intolleranza al glucosio<sup>27</sup> è lo sviluppo di una resistenza periferica all'azione dell'insulina sulla glicemia. Nell'IRC i livelli basali di insulina reattiva sono solitamente elevati. Sebbene gli effetti dell'uremia sul primo picco di rilascio di insulina in risposta al carico di glucosio siano variabili, si verifica quasi sempre che esso risulti prolungato e ritardato rispetto alla norma<sup>28</sup>. Studi sulla tolleranza intravenosa al glucosio

---

<sup>26</sup> Hampers et al., *Effect of chronic renal failure and hemodialysis on carbohydrate metabolism*, J. Clin. Invest., 1966; Kokot and Kuska, *The endocrine system in patients with acute renal failure*, Kidney Int., 1976

<sup>27</sup> L'alterata tolleranza al glucosio (IGT) viene definita secondo i criteri dell'OMS del 1999 da valori di glicemia due ore dopo il carico di glucosio, l'OGT Test,  $\geq 140$  mg/dl ma  $< 200$  mg/dl.

<sup>28</sup> DeFronzo et al., *Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin*, J. Clin. Invest., 1980

nell'uremia hanno rivelato la presenza di due tipi di risposta anormale<sup>29</sup>. Nel primo tipo i pazienti mostrano un normale valore di caduta del glucosio a causa dell'aumentata secrezione dell'insulina, il cui livello plasmatico risulta infatti aumentato durante tutto il test, indicando con ciò che le riserve di insulina sono sufficienti a vincere la resistenza periferica all'insulina. Nel secondo tipo il valore di caduta del glucosio è minore e il livello plasmatico di insulina è o aumentato o diminuito rispetto a quello che ci si attende per la concentrazione plasmatica di glucosio che viene raggiunta, rivelando che i pazienti non riescono ad aumentare la secrezione di insulina o non riescono a vincere la resistenza periferica, presentando perciò una chiara intolleranza al glucosio. In ogni caso il difetto primario è una ridotta sensibilità dei tessuti periferici agli effetti dell'insulina.

La resistenza periferica all'insulina non sembra essere dovuta ad un anormale legame dell'ormone ai suoi specifici recettori, dal momento che studi sul legame dell'insulina a cellule intatte o a recettori isolati in condizione di uremia non hanno riportato nessun riscontro<sup>30</sup>. Le conclusioni dedotte da questi studi sono però soggette a limitazioni, dovute ai potenziali cambiamenti che potrebbero avvenire nei recettori dell'insulina per la traslocazione dalla membrana plasmatica ad altri pool intracellulari. Comunque, appare più probabile che l'uremia provochi resistenza compromettendo le tappe successive al legame dell'insulina con i suoi specifici recettori; l'uremia risulterebbe perciò associata ad una diminuzione della quantità di glucosio che viene incanalato per la sintesi del glicogeno<sup>31</sup>. Questa deduzione trae supporto da uno studio sperimentale condotto su ratti con IRA<sup>32</sup>; attraverso questo studio si è scoperto che nel muscolo scheletrico l'attività della glicogeno sintasi, mediata dall'insulina, risulta diminuita. Più precisamente si verifica un afflusso attenuato di glucosio al glicogeno del muscolo, e questa differenza non è dovuta a diminuzione degli attivatori della glicogeno sintasi, come il glucosio 6-fosfato o il contenuto di glicogeno nel muscolo.

---

<sup>29</sup> DeFronzo, *Pathogenesis of glucose intolerance in uremia*, Metabolism, 1978

<sup>30</sup> DeFronzo and Alvestrand, *Glucose intolerance in uremia: site and mechanism*, Am. J. Clin. Nutr., 1980; Folli et al., *Insulin resistance in uremia: in vitro model in the rat liver using human serum to study mechanisms*, Metabolism, 1986; Maloff, McCaleb and Lockwood, *Cellular basis of insulin resistance in chronic uremia*, Am. J. Physiol., 1990

<sup>31</sup> Schmitz et al., *Aspects of glucose homeostasis in uremia as assessed by the hyperinsulinemic euglycemic clamp technique*, Metabolism, 1985

<sup>32</sup> May et al, *Specific defects in insulin-mediated muscle metabolism in acute uremia*, Kidney Int., 1985

Oltre al muscolo scheletrico, altri tessuti insulino-sensibili come il tessuto adiposo, possono contribuire alla resistenza periferica all'insulina presente nell'uremia.

Da studi effettuati su adipociti isolati dal soggetto uremico si è visto che la sensibilità della lipogenesi all'insulina appare depressa<sup>33</sup>. Poiché l'insulina stimola l'uptake del glucosio negli adipociti per mezzo della traslocazione dei trasportatori di glucosio (i GLUT) alla membrana del plasma, l'uremia può in qualche modo alterare questo processo. Cecchin et al.<sup>34</sup> esaminarono campioni di biopsia del tessuto muscolare di pazienti con IRC. A differenza degli adipociti, le fibre muscolari mostravano un declino del 50% nel valore massimo di trasporto di glucosio stimolato dall'insulina. Questa scoperta ottenuta in vitro si ripeté in vivo: usando la tecnica del clamp euglicemico si otteneva una percentuale di "sistemazione" del glucosio periferico ridotta. Si è cercato allora di capire se questa alterazione fosse dovuta ad una diminuzione nel numero dei GLUT<sup>35</sup>. E' stata per questo motivo quantificata la presenza del trasportatore di glucosio Glut-4, che differisce dagli altri GLUT per la sua dipendenza dall'insulina, nei campioni di biopsia del muscolo scheletrico dei soggetti uremici e dei soggetti di controllo. Non esiste diminuzione evidente della proteina Glut-4 nei soggetti uremici. Anche se l'uremia compromettesse il trasporto del glucosio inibendo il passaggio del Glut-4 dalle vescicole, dove si trovano conservati all'interno della cellula, alla membrana plasmatica, le conseguenze di questa inibizione si differenzerebbero fra i vari tessuti insulino-sensibili.

Ulteriori tentativi per definire il meccanismo dell'insulino-resistenza hanno voluto focalizzare l'attenzione sull'analisi del grado di attivazione indotto dall'insulina sul suo recettore. Il primo passo per l'attivazione del recettore dell'insulina implica l'autofosforilazione, indotta dal ligando, di residui di tirosina ad opera della tirosina chinasi in uno specifico dominio della subunità- $\beta$  del recettore. Gli studi effettuati non hanno però condotto alla conclusione ipotizzata in partenza, e cioè che si verificasse una diminuita attività

---

<sup>33</sup> Pedersen et al., *Postbinding defects in insulin action in human adipocytes from uremic patients*, *Kidney Int.*, 1985

<sup>34</sup> Cecchin et al., *Insulin resistance in uremia: insulin receptor kinase activity in liver and muscle from chronic uremic rats*, *Am. J. Physiol.*, 1988

<sup>35</sup> I GLUT, glucose transporters, sono una famiglia di molecole trasportatrici capaci di trasferire il glucosio attraverso le membrane cellulari. Vi sono almeno cinque differenti GLUT indicati con numeri crescenti. L'unico insulino-dipendente è il Glut-4 localizzato nel muscolo e nel tessuto adiposo; l'insulina causa un forte incremento, anche di 30 volte, del trasporto di glucosio nell'adipocita. Questo perché il Glut-4 è presente in vescicole conservate all'interno della cellula e l'insulina stimola la fusione delle vescicole con la membrana plasmatica. Il Glut-4 costituisce il 90% dell'attività di trasporto di glucosio nell'adipocita.

della tirosina chinasi una volta avvenuto il legame fra l'insulina e il suo recettore. L'autofosforilazione infatti risulta normale<sup>36</sup>. Si è dunque dedotto che l'uremia provoca insulino-resistenza perché compromette le fasi successive dell'attività della tirosina chinasi presente nel recettore. Purtroppo la cascata dei passaggi successivi all'interno della cellula non è attualmente conosciuta e i livelli delle conseguenze dovute all'uremia non sono stati ancora delineati.

Altri fattori più strettamente legati alla condizione di IRC potrebbero contribuire alla comparsa della resistenza all'azione dell'insulina. Ad esempio l'acidosi metabolica viene considerata un potenziale mediatore della resistenza perché causa cambiamenti nell'uptake del glucosio che è mediato dall'insulina.

Altri fattori ancora, meno bene definiti, possono accumularsi nel siero e non si può escludere che questi singolarmente o in maniera associata possano condurre all'insulino-resistenza. A prova di ciò che è stato appena detto, è stato sperimentalmente determinato che la resistenza all'insulina può essere indotta negli adipociti di ratti normali incubando in loro il siero di umani uremici. Ulteriori studi hanno determinato che il fattore uremico, presente nel siero, in grado di causare l'insulino-resistenza è un polipeptide stabile al calore con un peso molecolare stimato tra 1000 e 2000 dalton. L'identità biochimica del polipeptide rimane ancora ignota, ma sembra venir eliminata in parte con l'emodialisi. Questo fattore infatti è presente in quantità minori nel siero dei pazienti che ricevono l'emodialisi di mantenimento rispetto a quelli con comparabili livelli di clearance renale ma che non sono sottoposti a dialisi. Rimane ancora da stabilire se questa osservazione possa spiegare il miglioramento dell'intolleranza ai carboidrati osservato dopo l'inizio della dialisi<sup>37</sup>.

Il paratormone (PTH) è un altro fattore potenzialmente incriminato nell'intolleranza al glucosio. Sono stati studiati per questo motivo dei bambini affetti da IRC con iperparatiroidismo secondario; ne è emerso che la tolleranza al glucosio era ripristinata alla normalità dopo la correzione dell'iperparatiroidismo<sup>38</sup>. Altri studi, inoltre, hanno rivelato che l'iperparatiroidismo diminuisce la capacità delle cellule- $\beta$  pancreatiche di aumentare la

---

<sup>36</sup> Kasuga et al., *Insulin stimulation of phosphorylation of the beta-subunit of the insulin receptor*, J. Biol. Chem., 1982

<sup>37</sup> McCaleb, Izzo and Lockwood, *Characterization and partial purification of a factor from uremic human serum that induces insulin resistance*, J. Clin. Invest., 1985

<sup>38</sup> Mak et al., *Secondary hyperparathyroidism and glucose intolerance in children with uremia*, Kidney Int. Suppl., 1983

secrezione di insulina in risposta d'adattamento a livelli maggiori di glucosio causati dalla resistenza periferica all'insulina<sup>39</sup>. L'abilità delle cellule-β a secernere insulina è risultata compromessa a causa dell'aumento di calcio nel citosol; un'anormalità, questa, che viene corretta per mezzo di una paratiroidectomia o per trattamento farmacologico con i bloccanti del canale del calcio.

Recentemente Mak<sup>40</sup> ha ipotizzato che la resistenza periferica all'insulina nell'uremia potesse essere dovuta ad una deficienza di 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, dal momento che l'uso di supplementi di questa vitamina normalizzavano l'uptake del glucosio nei ratti uremici. Come la vitamina D entri nell'utilizzazione del glucosio mediata dall'insulina non è ancora chiaro.

Concludendo, questa documentazione sottolinea la complessità del fenomeno che a tuttoggi rende difficoltoso per studiosi e ricercatori il riuscire a delineare ed identificare in maniera specifica i fattori che implicano la resistenza all'insulina nell'uremia.

### **1.2.3.1 Metabolismo dell'insulina**

L'insulina viene sintetizzata nelle cellule-β delle isole di Langerhans del pancreas endocrino. Prima di essere rilasciata nel sangue l'ormone si presenta come proinsulina, cioè come un singolo polipeptide formato da due catene A e B rispettivamente composte da 21 e 30 amminoacidi e unite da ponti disolfuro. Il segmento inattivo rilasciato dall'idrolisi viene chiamato peptide-C.

La secrezione di insulina è regolata dai valori della glicemia. Quest'ormone infatti interagisce con dei recettori di membrana specifici e regola il metabolismo glucidico stimolando la sintesi degli enzimi coinvolti nella glicolisi e nella sintesi del glicogeno e inibendo allo stesso tempo la sintesi delle proteine enzimatiche che promuovono la neoglucogenesi. Con questo meccanismo di controllo l'insulina aumenta la permeabilità delle membrane cellulari al glucosio favorendo il suo utilizzo nei processi metabolici.

L'insulina, che ha un peso molecolare di 6000 dalton, viene completamente filtrata a livello del glomerulo. Il rene mantiene una differenza di concentrazione arteriovenosa

---

<sup>39</sup> Akmal et al., *The role of parathyroid hormone in the glucose intolerance in uremia*, J. Clin. Invest., 1985

<sup>40</sup> Mak, *Insulin secretion in uremia: effect of parathyroid hormone and vitamin D metabolites*, Kidney Int. Suppl., 1989

dell'insulina di circa il 30-40% e la sua clearance renale (circa 200 ml/min) supera la normale quota di filtrazione glomerulare, indicando che esiste un trasporto attivo associato a questo ormone a livello della membrana basale del tubulo prossimale (trasporto peritubulare)<sup>41</sup>. Questa tesi è supportata dall'osservazione che nei reni perfusi non-filtranti, il 50% della clearance dell'insulina avviene attraverso percorsi che non richiedono la filtrazione glomerulare<sup>42</sup>. L'esame diretto, realizzato usando vescicole basolaterali e di membrana del tubulo prossimale, ha identificato siti specifici di legame con l'insulina nelle membrane basolaterale e apicale<sup>43</sup>. Avvenuto il trasporto, l'insulina viene poi degradata rapidamente nei tubuli prossimali, visto che meno dell'1% dell'insulina filtrata compare nell'urina.

L'importanza del trasporto peritubulare per il metabolismo dell'insulina è sottolineata dalle osservazioni fatte da Maude et al.<sup>44</sup> e Rabkin e Kitabchi<sup>45</sup>. Essi osservarono che, nei pazienti con IRC, compare solo un piccolo cambiamento nel metabolismo dell'insulina nonostante che la quota di filtrato glomerulare sia ridotto a valori di 40 ml/min. Ciò suggerisce che il trasporto e la degradazione dell'insulina a livello peritubulare aumenta in maniera compensatoria al momento che il GFR diminuisce. Quando il GFR scende a valori compresi tra 15 e 20 ml/min l'emivita dell'insulina risulta prolungata. E' per questo motivo che, a questo grado di insufficienza renale, si verifica per il paziente una progressiva diminuzione nelle richieste di insulina.

E' però vero che la condizione di uremia e di perdita della funzione renale può comunque intaccare il metabolismo dell'insulina. DeFronzo et al.<sup>46</sup> mostrarono che il valore di clearance metabolica dell'insulina migliora dopo un trattamento di emodialisi di 3 volte a settimana per 10 settimane. Perciò la correzione dello stato uremico per mezzo della dialisi migliora la clearance dell'ormone, presumibilmente perché ne aumenta la degradazione nei tessuti periferici, dal momento che la sua clearance renale non cambia.

---

<sup>41</sup> Rabkin, Rubenstein and Colwell, *Glomerular filtration and proximal tubular absorption of insulin*, Am. J. Physiol., 1972

<sup>42</sup> Rubenstein, Mako and Horowitz, *Insulin and the kidney*, Nephron, 1975

<sup>43</sup> Duckworth, *Insulin and glucagon binding and degradation by kidney cell membranes*, Endocrinology, 1978

<sup>44</sup> Maude et al., *Handling of insulin by the isolated perfused rat kidney*, Am. J. Physiol., 1981

<sup>45</sup> Rabkin and Kitabchi, *Factors influencing the handling of insulin by the isolated rat kidney*, J. Clin. Invest., 1978

<sup>46</sup> DeFronzo, Smith and Alvestrand, *Insulin action in uremia*, Kidney Int., 1983

### 1.2.3.2 Metabolismo del glucagone

Come l'insulina, il glucagone viene completamente filtrato dal rene, trasportato attivamente a livello peritubulare e degradato nel tubulo prossimale. A differenza dell'insulina però, il rene in questo caso riveste un ruolo più significativo per il suo metabolismo: esso infatti interviene per circa il 50%, rispetto ai valori di 20-25% dell'insulina; il fegato, al contrario, interviene in maniera minore<sup>47</sup>.

Studi condotti sul siero uremico hanno rivelato due picchi importanti per il glucagone<sup>48</sup>. Il primo picco rappresenta il pro-glucagone (peso molecolare 9000 dalton) ed è responsabile della maggior parte dell'aumentato livello di glucagone immunologicamente reattivo che si verifica nel paziente uremico. Il secondo picco, invece, rappresenta il glucagone biologicamente attivo (peso molecolare 3500 dalton) ed è presente con una concentrazione tre volte maggiore rispetto al siero dei soggetti di controllo. Dopo un carico di glucosio si verifica nei soggetti uremici una normale soppressione del secondo picco.

Dal momento che nella condizione di uremia la produzione epatica basale di glucosio (2 mg/kg/min) non risulta aumentata, e poiché la secrezione di glucagone viene soppressa normalmente dall'iperinsulinemia postprandiale, risulta improbabile che il glucagone abbia una qualche responsabilità significativa nell'intolleranza al glucosio. Tuttavia Sherwin et al.<sup>49</sup> hanno mostrato che nei soggetti uremici la produzione epatica di glucosio per neoglucogenesi in risposta al glucagone è esagerata.

### 1.2.3.3 Metabolismo dell'ormone della crescita

L'ormone della crescita (GH) viene sintetizzato dal fegato come somatomedina e, rilasciato nel sangue, va a stimolare l'accrescimento osseo, del tessuto cartilagineo e dei visceri. Il meccanismo renale è responsabile della maggior parte della sua clearance

---

<sup>47</sup> Felig et al., *Concentration of glucagon and insulin : glucagon ratio in the portal and peripheral circulation*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1974

<sup>48</sup> Kuku et al., *Heterogeneity of plasma glucagon. Circulating components in normal subjects and patients with chronic renal failure*, J. Clin. Invest., 1976

<sup>49</sup> Sherwin et al., *Influence of uremia and hemodialysis on the turnover and metabolic effects of glucagon*, J. Clin. Invest., 1976

metabolica, attraverso la combinazione di filtrazione e riassorbimento peritubulare dell'ormone.

L'importanza metabolica di quest'ormone, in questo contesto, si realizza nel suo effetto anti-insulina e, in caso di sovrapproduzione, nel rappresentare un potenziale fattore diabetogeno.

Fisiologicamente i livelli basali del GH sono inferiori ai 2 µg/litro. Nell'insufficienza renale, invece, risultano aumentati sia il livello basale che il livello che risulta dopo stimolazione da parte dell'insulina. Inoltre, alla sua più lenta clearance metabolica, si aggiunge una sua anormale secrezione<sup>50</sup>.

In contrasto con la fisiologica diminuzione della secrezione di GH in risposta a un carico orale di glucosio, i soggetti con IRC presentano un'anomala stimolazione alla secrezione<sup>51</sup>. Questa risposta del GH è simile a quella che consegue al kwashiorkor, cioè alla malnutrizione calorico-proteica. Ciò insospettisce sulla possibilità che tale risposta possa essere causata più che dall'uremia *per se*, piuttosto da alterazioni dello stato nutrizionale.

Non c'è correlazione quindi tra gli elevati valori di GH e l'intolleranza al glucosio dell'uremia; e da ciò risulta incerta la relazione tra le variazioni di GH e le anomalie del metabolismo dei carboidrati. Inoltre, nonostante si verifichi un miglioramento delle condizioni generali del paziente dopo l'inizio dell'emodialisi, i livelli di GH rimangono comunque elevati<sup>52</sup>.

L'uremia compromette anche le somatomedine seriche, mediatrici dell'attività del GH. Sono state misurate le IGF-1 e -2 (Insulin-like Growth Factor) nell'IRC e si è trovato che i livelli di IGF-1 sono normali mentre quelli di IGF-2 si rivelano elevati<sup>53</sup>. Questi risultati contrastano con le precedenti esperienze che avevano condotto i ricercatori a dedurre che il siero uremico inibisse l'attività delle somatomedine.

Di fatto, il grado di alterazione per opera dell'attività inibitoria del siero uremico sugli effetti delle somatomedine è limitato, dato che infusioni croniche di una quantità

---

<sup>50</sup> Samaan and Freeman, *Growth hormone levels in severe renal failure*, Metabolism, 1970

<sup>51</sup> Wright et al., *Serum growth hormone and glucose tolerance in renal failure*, Lancet, 1968

<sup>52</sup> Ibidem

<sup>53</sup> Powell et al., *Serum somatomedin levels in adults with chronic renal failure: the importance of measuring insulin-like growth factor I and IGF II in acid chromatographed uremic serum*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1986

sovrafisiologica di GH a ratti o umani conduce ad un bilancio azotato positivo e migliora la crescita, e le concentrazioni di IGF-1 aumentano di circa il triplo<sup>54</sup>. Questi promettenti risultati hanno portato ad un trial su larga scala che sta esaminando gli effetti del GH nella crescita dei bambini con IRC<sup>55</sup>. Il metabolismo dell'ormone della crescita nella condizione di IRC è perciò ancora un capitolo aperto.

### 1.3 L'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

Per quanto detto finora, sembra chiaro che l'acidosi metabolica sia un fattore catabolico molto importante nell'uremia, dal momento che è responsabile dell'aumento dei processi proteolitici. L'acidosi metabolica si instaura nel paziente uremico a causa della ridotta capacità dei reni di eliminare gli ioni idrogeno che si liberano dal catabolismo, che può essere associata ad un inadeguato riassorbimento dei bicarbonati.

In un individuo normale che segue una dieta mista viene prodotto ogni giorno, nel corso dei diversi processi metabolici, circa 1 mEq/kg di peso corporeo di ioni  $H^+$ .

In condizioni fisiologiche la secrezione degli  $H^+$  è associata al riassorbimento del sodio. Il controtrasporto  $Na^+/H^+$  è un trasporto attivo capace di immettere nel lume del tubulo, in rapporto unitario, uno ione  $H^+$  per ogni ione  $Na^+$  che passa nelle cellule. L'aldosterone, ormone corticosurrenale, aumenta fortemente la secrezione di  $H^+$  in quanto favorisce il riassorbimento degli  $Na^+$ .

L'idratazione della  $CO_2$  ad  $H_2CO_3$  viene catalizzata dall'anidrasi carbonica, enzima che è largamente presente nelle cellule dei tubuli renali. L' $H_2CO_3$  formato si dissocia poi rapidamente nei due ioni:  $H^+$ , disponibile per la secrezione, e  $HCO_3^-$ , disponibile per il riassorbimento.

---

<sup>54</sup> Lippe et al., *Accelerated growth following treatment of children with chronic renal failure with recombinant human growth hormone (somatrem): a preliminary report*, Acta Paediatr. Scand. Suppl., 1988

<sup>55</sup> Johannsson et al., *Treatment with genotropin in short children with chronic renal failure, either before active replacement therapy or with functional renal transplants. An interim report on five European studies*, Acta Paediatr. Scand. Suppl., 1990

Lo ione bicarbonato si trova nel filtrato glomerulare in concentrazione uguale rispetto al plasma. Il suo riassorbimento avviene per l'80% nei tubuli contorti prossimali e per il restante 20% nel tratto distale.

Nella condizione di acidosi metabolica uremica il rene non è più in grado di mantenere il pH dei liquidi organici in quanto è ridotta la sua capacità di eliminare l'eccesso metabolico degli ioni  $H^+$  e di ricostruire il patrimonio dei bicarbonati. L'acidosi metabolica che si presenta in corso di IRC può essere più o meno marcata e può condurre alle seguenti conseguenze:

- liberazione di calcio dalle ossa;
- disturbi gastro-intestinali (nausea, vomito e inappetenza);
- tendenza all'iperpotassiemia;
- dispnea dovuta all'attivazione della compensazione respiratoria che si realizza attraverso un aumento della frequenza e della profondità degli atti respiratori.

## **1.4 IL METABOLISMO DEI NUTRIENTI ESSENZIALI NON ENERGETICI (VITAMINE, MINERALI ED ACQUA)**

### **1.4.1 Metabolismo vitaminico**

Le vitamine sono composti organici richiesti in piccola quantità per le reazioni metaboliche. Poiché non vengono sintetizzate in maniera adeguata, una quota sufficiente deve essere fornita con la dieta. Le vitamine sono divise in lipo- e idro-solubili a causa del loro differente modo d'assorbimento, trasporto e deposito

Per la valutazione dello stato nutrizionale di una vitamina si possono identificare situazioni stazionarie e dinamiche: nello stato stazionario esiste una stabilità a lungo termine dell'apporto e della richiesta nutrizionale; mentre nello stato dinamico la situazione diviene più complessa perché si assiste al fenomeno del tempo di latenza (time-lag), cioè al tempo richiesto perché si realizzi l'effetto di ogni variazione dell'apporto. Quando per diverse cause l'apporto risulta ridotto il primo cambiamento che si osserva è la diminuzione dei depositi corporei della vitamina, cui segue una ridotta concentrazione dei suoi metaboliti e infine un'attenuata attività

degli enzimi vitamina-dipendenti. Va ricordato che particolari condizioni legate alla malattia renale possono influenzare la valutazione dello stato nutrizionale vitaminico, come le alterazioni ormonali e l'alterato metabolismo proteico.

I pazienti uremici non-dializzati e trattati con diete a ristretto contenuto proteico presentano spesso un inadeguato intake di vitamine idrosolubili. Queste deficienze diventano più severe dopo l'inizio della dialisi a causa della perdita delle vitamine idrosolubili nel bagno di dialisi. E più precisamente sono le deficienze di folati e piridossina a comparire con un'alta prevalenza se non vengono fornite supplementazioni. Bassi sono anche i livelli plasmatici di piridossale 5-fosfato (vitamina B<sub>6</sub>). Le funzioni della vitamina B<sub>6</sub> sono numerose e altamente significative per l'organismo; il piridossale 5-P è praticamente coinvolto in tutte le reazioni che riguardano il metabolismo degli amminoacidi poiché agisce da cofattore della transaminasi; regola anche la funzionalità degli eritrociti e del sistema nervoso. Ciò suggerisce che la deficienza di piridossina è clinicamente rilevante.

A differenza delle vitamine idrosolubili, i livelli di vitamina A sono invariabilmente elevati nell'IRC; ciò è dovuto in gran misura all'aumento della RBP (proteina legante il retinolo) nel plasma. Sebbene è controverso se questo aumento contribuisca allo sviluppo dell'osteodistrofia renale, il supplemento di vitamina A non è necessario. L'uso della vitamina D verrà argomentato nel paragrafo riguardante le alterazioni endocrinologiche. I supplementi vitaminici dovrebbero perciò includere le vitamine idrosolubili ma non quelle liposolubili.

*Intake giornalieri di vitamine per i pazienti con IRC, confrontati con le RDA (recommended daily allowance)*

*da Mitch and Klahr, "Nutrition and the kidney", 1993*

	IRC	HD	RDA
Proteine (g)	40	70	
Tiamina (mg)	1.0	1.3	M 1.5 F 1.1
Riboflavina (mg)	1.3	1.7	M 1.7 F 1.3
Piridossina (mg)	0.8	1.1	M 2.0 F 1.6

Cobalamina (µg)	2.2	3.8	M 2.0 F 2.0
Acido folico (µg)	79	111	M 200 F 180
Biotina (µg)	5.1	7.0	non disponibile
Niacina (mg)	14.6	20.0	M 19 F 15
Acido pantotenico (mg)	2.2	3.3	non disponibile
Acido ascorbico (mg)	36	36	M 60 F 60
Vitamina A (µg di retinolo equivalente)	555	965	M 1000 F 800
Vitamina E (mg di α-tocoferolo equivalenti)	4.6	9.5	M 10 F 8

#### 1.4.1.1 Vitamine idrosolubili

##### Tiamina ( vitamina B<sub>1</sub> )

La tiamina viene attivata dalla fosforilazione alla forma di tiamina pirofosfato, un cofattore delle reazioni enzimatiche di decarbossilazione e di transchetolazione. La deficienza nell'uomo causa il beriberi. Le risorse alimentari di tiamina includono la verdura cruda, cibi integrali, cibi fortificati e le varie carni. Una dieta ristretta nella quota proteica o in potassio limita l'intake di tiamina. Porrini et al.<sup>56</sup> riportarono che il 10% dei pazienti con IRC sviluppavano la deficienza di questa vitamina a causa della prescrizione della dieta con intake proteico di 0.6 g/kg/die prima del trattamento dialitico.

E' stato raccomandato perciò che ai pazienti in HD venissero fornite di routine le supplementazioni di tiamina; ma Ramirez et al.<sup>57</sup> trovarono che la concentrazione di tiamina serica rimaneva entro i limiti normali dopo aver interrotto con le supplementazioni della

<sup>56</sup> Porrini et al., *Thiamin, riboflavin and pyridoxine status in chronic renal insufficiency*, Int. J. Vitam. Nutr. Res., 1989

<sup>57</sup> Ramirez et al., *Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation*, Kidney Int., 1986

vitamina per un anno e DeBari et al.<sup>58</sup> e Niwa et al.<sup>59</sup> riportarono che le concentrazioni di tiamina serica sono normali nei pazienti in HD che non riceve le supplementazioni.

### Riboflavina ( vitamina B<sub>2</sub> )

La riboflavina forma la flavin-mononucleotide (FMN) e la flavin-adenina-dinucleotide (FAD), che sono necessarie nelle reazioni di ossidoriduzione. Come la tiamina, anche la riboflavina si trova nella carne perciò il suo intake è ridotto quando si segue una dieta con ridotto contenuto in proteine. La sua deficienza nell'uomo causa l'ipervascolarizzazione della cornea e dermatiti.

Gentile et al.<sup>60</sup> riportarono che il 15% dei pazienti con IRC a cui veniva prescritta una dieta con un intake proteico di 0.6 g/kg/die, risultavano in stato di deficienza; mentre nessuno dei pazienti con un intake di 1.0 g/kg/die lo presentavano.

Porrini et al.<sup>61</sup> compararono gli effetti degli stessi intake proteici (0.6 contro 1.0) e riportarono che la prevalenza della deficienza di riboflavina era maggiore dopo due anni di trattamento con una dieta povera di proteine (rispettivamente 41% e 22% dei pazienti). Sulla base di questa evidenza, essi raccomandarono ad entrambi i gruppi le supplementazioni.

Le concentrazioni di riboflavina risultano aumentate nei pazienti in HD e normali nella CAPD, perciò le supplementazioni non sono raccomandate.

### Piridossina ( vitamina B<sub>6</sub> )

La piridossina si trova nella carne e nuovamente una dieta con ristretto apporto proteico ne diminuisce l'intake. La forma attiva della piridossina è il piridossale 5-fosfato, un coenzima coinvolto nel metabolismo degli amminoacidi. La sua deficienza causa sintomi simili a quelli dell'uremia.

---

<sup>58</sup> DeBari et al., *Water soluble vitamins in granulocytes, erythrocytes and plasma obtained from chronic hemodialysis patients*, Am. J. Clin. Nutr., 1984

<sup>59</sup> Niwa, Ito and Matsui, *Plasma thiamine levels with hemodialysis*, J. A. M. A., 1971

<sup>60</sup> Gentile et al., *Vitamin nutrition in patients with chronic renal failure and dietary manipulation*, Contrib. Nephrol., 1988

<sup>61</sup> Porrini et al., *Thiamin, riboflavin and pyridoxine status in chronic renal insufficiency*, Int. J. Vitam. Nutr. Res., 1989

Kopple et al.<sup>62</sup> trovarono, dalla valutazione dell'indice EGPT (Erythrocyte Glutamic Pyruvic Transaminase)<sup>63</sup>, che il 49% dei pazienti con IRC erano deficienti di piridossina. Il grado di danneggiamento dell'enzima non è direttamente correlato all'intake di piridossina; 2.5 mg di piridossina idrocloride al giorno è una quota che non basta per correggere l'indice EGPT; è raccomandata una più alta dose di 5.0 mg/die.

Porrini et al.<sup>64</sup> trovarono che la prevalenza della deficienza per questa vitamina aumentava col tempo. Dopo due anni il 33% dei pazienti con un intake proteico di 0.6 g/kg/die e il 14% dei pazienti con 1.0 g/kg/die rappresentavano la testimonianza di uno stato di deficienza, valutata con la misura del coefficiente  $\alpha$ -EGPT.

E' stato riportato che la deficienza di piridossina è prevalente nei pazienti sottoposti ad HD<sup>65</sup>. Kopple et al.<sup>66</sup> studiarono 55 pazienti in HD e riportarono che 36 di loro (65%) presentavano uno stato di nutrizione deficiente della vitamina, come emerso dall'alto indice EGPT. Per questo raccomandarono che vengano forniti giornalmente 10 mg di piridossina idrocloride; ma in uno studio longitudinale su 15 pazienti in HD ai quali le supplementazioni della vitamina erano state fermate per 12 mesi, solo due pazienti svilupparono una concentrazione serica al di sotto del range di normalità<sup>67</sup>.

#### Cobalamina ( vitamina B<sub>12</sub> )

La carne e i prodotti della carne sono la principale risorsa di vitamina B<sub>12</sub>, che è necessaria per molti enzimi coinvolti nelle reazioni di isomerasi e metiltransferasi. Uno stato di deficienza nell'uomo è rara a causa della piccola quota necessaria; ma, quando ricorre, essa causa l'anemia megaloblastica, problemi neurologici, perdita di appetito e di peso.

Non c'è evidenza che lo stato della vitamina B<sub>12</sub> nei pazienti con IRC o in quelli trattati con HD o CAPD sia anormale<sup>68</sup>. Essendo per la maggior parte legata alla proteina legante, le

---

<sup>62</sup> Kopple et al., *Daily requirements for pyridoxine supplements in chronic renal failure*, Kidney Int., 1988

<sup>63</sup> Questo indice valuta lo stato di nutrizione della tiamina tramite l'osservazione dell'attività enzimatica. Ad uno stato di deficienza corrisponde una ridotta attività dell'enzima.

<sup>64</sup> Porrini et al., *Thiamin, riboflavin and pyridoxine status in chronic renal insufficiency*, Int. J. Vitam. Nutr. Res., 1989

<sup>65</sup> Stone, Warnock and Wagner, *Vitamin B6 deficiency in uremia*, Am. J. Clin. Nutr., 1975

<sup>66</sup> Kopple et al., *Daily requirements for pyridoxine supplements in chronic renal failure*, Kidney Int., 1988

<sup>67</sup> Ramirez et al., *Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation*, Kidney Int., 1986

<sup>68</sup> Stein et al., *Vitamin status in patients with chronic renal failure*, Contrib. Nephrol., 1988

perdite di vitamina B<sub>12</sub> durante la dialisi sono più basse rispetto a quelle delle altre vitamine idrosolubili<sup>69</sup>. Inoltre una piccola quota di B<sub>12</sub> è prodotta dai batteri del piccolo intestino.

### Acido folico

L'acido folico si trova in molti cibi ma viene degradato dopo una cottura prolungata. E' necessario a molti enzimi coinvolti nel trasferimento di un'unità monocarboniosa. La deficienza di folato nell'uomo causa l'anemia megaloblastica.

Il bisogno di supplementazioni di folato nei pazienti con malattia renale è controverso; il 10% dei pazienti con IRC mostra una diminuita concentrazione di folato<sup>70</sup> ma, poiché la vitamina, come è stato descritto per la vitamina B<sub>12</sub>, è soprattutto legata alle proteine leganti, le perdite con la dialisi sono esigue. Allman et al.<sup>71</sup> notarono che il 76% dei pazienti in HD che ricevevano supplementazioni di folato comprese tra i 2900 e i 7900 µg/die avevano concentrazioni plasmatiche di folato maggiori rispetto al range di riferimento e il 91% dei pazienti avevano elevato valore di folato eritrocitario.

Sharman et al.<sup>72</sup> intrapresero una ricerca per investigare sull'effetto di 6 mesi di supplementazioni di folato. Essi trovarono che 5 mg/die non hanno nessun effetto sulla concentrazione della vitamina sull'emoglobina o sul volume corpuscolare medio; ma i sintomi di nausea, mal di testa, agitazione e irritabilità erano poco collegati con la supplementazione. Tali sintomi, nei pazienti in salute, erano stati precedentemente attribuiti alle alte dosi di folato.

Ramirez et al.<sup>73</sup> osservarono 15 pazienti in HD per un periodo di oltre 12 mesi dopo aver interrotto le supplementazioni di acido folico. Inizialmente, la concentrazione serica di folato scendeva, ma dopo 6 mesi si stabilizzava e a 12 mesi la maggior parte dei pazienti aveva una concentrazione entro il range di normalità.

Leung et al.<sup>74</sup> trovarono che 5 mg di folato dati tre volte a settimana ai pazienti in HD, e 5 g dati giornalmente ai pazienti in CAPD producevano livelli serici di folato superiori di 14

---

<sup>69</sup> Hampers et al., *Megaloblastic hematopoiesis in uemia and in patients on long-term hemodialysis*, N. Engl. J. Med., 1967

<sup>70</sup> Stein et al., *Vitamin status in patients with chronic renal failure*, Contrib. Nephrol., 1988

<sup>71</sup> Allman et al., *Vitamin supplementation of patients receiving hemodialysis*, Med. J. Aust., 1989

<sup>72</sup> Sharman et al., *Do patients receiving regular hemodialysis need folic acid supplements*, Br. Med. J., 1982

<sup>73</sup> Ramirez et al., *Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation*, Kidney Int., 1986

<sup>74</sup> Leung et al., *Excessive accumulation of folic acid in uremic patients on dialysis*, Dial. Transplant., 1985

volte rispetto al normale, e livelli di folato nei globuli rossi 7 volte maggiori rispetto al normale.

### Biotina, Niacina e acido pantotenico

La biotina agisce come coenzima in molte reazioni coinvolte nella carbossilazione. Poiché è prodotta dai microrganismi intestinali, uno stato di deficienza viene riscontrato raramente.

La niacina o acido nicotinico si presenta sotto due forme biologicamente attive: la nicotinamide adenin dinucleotide (NAD) e la nicotinamide adenin dinucleotide fosfato (NADP), che partecipano da coenzimi di un gran numero di ossidoreduttasi. La sua deficienza causa la pellagra, malattia caratterizzata da diarrea, dermatite e demenza.

L'acido pantotenico è un costituente del coenzima A ed è coinvolto nel metabolismo degli acidi grassi, degli ormoni steroidei, del colesterolo e di alcuni amminoacidi. Uno stato di deficienza è estremamente raro, si verifica solo in pazienti gravemente malnutriti.

DeBari et al.<sup>75</sup> esaminarono lo stato di nutrizione della biotina, della niacina e dell'acido pantotenico in 12 pazienti in HD e 12 soggetti di controllo in salute. Essi trovarono che le concentrazioni di biotina nei globuli bianchi, nei globuli rossi e nel plasma erano accresciute nei pazienti in HD; ma non vi era nessuna differenza fra i due gruppi nello stato di nutrizione di niacina e acido pantotenico.

Ramirez et al.<sup>76</sup> mostrarono che i pazienti in HD erano capaci di mantenere livelli di niacina nei globuli rossi entro il range di normalità senza il bisogno di supplementazioni. In modo sorprendente, infatti, la concentrazione serica di niacina era al limite più elevato rispetto alla normalità anche dopo 6 mesi che la supplementazione era stata interrotta.

### Vitamina C ( acido ascorbico )

---

<sup>75</sup> DeBari et al., *Water soluble vitamins in granulocytes, erythrocytes and plasma obtained from chronic hemodialysis patients*, Am. J. Clin. Nutr., 1984

<sup>76</sup> Ramirez et al., *Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation*, Kidney Int., 1986

L'acido ascorbico è coinvolto in molte reazioni di ossidoriduzione, una delle più ampiamente conosciute è l'idrossilazione della prolina per la sintesi del collagene. La deficienza determina lo scorbuto.

Questa vitamina viene filtrata nel glomerulo e riassorbita nei tubuli renali mediante trasporto attivo. Il processo di riassorbimento renale costituisce, insieme all'assorbimento intestinale, un meccanismo di regolazione omeostatica della concentrazione di vitamina C. Poiché l'acido ascorbico viene escreto esclusivamente per via renale, nella condizione di insufficienza renale il suo trasporto nei nefroni residui è alterato e l'escrezione aumentata, causando di conseguenza una bassa concentrazione plasmatica<sup>77</sup>.

L'acido ascorbico è facilmente dializzato durante l'HD<sup>78</sup> e la CAPD. Stein et al.<sup>79</sup> esaminarono le sue concentrazioni plasmatiche in pazienti con IRC prima di iniziare il trattamento dialitico somministrando loro da 5 a 1000 mg/die di acido ascorbico. Nel 50% dei pazienti le concentrazioni plasmatiche erano diminuite.

La deficienza di acido ascorbico può comparire con diete a basso apporto in potassio, perché associate ad un basso intake della vitamina.

Lo scorbuto ricorre nei pazienti in HD, ma Ramirez et al.<sup>80</sup> trovarono che lo stato di nutrizione dell'acido ascorbico di 15 pazienti in HD era al di sopra del normale un anno dopo che le supplementazioni erano state interrotte.

Un alto dosaggio (0.5-1.0 g di acido ascorbico/die) si riflette in un'alta concentrazione plasmatica della vitamina. L'apporto di dosi così elevate di vitamina C procura un'aumentata produzione di ossalati che può contribuire alla malattia vascolare osservata nei pazienti con patologia renale. Una bassa dose (100 mg/die), invece, non altera le concentrazioni di ossalato serico nei pazienti in HD o CAPD; è per questo motivo che la supplementazione a basse dosi è raccomandata.

---

<sup>77</sup> Stein et al., *Vitamin status in patients with chronic renal failure*, Contrib. Nephrol., 1988

<sup>78</sup> Kopple and Swendseid, *Vitamin nutrition in patients undergoing maintenance hemodialysis*, Kidney Int. Suppl., 1975

<sup>79</sup> Stein et al., *Vitamin status in patients with chronic renal failure*, Contrib. Nephrol., 1988

<sup>80</sup> Ramirez et al., *Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation*, Kidney Int., 1986

### 1.4.1.2 Vitamine liposolubili

#### Vitamina A (retinolo)

La vitamina A è assorbita dall'intestino e trasportata con i chilomicroni al fegato dove viene immagazzinata. E' richiesta per mantenere l'integrità del tessuto epiteliale e per la formazione dei pigmenti fotosensibili che permettono la visione.

L'ipervitaminosi A è presente di frequente sia nei pazienti con IRC prima dell'inizio della dialisi che nei pazienti in HD e CAPD. La concentrazione plasmatica della vitamina A si rivela aumentata nel 20% dei pazienti con IRC<sup>81</sup>, ma non c'è nessuna differenza tra i pazienti a cui è stata prescritta una dieta ipoproteica (0.6 g/kg/die) e quelli che invece seguono una dieta normale (1.0 g/kg/die). C'è invece una stretta correlazione tra le concentrazioni di creatinina serica e di vitamina A plasmatica, sottolineando che l'insufficienza renale è la causa dell'anormalità<sup>82</sup>. Concentrazioni seriche elevate di vitamina A sono state trovate tra i pazienti in HD sia che prendessero supplementazioni sia in caso contrario<sup>83</sup>.

L'ipervitaminosi A persiste nei pazienti in dialisi perché né l'HD né la CAPD eliminano la vitamina. Il fattore principale che causa un alto livello plasmatico della vitamina è l'aumentata concentrazione serica della proteina legante il retinolo (RBP)<sup>84</sup>.

Sebbene l'ipervitaminosi sia comune nell'insufficienza renale, la condizione di tossicità si osserva raramente; questo perché la maggior parte della vitamina A è legata alle RBP e perciò risulta inattiva.

#### Vitamina E (tocoferolo)

La vitamina E agisce da "scavenger" per i radicali liberi agendo come antiossidante. Pochi studi hanno investigato sul metabolismo e l'attività della vitamina E nell'insufficienza renale.

---

<sup>81</sup> Gentile et al., *Vitamin A and retinol binding protein in chronic renal insufficiency*, Int. J. Artif. Organs, 1988

<sup>82</sup> Gentile et al., *Vitamin nutrition in patients with chronic renal failure and dietary manipulation*, Contrib. Nephrol., 1988; Gentile et al., *Vitamin A and retinol binding protein in chronic renal insufficiency*, Int. J. Artif. Organs, 1988

<sup>83</sup> Allman et al., *Vitamin supplementation of patients receiving hemodialysis*, Med. J. Aust., 1989; Werb et al., *Serum vitamin A levels and associated abnormalities in patients on regular dialysis treatment*, Clin. Nephrol., 1979

<sup>84</sup> Mydlik et al., *Serum vitamin A, retinyl esters and vitamin E in nephrotic syndrome*, Int. Urol. Nephrol., 1991

L'intake alimentare della vitamina è indipendente dalla quantità di proteine introdotte; è stato infatti riportato che nei pazienti con IRC il livello plasmatico di vitamina E è elevato sia che essi seguano una dieta normale che ipoproteica (0.6 g/kg/die).

#### **1.4.2 Minerali ed elementi traccia**

I minerali sono elementi che possono variare il loro stato di ossidazione, possono formare dei complessi con altre molecole organiche, possono svolgere un ruolo essenziale nella funzionalità di alcuni enzimi, ma che non possono modificare la propria struttura di base. I minerali entrano nella costituzione delle cellule e dei tessuti dell'organismo e vengono assunti con gli alimenti e le bevande.

I minerali vengono suddivisi in due gruppi: macro- e micro-elementi. I micro elementi vengono anche denominati elementi traccia, principalmente perché fino a qualche decennio fa non esistevano metodi che permettessero una loro precisa quantificazione; attualmente gli elementi traccia sono quegli elementi che si presentano nel corpo ad una concentrazione inferiore a 50 mg/kg e il cui bisogno è inferiore a 100 mg/die, e sono: ferro, zinco, rame, manganese, iodio, cromo, selenio, molibdeno e cobalto. Il bisogno dei macro elementi è invece superiore ai 100 mg/die e rientrano in questa categoria: calcio, fosforo, potassio, sodio, cloro e magnesio.

Ancora oggi, nonostante ne venga riconosciuta l'essenzialità, non si conoscono di tutti gli elementi il metabolismo o il ruolo biologico all'interno dell'organismo umano. Ciò di cui si è sicuri è che molti passaggi del metabolismo intermedio richiedono la presenza di metalloenzimi, e così pure altre reazioni enzimatiche sono regolate da ioni metallici.

I minerali, come tutti gli elementi essenziali hanno un meccanismo regolatore che ne mantiene la concentrazione ottimale nei tessuti nonostante le variazioni dovute all'apporto alimentare. La quota assorbita di ogni elemento dalla dieta è variabile, come i valori di escrezione con le urine e le feci, poiché dipendono dal grado di biodisponibilità<sup>85</sup> dell'elemento. Il meccanismo specifico per il trasporto degli elementi legati a proteine

---

<sup>85</sup> La biodisponibilità dei minerali diminuisce in funzione dei complessi e dei sali che si formano a livello gastrointestinale, specialmente quando questi sono insolubili (fitati, fosfati, ...)

plasmatiche è conosciuto solo per quegli elementi che presentano un uptake caratteristico nell'organo o nel tessuto specifico.

La condizione di omeostasi viene mantenuta mediante la regolazione del meccanismo assorbitivo, la secrezione epatica ed intestinale, l'escrezione renale, il sequestro in un pool specifico come può essere l'osso. Questi sono i fattori che influenzano il contenuto di minerali nei vari distretti metabolici dell'organismo.

L'accumulo nel tessuto o la perdita di certi elementi traccia nell'insufficienza renale sono stati ben documentati. Tra le ragioni per le quali i pazienti con insufficienza renale sono ad aumentato rischio di sviluppare uno stato di tossicità o di deficienza, ci sono la ridotta escrezione, la contaminazione del bagno di dialisi con gli elementi traccia e la loro perdita attraverso la membrana di dialisi. I pazienti con malattia renale che seguono diete speciali con ristretto apporto proteico sono a rischio aggiuntivo di sviluppo di deficienza di zinco e ferro, perché gli alimenti ricchi in contenuto di questi elementi traccia sono la carne e il pesce di mare. Possono anche contribuire intake inadeguati di proteine ed energia dovuti all'anoressia. La tossicità, invece, può presentarsi nel caso in cui l'acqua utilizzata o l'attrezzatura di dialisi siano contaminate da alti livelli di elementi traccia.

Alterazioni del metabolismo degli elementi traccia sono stati riportati di frequente nell'insufficienza renale. Il meccanismo responsabile di questi cambiamenti non è stato completamente stabilito e il contributo della tossicità o deficienza di questi elementi sui sintomi della malattia renale è incerto. La mancanza di tecniche analitiche e sensibili per la misura degli elementi in bassissime concentrazioni, contribuisce a limitare la conoscenza della loro importanza e del loro coinvolgimento in molte malattie, inclusa la malattia renale. Di conseguenza molti dei dati quantitativi della letteratura risultano ancora imprecisi.

### Potassio

Circa il 98% del potassio corporeo si trova nei fluidi intracellulari; la sua concentrazione intracellulare è infatti di 150 mmol/l contro i 4 mmol/l del compartimento extracellulare. Il potassio è un elemento tanto importante quanto pericoloso. Esso infatti riveste un ruolo centrale nel mantenere il potenziale di membrana tramite la pompa sodio-potassio, che è essenziale per

assicurare la trasmissione degli impulsi nervosi, la contrazione muscolare e cardiaca e il trasporto dei fluidi. L'organismo però tollera solo piccole variazioni della sua concentrazione ematica (massimo range tollerabile 2.5 – 7 mEq/l)

Nel paziente con IRC si instaura una condizione di iperpotassiemia, definita da valori di concentrazione ematica > 5.5 mEq/l, dovuta in parte allo sviluppo dell'acidosi metabolica, e in parte alla ridotta escrezione renale. Nello stato di iperpotassiemia, è l'apparato cardiovascolare a venire compromesso, con lo sviluppo di aritmie rilevabili con tracciato elettrocardiografico fino alla comparsa di un arresto cardiaco.

### Alluminio

Sebbene all'alluminio non sia riconosciuta una funzione biologica, esso risulta tossico nei pazienti con IRC e potenzialmente tossico nei pazienti con normale funzione renale. I primi studi sulla tossicità dell'alluminio nei pazienti con IRC ne addebitarono la causa all'uso delle soluzioni di dialisi che contenevano alte concentrazioni dell'elemento; mentre studi successivi hanno mostrato che un sovraccarico può anche provenire dall'alimentazione.

Alfrey et al.<sup>86</sup> furono i primi a far notare l'aumento dei livelli di alluminio nell'osso e nel fegato nell'85% di un gruppo random di pazienti che morirono di uremia. Essi sostenevano che l'accumulo di alluminio nell'IRC comparisse a causa della diminuita escrezione urinaria e per l'aumentato assorbimento gastrointestinale. Furono trovate alte concentrazioni tissutali di alluminio anche nel cervello, nel muscolo e nell'osso dei pazienti con demenza e fu ipotizzato che la sindrome era causata dall'intossicazione da alluminio dovuta alla dialisi. Queste scoperte furono ribadite da altri lavori che confermarono che la sindrome di encefalopatia da dialisi aveva una distribuzione geografica legata al contenuto di alluminio dell'acqua utilizzata per la dialisi. Si verificava infatti che nei centri geografici dove l'acqua presentava alte concentrazioni d'alluminio, si aveva un'alta incidenza di encefalopatia da dialisi; mentre nelle aree dove l'encefalopatia da dialisi veniva vista raramente, il contenuto nell'acqua di alluminio era basso. Ulteriore prova incriminante l'alluminio apparì quando, dopo l'introduzione dell'uso dell'osmosi inversa per trattare l'acqua di dialisi, il numero di casi di encefalopatia diminuì.

---

<sup>86</sup> Alfrey, Hegg and Craswell, *Metabolism and toxicity of aluminium in renal failure*, Am. J. Clin. Nutr., 1980

Oggi la più comune causa di tossicità da alluminio risulta dall'assorbimento intestinale. Ciò ha valore per i pazienti che ricevono il trattamento con i chelanti del fosforo, contenenti alluminio, per un periodo di tempo prolungato. Questo meccanismo è stato implicato nella malattia dell'osso associata al sovraccarico dell'elemento. L'osteomalacia<sup>87</sup> è la prima lesione ossea a essere riconosciuta come una componente della sindrome clinica dell'intossicazione da alluminio. Ora l'alluminio è riconosciuto come un fattore importante in altri sottotipi istologici di osteodistrofia renale<sup>88</sup>. Sebbene il meccanismo non si sia completamente capito, le evidenze che vengono dagli studi clinici e sperimentali indicano che l'alluminio ha due effetti predominanti sull'osso: danneggia la mineralizzazione scheletrica e diminuisce l'attività delle cellule dell'osso<sup>89</sup>.

La maggior parte delle testimonianze cliniche suggeriscono che una concentrazione ossea di alluminio al di sotto di 30-40 mg/kg ha poco, o nessuno, effetto fisiologico avverso sull'osso. Nei pazienti con osteomalacia legata ad un eccesso di alluminio le concentrazioni sono difatti superiori, spesso superano gli 80-100 mg/kg<sup>90</sup>. Generalmente la stima dell'accumulo di alluminio nell'osso è direttamente proporzionale alla gravità istologica dell'osteomalacia.

## Ferro

L'anemia è pressoché una caratteristica costante della progressione della malattia renale. Probabilmente la più importante causa è la diminuita produzione di eritropoietina. Nell'IRC, così come più in generale nelle nefropatie croniche, infatti, il rene malato perde la capacità di produrre eritropoietina<sup>91</sup>, che, come è noto, è in grado di aumentare l'eritropoiesi. Sembra che questo ormone venga completamente sintetizzato nel rene: il parenchima renale, infatti, è sensibile alla tensione ed al contenuto in ossigeno nel sangue circolante e risponde all'ipossia con il suo rilascio.

---

<sup>87</sup> Per osteomalacia si intende la comparsa di deformità dell'osso già adulto. L'adulto affetto da osteomalacia presenta dolori ossei soprattutto in corrispondenza delle anche, ipotonia e debolezza dei muscoli prossimali.

<sup>88</sup> O'Connor et al., *Aluminum-related bone disease. Correlation between symptoms, osteoid volume and staining*, Am. J. Clin. Pathol., 1986

<sup>89</sup> Mitch and Klahr, *Nutrition and the kidney*, second edition Little, Brown and Company, 1993

<sup>90</sup> Salusky et al., *Bone disease in pediatric patients undergoing dialysis with CAPD or CCPD*, Kidney Int., 1987

<sup>91</sup> L'emivita dell'eritropoietina varia da 3 a 7 ore e la sua rimozione dal sangue avviene principalmente ad opera del fegato, dato che per via renale viene eliminata una quota pari a circa il 10%.

Oltre all'alterazione endocrina, anche le tossine uremiche sono responsabili dell'inibizione dell'eritropoiesi con conseguente alterazione della forma e delle dimensioni dei globuli rossi, e della riduzione della loro emivita. L'anemia può per di più essere aggravata dalla tendenza dell'uremia a provocare sanguinamenti, dalle perdite di sangue localizzate nel tratto gastrointestinale o legate alla dialisi.

Il sovraccarico di alluminio e la deficienza di folati può condurre ad un ulteriore peggioramento dell'anemia nei pazienti cronici in dialisi. Fattori aggiuntivi che possono contribuire sono la fibrosi ossea originata da grave iperparatiroidismo secondario e, anche se raramente, l'emolisi acuta o cronica.

E' solo di recente, nel 1985, che la terapia con l'eritropoietina umana ricombinata è divenuta disponibile, ed è da allora che è stato possibile offrire un trattamento soddisfacente per l'anemia nell'IRC. L'uso dell'eritropoietina richiede la valutazione delle riserve di ferro<sup>92</sup>; ciò è dovuto al fatto che la loro deplezione danneggerebbe la risposta dell'organismo all'eritropoietina e, a sua volta, il trattamento con eritropoietina potrebbe causare uno stato carenziale di ferro.

A causa dell'alta incidenza dello stato di deficienza di ferro tra i pazienti con IRC, la prescrizione di supplementazioni di ferro si rende necessaria. Un accorgimento, per ottimizzare l'utilizzazione del ferro fornito, è il ricordarsi che le supplementazioni orali sono da preferire alle somministrazioni intravena a causa della possibilità che si verifichi un sovraccarico dell'elemento<sup>93</sup>, dal momento che il meccanismo di barriera intestinale viene "bypassato", e per evitare il rischio, seppur raro, di andare incontro ad una reazione anafilattica.

Il sovraccarico di ferro può comparire dopo ripetute trasfusioni e provoca il deposito come emosiderina del minerale nelle cellule reticoloendoteliali o nelle cellule parenchimali di alcuni tessuti, come pure negli eritroblasti in fase di sviluppo<sup>94</sup>.

## Zinco

---

<sup>92</sup> Per valutare l'entità delle riserve di ferro nell'organismo è necessario determinare la concentrazione di ferritina nel siero. La concentrazione di ferritina circolante è infatti direttamente proporzionale ai livelli dei depositi corporei di ferro.

<sup>93</sup> Il sovraccarico di ferro viene definito da valori di ferritina sierica > 300 ng/ml

<sup>94</sup> Andreoli and Cohen, *Intraperitoneal deferoxamine therapy for iron overload in children undergoing CAPD*, Kidney Int., 1989

Esiste l'evidenza biochimica e clinica che i pazienti affetti da insufficienza renale presentino un alterato metabolismo dello zinco. Ridotte concentrazioni plasmatiche di zinco sono state riportate sia nei pazienti con IRC prima dell'inizio della dialisi che nei pazienti in trattamento di HD e CAPD<sup>95</sup>.

Non sempre il livello plasmatico dello zinco è basso; sono state infatti riferite anche concentrazioni normali ed elevate. Mansouri et al.<sup>96</sup> dimostrarono che la normalizzazione dello zinco plasmatico, che si verifica solo nei pazienti dializzati e non in quelli non dializzati, era la conseguenza di più alti intake proteici. Le fonti alimentari di zinco sono infatti le carni rosse (suina, bovina ed ovina) e i legumi.

La deficienza di zinco è stata collegata a molti dei sintomi dell'insufficienza renale inclusa la perdita d'appetito, l'alterato senso del gusto<sup>97</sup>, e la diminuita funzione sessuale. Molti studi suggeriscono che questi sintomi migliorano nel momento in cui vengono fornite le supplementazioni dell'elemento.

La misurazione della concentrazione di zinco nel plasma e nel siero è il metodo maggiormente usato per valutarne lo stato di nutrizione. Sebbene sia stabile nei soggetti in salute, essa può variare nelle situazioni di stress; per questa ragione l'attendibilità di queste misure è discutibile.

Diversi studi hanno esaminato lo stato nutrizionale dello zinco nei pazienti sottoposti a dialisi e a trapianto. Thomson et al.<sup>98</sup> riportarono che il livello di zinco nei globuli rossi dei pazienti in CAPD è minore rispetto a quello dei pazienti che ricevono il trattamento di HD. Questi risultati sono coerenti con quelli ottenuti da Tamura et al.<sup>99</sup>, che giunse alla conclusione che i pazienti in CAPD troverebbero vantaggio e beneficio dalla supplementazione orale di zinco.

Concludendo, si può ipotizzare che le cause responsabili della ridotta concentrazione di questo elemento nel paziente con IRC potrebbero essere un disturbo del trasporto tubulare dello

---

<sup>95</sup> Atkin-Thor et al., *Hypogeusia and zinc depletion in chronic dialysis patients*, Am. J. Clin. Nutr., 1978; Gilli et al., *Is zinc status a problem in the dietary treatment of chronic renal failure?*, Nephron, 1985

<sup>96</sup> Mansouri, Hlsted and Gombos, *Zinc, copper, magnesium and calcium in dialyzed and nondialyzed uremic patients*, Arch. Intern. Med., 1970

<sup>97</sup> La deficienza di zinco provoca ipogeusia, cioè riduce la capacità di percezione delle papille gustative.

<sup>98</sup> Thomson et al., *Comparison of trace elements in peritoneal dialysis, hemodialysis and uremia*, Kidney Int., 1983

<sup>99</sup> Tamura et al., *Zinc and copper balance in children on continous ambulatory peritoneal dialysis*, Pediatr. Nephrol., 1989

zinco o una diminuzione del suo assorbimento intestinale. Non è da escludere, infine, che la condizione descritta rifletta la diminuita sintesi delle proteine leganti lo zinco, come l'albumina, e che quindi siano da associare ad uno stato di malnutrizione calorico-proteica.

### Rame

Anche per quel che riguarda il metabolismo del rame nei pazienti con insufficienza renale, sono state riportate di frequente anomalie. È stato scoperto che l'ipercupremia si manifesta sia nei pazienti con IRC prima di iniziare il trattamento di dialisi che nei pazienti trattati con l'HD<sup>100</sup>. Nei soggetti in HD ciò è stato in parte attribuito alla piccola quota di rame presente nella membrana di dialisi.

Un recente studio di Sondheimer et al.<sup>101</sup> mostra che la concentrazione del rame nel plasma è elevata nell'insufficienza renale a prescindere dal trattamento di dialisi. La ceruloplasmina<sup>102</sup> plasmatica non differisce da quella dei soggetti sani, suggerendo così che nell'insufficienza renale è il rame nella sua forma libera ad essere aumentato. Le ragioni dell'ipercupremia allora sembrano essere due: la prima è che l'insufficienza renale danneggia il metabolismo epatico del rame, e la seconda è che la deficienza di zinco può aumentarne l'assorbimento intestinale.

Il significato clinico dell'alta concentrazione di rame libero è incerto. Nei pazienti in CAPD la sua concentrazione plasmatica è minore rispetto ai pazienti in HD, ma la concentrazione di rame nei capelli risulta normale<sup>103</sup>.

### Selenio

L'essenzialità del selenio è stata riconosciuta negli anni recenti; è solo dagli anni 80, infatti, che ha inizio lo studio del suo ruolo in nutrizione. L'attività più nota e importante del selenio nell'organismo umano è quella di antiossidante. Il selenio è necessario per l'attività enzimatica della glutatione perossidasi, enzima, questo, che protegge la cellula contro il danno

---

<sup>100</sup> Mansouri, Halsted and Gombos, *Zinc, copper, magnesium and calcium in dialyzed and nondialyzed uremic patients*, Arch. Intern. Med., 1970

<sup>101</sup> Sondheimer et al., *Elevated plasma copper in chronic renal failure*, Am. J. Clin. Nutr., 1988

<sup>102</sup> La ceruloplasmina è un enzima Cu-dipendente. Una volta assorbito, il rame giunge al fegato e viene incorporato nella ceruloplasmina per poi essere rilasciato insieme ad essa nel sangue.

<sup>103</sup> Garcia-Nieto et al., *Hypocupremia without copper deficiency in CAPD*, Perit. Dial. Int., 1989

ossidativo. Non tutto è attualmente conosciuto sull'omeostasi del selenio ma si ritiene che il rene rivesta un ruolo importante.

Nei pazienti con insufficienza renale le concentrazioni plasmatiche di selenio sono diminuite senza distinzione per il tipo di dialisi seguita. E' stata però riscontrata nei pazienti in HD un'associazione tra la ridotta concentrazione plasmatica del selenio e le anomalie legate alla perossidazione dei lipidi<sup>104</sup>.

Per questo motivo la deficienza di selenio è stata implicata nello sviluppo della coronaropatia, della malattia cardiaca ischemica, del tumore e di una indebolita funzione immune<sup>105</sup>. Tuttora nessuna anomalia clinica specifica è stata associata alla deficienza di selenio nei pazienti con malattia renale, ma la potenziale associazione esistente tra bassa concentrazione ematica di selenio e comparsa di tumore e/o cardiopatia ischemica potrebbe essere importante. E' perciò su questa ipotesi che gli studi attuali stanno cercando una risposta.

#### Altri elementi traccia

Nei pazienti con insufficienza renale sono state riscontrate anche anomalie per quel che riguarda gli elementi traccia.

Germanio, rubidio, stronzio, molibdeno, cadmio, cesio, boro, silicio e arsenico vengono tutti escreti tramite il rene.

Indraprasit et al.<sup>106</sup> analizzarono campioni di rene, fegato e milza di pazienti con insufficienza renale acuta e cronica per ricercare gli elementi traccia. Questa ricerca ha riportato dati che testimoniano una diminuzione del contenuto di cadmio e manganese nella corteccia renale, normali livelli degli altri elementi traccia eccetto per silicio, stagno e cromo che risultano aumentati. L'insufficienza renale è inoltre associata ad un aumento del contenuto di cadmio, piombo, manganese e silicio nel fegato e nella milza.

---

<sup>104</sup> Richard et al., *Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure*, Nephron, 1991

<sup>105</sup> Johnson et al., *An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency*, N. Engl. J. Med., 1981; Salonen et al., *Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study*, Lancet, 1982; Willet et al., *Prediagnostic serum selenium and risk of cancer*, Lancet, 1983; Serfass and Ganther, *Defective microbicidal activity in glutathione peroxidase-deficient neutrophils of selenium-deficient rats*, Nature, 1975

<sup>106</sup> Indraprasit, Alexander and Gonick, *Tissue composition of major and trace elements in uremia and hypertension*, J. Chronic Dis., 1974

Alfrey<sup>107</sup> riportò uguali scoperte e notò anche una diminuzione nella concentrazione di rubidio nei pazienti dializzati. Nei pazienti in trattamento emodialitico sono state osservate normali o aumentate concentrazioni plasmatiche e tissutali di stronzio, molibdeno, cesio, cadmio e stagno; è probabile che questi cambiamenti siano una conseguenza dell'insufficienza renale dal momento che le stesse anomalie sono state trovate sia nei pazienti con insufficienza renale prima dell'inizio del trattamento di dialisi sia in quelli trattati con HD. La variabilità nelle concentrazioni tissutali possono riflettere una traslocazione degli elementi da un organo ad un altro.

L'alto livello serico di silicio nei pazienti in HD è stato implicato come causa della neuropatia, della malattia dell'osso e della malattia respiratoria<sup>108</sup>. La deficienza di manganese riscontrata nei pazienti dializzati è stata invece associata con la tendenza all'emorragia e all'osteoporosi<sup>109</sup>.

Sono stati osservati anche bassi livelli plasmatici di nichel sia nei pazienti con insufficienza renale prima del trattamento di dialisi che in quelli trattati con HD.

L'importanza clinica di questi cambiamenti è incerta. Alcuni elementi traccia inclusi lo stronzio, lo stagno, il cadmio e il molibdeno sono potenzialmente tossici, perciò la loro ritenzione potrebbe essere clinicamente rilevante. Al momento attuale si ritiene piuttosto che alcuni di questi elementi traccia possano rivestire una qualche importanza nutrizionale; finora però è stato preso in considerazione prevalentemente il rischio di tossicità. La disponibilità di metodiche più avanzate che possano permettere ricerche più approfondite sull'argomento, metteranno in evidenza in futuro il potenziale rapporto di causa-effetto in alcune situazioni patologiche.

---

<sup>107</sup> Alfrey, *Trace element alterations in uremia*, Proceedings of the 8<sup>th</sup> International Congress of Nephrology, 1981

<sup>108</sup> Adler and Berline, *Silicon metabolism II. Renal handling in chronic renal failure patients*, Nephron, 1986; Hosokawa et al., *Silicon and chronic hemodialysis patients*, Int. J. Artif. Organs, 1987

<sup>109</sup> Hosokawa et al., *Kinetics of manganese transport in chronic hemodialysis patients*, Jpn. J. Artif. Organs, 1987; Hosokawa, Oyamaguchi and Yoshida, *Trace elements and complications in patients undergoing chronic hemodialysis*, Nephron, 1990

### 1.4.3 L'acqua

L'acqua è il principale costituente dell'organismo. Essa infatti entra a far parte del sangue, delle cellule, della linfa e degli spazi interstiziali, creando l'ambiente adatto allo svolgimento delle principali reazioni biochimiche.

Il contenuto di acqua nell'organismo varia con l'età (80% del peso corporeo nel neonato, 60% nell'adulto e 50% nell'anziano) e in base al sesso (nell'uomo la % è maggiore perché maggiore risulta la massa muscolare).

L'acqua si distribuisce nei vari tessuti secondo proporzioni differenti: 73% nella massa muscolare legata alle proteine, 10% nell'epidermide, 10% nel tessuto adiposo e infine il 7% nelle ossa.

L'acqua corporea totale (TBW) si distribuisce in due grandi compartimenti:

- A. acqua intracellulare (ICW), che rappresenta il 35% del peso corporeo;
- B. acqua extracellulare (ECW), che rappresenta il restante 25% e che a sua volta può essere suddiviso in:
  - a. 5% acqua intravascolare,
  - b. 5% acqua trans-cellulare (connessa agli organi),
  - c. 15% acqua interstiziale.

Poiché i compartimenti intravascolare e intracellulare vengono mantenuti costanti dall'organismo, è il compartimento interstiziale a rappresentare il deposito corporeo di acqua e perciò è anche il compartimento che subisce maggiori mutamenti. Il plasma e perciò il compartimento intravascolare permette la continua comunicazione dei due principali compartimenti.

Nella regolazione del bilancio idrico intervengono i meccanismi dell'escrezione urinaria e della sete. Un importante ruolo lo riveste la neuroipofisi che, rilasciando l'ormone antidiuretico (ADH), controlla la volemia e la pressione oncotica. E' quindi evidente che nel paziente con IRC questa fisiologica regolazione viene ad essere alterata, in quanto si verifica una riduzione dell'escrezione renale di acqua e sodio che conduce all'instaurarsi di uno stato di iperidratazione.

In aggiunta a ciò che è stato descritto, si sviluppa nel paziente affetto da IRC una condizione di ipertensione secondaria dovuta non solo alla ritenzione di liquidi, ma anche all'alterata produzione di renina, che risulta infatti elevata.

La renina viene prodotta ed immagazzinata nelle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare ed è una proteina con proprietà enzimatiche che agisce sull'angiotensinogeno, una globulina plasmatica sintetizzata nel fegato, per formare l'angiotensina I, prima, e II, poi, che ha potente azione vasopressoria con conseguente aumento della pressione arteriosa. L'angiotensina diminuisce inoltre il flusso ematico renale, il filtrato glomerulare, la diuresi e la sodiuria se somministrata in piccole dosi; mentre a dosaggi più elevati aumenta la diuresi e la sodiuria senza variare la filtrazione glomerulare.

Il sistema renina-angiotensina partecipa al controllo della secrezione dell'aldosterone, poiché quest'ultima è dipendente dalla variazione del volume extracellulare e quindi anche intravascolare. L'aldosterone partecipa all'innalzamento della volemia aumentando il riassorbimento tubulare di acqua ed elettroliti; a differenza dell'ormone antidiuretico ADH che aumenta solo il riassorbimento di acqua libera. Regola perciò in questo modo il metabolismo idro-elettrolitico.

Numerosi sono i fattori che sembrano influenzare la secrezione di renina da parte del rene. Gli stimoli più conosciuti sono la diminuzione della pressione arteriosa nell'arteria renale per meccanismo barocettivo delle cellule iuxtaglomerulari situate nella media dell'arteriola afferente, e la concentrazione in sodio del liquido intratubulare.

Per questi motivi, poiché la funzionalità renale è ridotta, l'organismo non è in grado di mantenere l'omeostasi e le introduzioni di liquidi e sali devono perciò essere sorvegliate.

## **1.5 LA FUNZIONE ENDOCRINA**

### **1.5.1 Alterato metabolismo di calcio, fosforo e vitamina D**

L'IRC è associata ad un ampio range di alterazioni che riguardano l'omeostasi di calcio e fosforo e il metabolismo della vitamina D. Queste anomalie compaiono in tempi differenti durante l'evoluzione dell'IRC, divengono più gravi con il progredire dell'insufficienza renale e

vengono modulate dalla terapia dialitica. Quando l'IRC è associata con la sindrome nefrosica, il metabolismo di calcio e vitamina D è ancora più complicato dalla perdita di 25-idrossicolecalciferolo (25-OH-D<sub>3</sub>) con le urine, con conseguenti bassi valori di questo metabolita della vitamina D nel sangue.

Lo sconvolgimento del metabolismo del calcio causa diversi tipi di malattie dell'osso incluse l'osteite fibrosa<sup>110</sup>, l'osteomalacia<sup>111</sup>, l'osteosclerosi<sup>112</sup> e l'osteoporosi<sup>113</sup>, riscontrabili di frequente nel paziente con IRC.

I segni dell'alterato metabolismo di calcio, fosforo e vitamina D sono:

- ipercalcemia
- ipocalcemia
- ridotto assorbimento intestinale di calcio
- bilancio del calcio negativo
- resistenza scheletrica all'azione del PTH
- ritenzione dei fosfati
- iperfosfatemia
- aumentata escrezione urinaria di fosfato
- calcificazione dei tessuti molli
- iperparatiroidismo secondario ed elevati valori ematici di PTH
- ridotta produzione di 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> con relativa o assoluta deficienza di questo metabolita.

### 1.5.1.1 Metabolismo del calcio

In condizioni normali gli adulti perdono con le urine una quota di calcio pari a quella assorbita dall'intestino, così che il bilancio rimanga neutro. Il processo interessato al mantenimento del bilancio del calcio è complesso e riguarda l'interazione tra PTH, i metaboliti

---

<sup>110</sup> L'osteite fibrosa è caratterizzata da un rimaneggiamento diffuso della trama ossea con presenza di strutture nodulari soprattutto a carico del bacino.

<sup>111</sup> Per osteomalacia si intende la comparsa di deformità dell'osso già adulto. L'adulto affetto da osteomalacia presenta dolori ossei soprattutto in corrispondenza delle anche, ipotonia e debolezza dei muscoli prossimali.

<sup>112</sup> Per osteosclerosi si intende l'ipertrofia ossea con riduzione della resistenza al carico dinamico.

<sup>113</sup> L'osteoporosi è una condizione di fragilità scheletrica caratterizzata da ridotta massa ossea e deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo con conseguente aumento del rischio di fratture.

della vitamina D e la calcitonina che agiscono su vari organi bersaglio quali intestino, rene e osso.

Un bilancio del calcio positivo è necessario nei bambini per supportare la crescita della struttura scheletrica; esso persiste perlomeno fino ai 10-15 anni anche dopo la chiusura dell'epifesi. Per questo motivo la richiesta di calcio/kg per questo gruppo d'età è maggiore rispetto agli adulti.

L'assorbimento intestinale di calcio diminuisce con l'età e può determinare un bilancio diminuito o anche negativo se l'intake di calcio non viene adeguatamente accresciuto. Nelle donne dopo la menopausa, l'assorbimento diminuisce ancora e il bilancio negativo peggiora conducendo all'osteoporosi.

La normale richiesta di intake di calcio varia quindi con l'età e dovrebbe essere modulata per venire incontro ai bisogni.

Età (anni)	Calcio (mg/die)
11 - 14	1200
15 - 18	1200
19 - 24	1200
25 - 50	800
> 50	1200

Queste raccomandazioni prendono in considerazione le richieste per un bilancio positivo nei giovani e un bilancio neutro negli adulti con una struttura scheletrica "matura". Bisogna poi ricordarsi che quando si vogliono determinare le richieste di intake di calcio per quest'ultimo gruppo si deve considerare la potenziale diminuzione nell'assorbimento intestinale del calcio che fisiologicamente avviene con l'aumentare dell'età.

Il calcio normalmente viene assorbito lungo l'intero tratto intestinale, incluso il colon, sia per diffusione che per trasporto attivo mediato dal carrier (CaBP). Il processo attivo è regolato dalla 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>).

Lee et al.<sup>114</sup> mostrarono che tutti i segmenti dell'intestino aumentavano il loro assorbimento di calcio in risposta alla  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ; il duodeno risultava il tratto più sensibile mentre il digiuno era il meno rispondente. Essi proposero perciò il concetto di “*segmental recruitment*”, e cioè di reclutamento per segmenti o sezioni, dell'assorbimento del calcio in risposta alla sua deficienza. Secondo questo modello con l'aumentare del deficit di calcio si verifica un aumento progressivo nel sangue dei livelli di  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Di conseguenza l'assorbimento vitamina D-dipendente del calcio risulta aumentato in uno o più segmenti dell'intestino, dipendendo dalla loro sensibilità alla  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e dai livelli ematici di questo metabolita.

Nell'IRC l'assorbimento intestinale del calcio è alterato.

Studi sul bilancio metabolico mostrano che il calcio fecale eguaglia o supera la quota ingerita, dando prova di un assorbimento intestinale diminuito<sup>115</sup>. Studi effettuati utilizzando la tecnica radioisotopica mostrano che l'assorbimento intestinale di calcio è ridotto nella maggioranza dei pazienti con avanzata insufficienza renale<sup>116</sup>. In uno studio su un'ampia popolazione di pazienti con IRC e in pazienti in trattamento di emodialisi è risultato che 54 dei 96 pazienti uremici (57%) e 21 dei 58 pazienti dializzati (36%) avevano un diminuito assorbimento<sup>117</sup>.

Un difetto nell'assorbimento intestinale di calcio può già divenire evidente nei pazienti con moderata insufficienza renale; comunque nella maggior parte dei pazienti con una creatininemia inferiore a 2.5 mg/dl, l'assorbimento di calcio non è differente dal normale.

Valutazioni dell'assorbimento intestinale di calcio nei pazienti uremici con l'isotopo <sup>47</sup>Ca mostrano che l'assorbimento è marcatamente ridotto solo durante le prime due ore dopo l'ingestione dell'isotopo, mentre dopo quattro ore risulta uguale o superiore rispetto ai soggetti normali.

---

<sup>114</sup> Lee et al., *Intestinal and metabolic effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in normal adult rat*, Am. J. Physiol., 1981

<sup>115</sup> Liu and Chu, *Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol and iron*, 1943; Stanbury and Lumb, *Metabolic studies of renal osteodistrophy. Calcium, phosphorus and nitrogen metabolism in rickets, osteomalacia and hyperparathyroidism complicating chronic uremia*, Medicine, 1962

<sup>116</sup> Genuth, Vertes and Leonards, *Oral absorption in patients with renal failure treated by chronic hemodialysis*, Metabolism, 1969; Ogg, *The intestinal absorption of <sup>47</sup>Ca by patients in chronic renal failure*, Clin. Sci., 1968

<sup>117</sup> Coburn, Hartenbower and Massry, *Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure*, Kidney Int., 1973

Queste osservazioni sono coerenti con quelle che enunciano che l'assorbimento intestinale di calcio è indebolito nel duodeno e nel digiuno dei pazienti uremici. Questo difetto è principalmente dovuto:

1. alla ridotta disponibilità della  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , la quale è coinvolta in diverse tappe del trasporto attivo intestinale del calcio, e
2. alle anomalie strutturali della mucosa intestinale che si incontrano spesso nei pazienti uremici.

Questi cambiamenti strutturali sono molto probabilmente dovuti alla deficienza di  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , dal momento che la vitamina D ha un effetto trofico sulla mucosa intestinale. Difatti, la terapia del paziente uremico con  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ripristina l'integrità strutturale della mucosa e aumenta l'assorbimento intestinale del calcio.

Il difetto nell'assorbimento nei pazienti uremici è molto evidente quando essi ingeriscono piccole o normali quantità di calcio; al contrario, essi possono assorbire quote di calcio simili a quelle assorbite dai soggetti normali quando il loro intake è marcatamente elevato (4-10 g/die)<sup>118</sup>. Il motivo di questa differenza sta probabilmente nel fatto che, in quest'ultima circostanza, la maggior parte dell'assorbimento del calcio proviene dalla diffusione semplice, un processo che può non essere intaccato dall'uremia e tale da far rimanere celato il difetto nel trasporto attivo mediato dal carrier.

L'assorbimento intestinale di calcio non risulta migliorato dopo la terapia emodialitica<sup>119</sup>. Questo insuccesso nel ripristinare l'assorbimento del calcio alla normalità con miglioramento dell'uremia dovuto all'emodialisi è conforme con l'opinione che è il difetto metabolico, piuttosto che una anomalia della funzione escretoria del rene, il responsabile di questa anomalia.

---

<sup>118</sup> McDonald, Clarkson and De Wardener, *The effect of a large intake of calcium citrate in normal subjects and patients with chronic renal failure*, Clin. Sci., 1964

<sup>119</sup> Coburn, Hartenbower and Massry, *Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure*, Kidney Int., 1973; Genuth, Vertes and Leonards, *Oral absorption in patients with renal failure treated by chronic hemodialysis*, Metabolism, 1969; Messner et al., *The effect of hemodialysis, vitamin D and renal homotransplantations on the calcium malabsorption of chronic renal failure*, J. Lab. Clin. Med., 1969; Recker and Saville, *Calcium absorption in renal failure: its relation to blood urea nitrogen, dietary calcium intake, time on dialysis and other variables*, J. Lab. Clin. Med., 1971

In aggiunta al difetto nell'assorbimento intestinale del calcio, nei pazienti con IRC anche l'intake di questo minerale risulta diminuito, e ciò in conseguenza alla dieta povera in derivati del latte che questi viene loro prescritta allo scopo di ridurre l'intake di fosforo.

La combinazione del ridotto assorbimento intestinale e del basso intake provoca un bilancio negativo del calcio, che conduce a effetti dannosi sull'osso e ad altri aspetti del metabolismo dello ione bivalente.

### **1.5.1.2 L'omeostasi del fosforo**

Il fosforo (P) è un elemento che molto spesso viene associato al calcio, anche se svolge molte funzioni in maniera indipendente da esso. La diffusa presenza del fosforo in tutte le funzioni strutturali e metaboliche dell'organismo, fanno di questo elemento un fattore indispensabile per l'utilizzazione di tutti gli altri nutrienti, in particolare dell'azoto.

Il fosforo si presenta con numerosi stati d'ossidazione (da -3 a +5). Nella forma di acido fosforico riveste una certa importanza, in quanto i sali che forma con i cationi monovalenti quali sodio, potassio e ammonio sono solubili, mentre quelli formati con ioni bivalenti come il calcio e il magnesio sono poco solubili e ciò, di conseguenza, può influire in modo notevole sulla biodisponibilità dei minerali che transitano nel tratto gastrointestinale.

Nel corpo umano sono presenti dai 600 ai 700 g di fosforo, di cui il 35% localizzato nel liquido extracellulare e circa il 15% nei tessuti molli, principalmente nella forma di composti intermedi di carboidrati, lipidi e proteine. La quota intracellulare di fosforo inorganico è tanto esigua quanto importante, dal momento che questa frazione rappresenta la fonte per la nuova sintesi dell'ATP.

Le fonti alimentari del fosforo sono i derivati del latte, la carne, il pollame, il pesce e le uova. Anche alcune bevande soft, quali la cola, contengono quote sostanziali di fosforo.

L'assorbimento intestinale di questo elemento avviene lungo l'intero tratto intestinale, compreso il colon; la maggior parte però del fosforo assorbito proviene dal digiuno. Tale processo si verifica sia per diffusione passiva che per trasporto attivo. Il primo tipo è preferenziale nella condizione di normalità, mentre il secondo è operante quando il bisogno di fosforo risulta aumentato o nella condizione di stress, ed è regolato dalla  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ . Va

sottolineato che l'assorbimento passivo non è saturabile ed aumenta in maniera lineare con l'intake.

L'intervento del rene nel metabolismo del fosforo è determinato dalla filtrazione glomerulare e dal riassorbimento tubulare. Quest'ultimo è limitato da una capacità massima di trasporto (Tm)<sup>120</sup>, che non è fissa ma piuttosto aumenta o diminuisce in risposta alla varietà di diversi fattori ormonali e non. L'escrezione renale del fosforo invece interviene nella regolazione della sua concentrazione plasmatica e delle riserve corporee.

La concentrazione di fosforo nel plasma riflette l'equilibrio che si instaura tra l'assorbimento intestinale, l'escrezione renale e la mobilizzazione dalle ossa<sup>121</sup>. Normalmente la concentrazione plasmatica è di 0.8-1.4 mmol/litro. L'omeostasi è regolata principalmente dal riassorbimento del fosforo a livello renale: quando la concentrazione dell'elemento nel filtrato glomerulare è bassa il riassorbimento è totale, quando la concentrazione aumenta non si ha un uguale incremento della capacità di riassorbimento renale, perciò il fosforo compare nelle urine.

Sebbene il lavoro del rene sia influenzato da un gran numero di fattori, l'intake alimentare e i livelli ematici di PTH esercitano il ruolo regolatore più importante.

Con l'aggravarsi dell'insufficienza renale pochissimi nefroni sono disponibili per l'escrezione del fosforo alimentare. Così, se i meccanismi adattativi non riescono a prevenirlo, si arriva ad una condizione di iperfosfatemia dovuta alla ritenzione dell'elemento.

Il più importante adattamento che si sviluppa durante l'evoluzione dell'IRC, e che riveste un ruolo critico nel mantenimento dell'omeostasi del fosforo, è l'iperparatiroidismo secondario. La sua patogenesi è complessa e diversi fattori, inclusi la ritenzione dei fosfati, la resistenza dello scheletro all'azione calcemica del PTH e l'alterato metabolismo della vitamina D, contribuiscono al suo sviluppo.

---

<sup>120</sup> Nei tubuli renali esistono numerosi meccanismi di trasporto limitati da una Tm che sono specifici per ogni sostanza o gruppo di sostanze.

<sup>121</sup> Nell'osso il fosfato rappresenta un costituente necessario per la formazione dei cristalli di idrossiapatite. Quando la quantità di fosforo assorbito è insufficiente a coprire i bisogni, si verifica una sua mobilizzazione dalle ossa per permetterne l'utilizzo da parte dei tessuti molli. In questo modo può venir compromessa la mineralizzazione ossea.

Gli elevati valori ematici di PTH riducono il riassorbimento tubulare del fosforo. Difatti l'escrezione di fosforo aumenta durante l'evoluzione e progressione dell'insufficienza renale e, in questo modo, la sua concentrazione plasmatica rimane normale.

Quando l'IR si aggrava e il GFR scende a valori di 20 ml/min o meno, il numero dei nefroni funzionanti è molto ristretto, e l'effetto del PTH sul riassorbimento tubulare del P è massimo. L'ulteriore aumento di PTH, a lungo, non è più efficace nel mantenimento dell'omeostasi del P nel corpo. E' proprio per questa ragione che la somministrazione di PTH ai pazienti con avanzata IR non aumenta l'escrezione renale del fosforo. Sotto queste condizioni compare l'iperfosfatemia e sono altri gli approcci clinici necessari per far fronte a queste anomalie.

L'uso del rapporto tra la capacità massima di trasporto del P (TmP) e il GFR, invece della percentuale di riassorbimento tubulare del fosforo (%TRP), fornisce una migliore interpretazione della gestione renale del fosforo nell'IR<sup>122</sup>.

Il calcolo dei predetti livelli serici di fosforo e la %TRP nei pazienti con funzione renale danneggiata, supponendo che il rapporto TmP/GFR rimanga costante (senza fattori che diminuiscono il rapporto come il PTH), è stato usato per mostrare che una caduta del GFR a 50 ml/min cambia in maniera minima il livello di fosforo serico o la %TRP; un'ulteriore diminuzione nel GFR produrrebbe un largo aumento nel fosforo serico e una diminuzione nella %TRP<sup>123</sup>. Così pensando i cambiamenti nei livelli serici di fosforo e la %TRP possono essere spiegati da una caduta del GFR *per se*, senza implicare fattori che diminuiscono il rapporto TmP/GFR.

Comunque gli elevati livelli ematici di PTH riguardano il trattamento renale del fosforo, dal momento che il rapporto TmP/GFR è diminuito in maniera modesta all'inizio dell'IR e considerevolmente ridotto invece nella fase avanzata.

L'iperfosfatemia è molto comune nei pazienti con avanzata insufficienza renale, e solitamente diventa evidente quando il GFR scende del 20-30% rispetto ai valori normali.

Nei pazienti uremici l'intake alimentare e la frazione assorbita del fosforo ingerito hanno un importante effetto sul suo livello serico. Questi pazienti hanno solo un modesto

---

<sup>122</sup> Bijvoet, *Relation of plasma phosphate concentration to the renal tubular reabsorption of phosphate*, Clin. Sci., 1969

<sup>123</sup> Mitch and Klahr, *Nutrition and the kidney second edition*, Little, Brown and Company, 1993

indebolimento dell'assorbimento intestinale del P e i loro reni sono incapaci di gestire il carico di fosforo. Così un aumento nell'intake può causare in tali pazienti un innalzamento marcato della fosfatemia.

### **1.5.1.3 Metabolismo della vitamina D**

Il ruolo del rene nel metabolismo della vitamina D è la più recente scoperta dell'endocrinologia renale.

L'uomo riceve la vitamina D dalla dieta (vitamina D<sub>2</sub>-ergocalciferolo o vitamina D<sub>3</sub>-colecalciferolo) o la ricava dalla conversione del 7-deidrocolesterolo a calciferolo a livello della pelle sotto l'influenza della luce solare. La quota minima giornaliera raccomandata è di 400 I.U. per ambo i sessi fino a 24 anni ed è ridotta poi dopo quest'età a 200 I.U. Ogni unità è uguale a 25 ng o 65 pmol.

Le forme metabolicamente importanti della vitamina D sono la 25-OH-vitamina D e la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D. La vitamina D dopo essere stata assorbita viene convertita in una serie di prodotti idrossilati, alcuni dei quali metabolicamente attivi.

La vitamina D deve subire due idrossilazioni: la prima nel fegato al C 25 della catena a dare 25-OH-D. Questo passaggio nel metabolismo della vitamina D non è strettamente controllato. Perciò i livelli ematici di 25(OH)D<sub>3</sub> dipendono dall'intake della vitamina D e dal grado e dalla durata dell'esposizione al sole. Difatti durante i mesi estivi i livelli ematici di 25(OH)D<sub>3</sub> sono più alti rispetto ai mesi invernali.

Dal fegato viene rilasciata nel plasma e trasportata, legata alla DBP (vitamin D binding protein), prevalentemente ai reni, dove avviene la seconda idrossilazione per opera dell'1 $\alpha$ -idrossilasi in C 1 ottenendo la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D, che è il metabolita più attivo. Questa conversione è un processo mitocondriale localizzato nelle cellule del tubulo prossimale ed è strettamente regolato. Diversi fattori influenzano l'attività dell'enzima 1 $\alpha$ -idrossilasi che converte la 25(OH)D<sub>3</sub> a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Sono inclusi fattori quali la vitamina D e i suoi metaboliti, la concentrazione plasmatica di calcio e fosforo, l'AMP e una moltitudine di ormoni quali il PTH, la calcitonina, gli estrogeni, l'insulina, il GH e la prolattina.

Nel rene la 25-OH-vitamina D può venire idrossilata anche al C 24 della catena laterale per ottenere la 24,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D, la cui esatta funzione metabolica non è ancora chiara.

Conosciuta è invece la funzione metabolica della vitamina D, che consiste nel mantenere l'omeostasi del Ca e del P, poiché uno squilibrio del loro rapporto (Ca/P) determinerebbe gravi lesioni a danno delle ossa.

L'ormone agisce su tre livelli:

*Mucosa intestinale* inducendo la sintesi delle proteine leganti il Ca e aumentando la permeabilità cellulare al Ca;

*Rene* aumentando il riassorbimento di Ca e P;

*Ossso* giocando un ruolo sia nella formazione (mineralizzazione) sia nella mobilizzazione dei minerali ossei (demineralizzazione). La deficienza di vitamina D, infatti, provoca rachitismo nel bambino e osteomalacia nell'adulto.

La demineralizzazione dell'osso serve a mobilizzare il Ca e i fosfati dalle riserve, mantenendo l'omeostasi plasmatica. La concentrazione fisiologica di Ca nel siero è di circa 10 mg/dl; quando scende al di sotto di una certa soglia, cioè in condizioni di ipocalcemia, le ghiandole paratiroidi secernono PTH. Il rene è il principale organo bersaglio del PTH, a cui risponde con la diuresi del fosfato e con la stimolazione della 25-OH-vitamina D 1 $\alpha$ -idrossilasi. Quest'ultima determina un aumento della produzione della 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D che agisce a livello dell'intestino e a livello dell'osso favorendo la mobilizzazione del Ca e del P. Ciò determina l'aumento delle concentrazioni plasmatiche sia di Ca che di P.

E' con questo meccanismo appena descritto che la vitamina D entra nel controllo del metabolismo di Ca e P.

I pazienti con moderata insufficienza renale possono presentare uno stato di resistenza alla vitamina D e/o un relativo stato di deficienza. Comunque i livelli ematici della 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sono normali. Questo può essere dovuto alla stimolazione dell'attività della 1 $\alpha$ -idrossilasi tramite PTH.

Come l'IR progredisce, si sviluppa uno stato di assoluta deficienza della vitamina D ma i livelli di 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> si presentano ridotti quando il GFR scende sotto i 50 ml/min nei bambini e sotto i 30 ml/min negli adulti.

Nei pazienti con avanzata IR e in quelli trattati con emodialisi solitamente si osservano valori normali di 25(OH)D<sub>3</sub>.<sup>124</sup>

Valori bassi invece di 25(OH)D<sub>3</sub> possono essere incontrati nei pazienti con sindrome nefrosica a causa della perdita del metabolita con le urine, in quelli trattati con dialisi peritoneale per la perdita dello stesso nel fluido peritoneale, o, infine, in quelli che hanno una deficienza nutrizionale della vitamina D<sup>125</sup>.

Le conseguenze biologiche della deficienza di vitamina D sono molteplici e si manifestano con disturbi della funzione degli organi bersaglio: apparato scheletrico, intestino, muscolo scheletrico e ghiandola paratiroide. Difatti la deficienza di 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> gioca un importante ruolo nella genesi dell'iperparatiroidismo secondario dell'IRC. Altri organi come il miocardio e il pancreas hanno recettori per la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; è perciò possibile che una deficienza del metabolita più attivo della vitamina D sia in parte responsabile della disfunzione di questi organi nell'uremia.

### 1.5.2 Alterazioni del metabolismo degli ormoni tiroidei

L'insufficienza renale intacca molti aspetti del metabolismo degli ormoni tiroidei.

La tiroxina (T<sub>4</sub>) è il principale ormone secreto dalla tiroide, poiché la maggior parte della triiodotironina (T<sub>3</sub>) in circolo risulta dalla conversione periferica del T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> per mezzo di due classi di iodotironina-5-deiodinasi. La concentrazione degli ormoni tiroidei è sotto la classica regolazione a feedback a livello della ghiandola pituitaria; il T<sub>3</sub> inibisce il rilascio del TSH, l'ormone tireostimolante, in risposta al TRH. L'insufficienza renale intacca il metabolismo degli ormoni tiroidei a diversi livelli, incluso il metabolismo dello ioduro, la clearance del TSH e la conversione periferica del T<sub>4</sub> in T<sub>3</sub>.

Nonostante questi numerosi fattori negativi, l'insufficienza renale raramente causa grave ipotiroidismo; l'incidenza nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio varia dallo 0 al 9.5%.<sup>126</sup>

---

<sup>124</sup> Goldstein et al., *Blood levels of 25 hydroxyvitamin D in nephritic syndrome: studies in 26 patients*, Ann. Intern. Med., 1977

<sup>125</sup> Ibidem

<sup>126</sup> Soffer et al., *Thyroid function in hemodialysis*, Isr. J. Med. Sci., 1979; Spector et al., *Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure*, Ann. Intern. Med., 1976

Si presenta più di frequente nei pazienti con IRC e con diabete mellito; la maggior incidenza di ipotiroidismo in questi pazienti trova spiegazione nell'associazione di queste due malattie per l'origine immunomediata<sup>127</sup>.

Molti pazienti con IRC grave sviluppano sintomi che riguardano l'ipometabolismo periferico, e cioè intolleranza al freddo, secchezza della pelle, inerzia e affaticabilità. Sebbene questi dati suggeriscano una diminuita risposta periferica agli ormoni tiroidei, sperimentando direttamente questa possibilità nei pazienti con uremia non è stata rilevata nessuna alterazione nel metabolismo basale.

Ciò che è notevolmente intaccato dall'insufficienza renale è il metabolismo dello ioduro. Lo ioduro viene filtrato a livello del glomerulo e il 70% della quota filtrata viene riassorbita passivamente nel tubulo prossimale. Nonostante il livello plasmatico di ioduro sia alto nei pazienti con IRC, raramente eccede i livelli pensati necessari ad intaccare l'incorporazione dello iodio nella tiroide<sup>128</sup>.

Alcuni studi però riportano dati contrari. Per esempio, Kaptein et al.<sup>129</sup> trovarono un'alta incidenza di soggetti con gozzo<sup>130</sup> tra i pazienti affetti da tempo da avanzata insufficienza renale prima o mentre erano sottoposti alla dialisi di mantenimento (43%), paragonata al gruppo di controllo di pazienti ospedalizzati (6.5%).

Altri notarono una diretta correlazione tra ioduro sierico e i livelli di TSH, e un depresso uptake di iodio alla tiroide nel paziente con IRC.

Altri studi ancora trovarono una significativa minore incidenza nella formazione del gozzo tra pazienti con insufficienza renale; difatti c'è una straordinaria variabilità nell'incidenza che mette in rilievo le differenze sia geografiche, e quindi all'esposizione ai

---

<sup>127</sup> Gray et al., *Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1980

<sup>128</sup> Wolff, *Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide*, Am. J. Med., 1969

<sup>129</sup> Kaptein et al., *The thyroid in end-stage renal disease*, Medicine, 1979

<sup>130</sup> La formazione del gozzo è dovuta al fatto che la deficienza di iodio determina una minore produzione e rilascio di ormoni dalla tiroide, provocando a livello ematico una riduzione del T4. Questa riduzione stimola la ghiandola pituitaria a secernere TSH, che a sua volta stimola l'assorbimento di iodio da parte della tiroide, iperplasia e ipertrofia delle cellule dei follicoli tiroidei, con il conseguente aumento delle dimensioni della ghiandola.

fattori ambientali, sia nell'intake alimentare<sup>131</sup>. Chiaramente l'incidenza della formazione del gozzo viene attribuita a un meccanismo autoimmune.

La formazione del gozzo nei pazienti con IRC non è mediata dal TSH poiché i livelli di TSH, in media, sono solo moderatamente elevati.

Se il rene riveste un ruolo maggiore nel metabolismo degli ormoni tiroidei non è chiaro. Sta di fatto però che sia il rene che il fegato hanno un'attività altamente specifica del tipo-I della iodotironina-5-deiodinasi, suggerendo che i reni intervengono in modo significativo nella conversione periferica del T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>. Comunque, le differenze arteriovenose per gli ormoni tiroidei da un capo all'altro del rene sono trascurabili e l'escrezione totale di tironina non coniugata (incluse le iodotironine) è responsabile di meno del 15% della sua produzione.

Il rene, per contro, è il maggiore sito di deposito del TSH, interessando più del 40% della sua clearance metabolica. Sebbene i livelli di TSH siano alti nel paziente con IRC, essi sono più bassi che nell'ipotiroidismo. La secrezione di TSH è nell'IRC a livelli al di sotto della normalità ed è attutita in risposta a infusioni di TRH, ma si mostra essere sotto il controllo a feedback. Questi studi argomentano contro l'ipotesi di uno stato di ipotiroidismo associato all'uremia.

I livelli plasmatici degli ormoni tiroidei nel paziente con IRC mostrano consistenti anomalie. La prima anomalia che si nota più comunemente è il basso indice di T<sub>4</sub> totali e di T<sub>3</sub> liberi. La seconda è un basso indice di T<sub>4</sub> totali con un normale o leggermente ridotto indice di T<sub>4</sub> liberi e un elevato livello di T<sub>3</sub>, calcolato tramite il "resin uptake (RU) test". Questi risultati suggeriscono che i fattori presenti nel siero uremico rimuovono i T<sub>4</sub> dalla globulina legante gli ormoni tiroidei (TBG); i livelli di TBG sono infatti generalmente normali o ridotti, dipendendo dallo stato nutrizionale del paziente.

Lim et al.<sup>132</sup> esaminarono la cinetica del turnover degli ormoni tiroidei nei pazienti con IRC e nei pazienti in dialisi. La quota di turnover del T<sub>4</sub>, il suo volume di distribuzione e la

---

<sup>131</sup> Gardner et al., *Iodine retention and thyroid dysfunction in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis*, Am. J. Kidney Disease, 1986; Beckers et al., *Iodine metabolism in severe renal insufficiency*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1969

<sup>132</sup> Lim et al., *Thyroid dysfunction in chronic renal failure: a study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine*, J. Clin. Invest., 1977

quota di clearance metabolica non erano intaccate dall'IRC. Al contrario, la produzione di T<sub>3</sub> era sorprendentemente ridotta.

Queste scoperte furono interpretate al significato che l'uremia deprime la conversione periferica del T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>. Anormalità simili nel metabolismo degli ormoni tiroidei sono presenti nei pazienti che soffrono di malattie croniche (lo stato di "malattia eutiroidea"). Tentativi di trattare tali pazienti con ormoni tiroidei esogeni non produce cambiamenti o addirittura risultano dannosi. Questo perché esiste una relazione significativa tra i cambiamenti dei livelli degli ormoni tiroidei e alcuni parametri nutrizionali come l'albumina serica e la concentrazione di transferrina, indici di una malnutrizione calorico-proteica.

In conclusione, il difetto maggiore nel metabolismo degli ormoni tiroidei nell'IRC è l'alterata conversione periferica dei T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>. I cambiamenti non sono di dimensioni sufficienti da causare un ipotiroidismo clinico. Le evidenti e dannose conseguenze nel trattare questi pazienti con gli ormoni tiroidei suggerisce che i cambiamenti che si verificano, presenti anche in altri stati di "malattia eutiroidea", possano avere una significato d'adattamento.

### **1.5.3 Alterazioni del metabolismo dei glucocorticoidi**

Nei pazienti con IRC sono state riscontrate anomalie per quel che riguarda l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene; ancora però non è stato raggiunto un consenso generale inequivocabile, in parte a causa delle differenze di dati emersi dalle analisi tecniche.

Sono stati infatti rilevati livelli plasmatici di cortisolo normali o aumentati.<sup>133</sup>

Nella condizione in cui i livelli plasmatici di cortisolo sono elevati, la secrezione di cortisolo appare seguire un normale ritmo circadiano<sup>134</sup>; situazione, questa, diversa dalle altre forme di ipercortisolismo.

Una consistente scoperta è stata l'aver trovato nei pazienti con IRC un prolungamento dell'emivita del cortisolo plasmatico; si presume che ciò accada per via degli effetti dell'uremia

---

<sup>133</sup> Akmal and Manzler, *Simplified assessment of pituitary-adrenal axis in a stable group of chronic hemodialysis patients*, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 1977; Ramirez et al., *Evaluation of the hypothalamic hypophyseal axis in patients receiving long-term hemodialysis*, Arch. Intern. Med., 1982; McDonald et al., *Adrenocorticotropin-cortisol axis abnormalities in hemodialysis patients*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979

<sup>134</sup> Esiste infatti un ritmo circadiano per la secrezione del cortisolo: quest'ultima risulta massima al mattino e minima a mezzanotte.

sul metabolismo epatico del cortisolo<sup>135</sup>. La clearance renale per il cortisolo infatti è veramente piccola in relazione alla quota di secrezione dal surrene.

Sia che il livello di cortisolo plasmatico sia normale o elevato, l'ACTH, cioè l'ormone adenocorticotropo rilasciato dall'ipofisi, risulta ad ogni caso elevato. Non è stato mai trovato nessun effetto evidente dell'insufficienza renale sulla clearance metabolica dell'ACTH. Questi risultati indicano che esiste un alterato controllo di feedback per la secrezione del cortisolo.

Un importante criterio impiegato per stabilire o confutare l'ipercortisolismo è la valutazione della sensibilità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ad un potente glucocorticoide, il desametasone<sup>136</sup>.

Wallace et al.<sup>137</sup> riportarono che i pazienti con IRC mostravano resistenza alla soppressione del desametasone orale: nove dei dieci pazienti non riuscivano ad abbassare i livelli di cortisolo del mattino al di sotto di 4.5 µg/dl. In quattro dei dieci pazienti, i livelli riuscivano ad essere soppressi con 2 mg di desametasone dato oralmente per due giorni consecutivi; in cinque dei rimanenti sei, dopo 8 mg di desametasone; e un paziente non mostrava nessuna soppressione né con l'uno né con l'altro regime.

Uno studio successivo<sup>138</sup> sullo stesso gruppo mostrava che la soppressione notturna, impiegando 1 mg di desametasone dato intravena, era più efficace nel sopprimere i livelli di cortisolo del mattino (3/5 dei pazienti), ma il grado di soppressione era incompleto nei pazienti con IRC e c'era una precoce ripresa della secrezione di cortisolo in quattro dei cinque pazienti durante le 6-11 ore di campionatura del plasma che seguivano la somministrazione di desametasone.

Workman et al.<sup>139</sup> trovarono una piccola soppressione nei valori del cortisolo della mattina nei pazienti con IRC quando veniva loro dato per via orale 1 mg di desametasone. Ciò

---

<sup>135</sup> Akmal and Manzler, *Simplified assessment of pituitary-adrenal axis in a stable group of chronic hemodialysis patients*, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 1977

<sup>136</sup> Il desametasone è un glucocorticoide sintetico. Il test della soppressione con desametasone viene utilizzato per diagnosticare la causa di una ipersecrezione di glucocorticoidi; il desametasone infatti sopprime la liberazione di cortisolo perché blocca l'eccessivo rilascio di ACTH dall'ipofisi anteriore.

<sup>137</sup> Fallace et al., *Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: studies of episodic secretion of cortisol and dexamethasone suppressibility*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1980

<sup>138</sup> Rosman et al., *Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: blunted suppression and early escape of plasma cortisol levels after intravenous dexamethasone*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1982

<sup>139</sup> Workman, Vaughn and Stone, *Dexamethasone suppression testing in chronic renal failure: pharmacokinetics of dexamethasone and demonstration of a normal hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1986

non è dovuto né ad un'alterata biodisponibilità del desametasone, anche se è vero che la sua biodisponibilità varia di molto fra ciascun paziente (8-159%), né a cambiamenti nella farmacocinetica. Comunque sta di fatto che i campioni, prelevati il mattino dopo 4, 5, 6 e 7 ore dalla somministrazione di desametasone per via orale o intravena (1 mg), mostravano livelli di cortisolo plasmatico significativamente soppressi, indicando che le diverse soppressioni del mattino possono essere dovute nel paziente con IRC ad una allungata emivita del cortisolo. Questi studi non fanno escludere la possibilità che l'IRC elevi il limite/setpoint fisiologico per la secrezione dell'ACTH da parte dell'ipofisi anteriore.

Anche le alterazioni più esigue nella secrezione del cortisolo potrebbero avere conseguenze metaboliche.

Per esempio, il bilancio azotato varia in maniera complessa nei ratti dopo asportazione della corteccia surrenale e trattati con pillole di corticosterone impiantate sottocute che ne rilasciano piccole quantità/basse concentrazioni.

Allo stesso modo, l'acidosi metabolica cronica, quando c'è un livello elevato di glucocorticoidi, accelera il turnover proteico e l'ossidazione degli amminoacidi. La secrezione dei glucocorticoidi è stimolata dall'acidosi nei cani e nei ratti, mentre l'IRC nei ratti è associata con un aumento nell'escrezione urinaria di corticosterone libero. Con interesse è stato notato che una correzione dell'acidosi nell'IRC non faceva invertire l'innalzamento del livello d'escrezione urinaria del corticosterone libero, suggerendo che i fattori associati all'acidosi sono responsabili dell'aumentata produzione dei glucocorticoidi.

## ALLEGATI DEL CAPITOLO 1

### I PARAMETRI BIOCHIMICI

#### Indici della funzionalità renale e delle principali alterazioni metaboliche legate all'IRC

Creatininemia (Pcr)	0.6 – 1.2 mg/dl 50 – 110 $\mu$ mol/l
Clearance della creatinina (Ccr)	$(140 - \text{età}) \times \text{kg} / \text{Pcr} \times k$ k = 72 negli uomini k = 85 nelle donne
Azoto ureico plasmatico (BUN)	8 – 18 mg/dl 3.0 – 6.5 mmol/l
Potassiemia $\uparrow$ con GFR < 10 ml/min	3.5 – 5.0 mEq/l 3.5 – 5.0 mmol/l
Fosfatemia $\uparrow$ con GFR < 30 ml/min	2.5 – 5.0 mg/dl 0.80 – 1.60 mmol/l
Calcemia $\downarrow$ con l'iperfosfatemia	8.8 – 10.2 mg/dl 2.20 – 2.56 mmol/l

#### Indici delle alterazioni del metabolismo intermedio

Albuminemia	4.0 – 6.0 g/dl valori desiderabili 3.5 – 5.0 g/dl
Glicemia	70 – 110 mg/dl 3.9 – 6.1 mmol/l
Emoglobina glicata	3.8 – 6.4 %
Trigliceridemia	< 160 mg/dl < 1.80 mmol/l
Colesterolemia totale	< 200 mg/dl sotto ai 29 anni < 225 mg/dl tra 30 e 39 anni < 245 mg/dl tra 40 e 49 anni < 265 mg/dl sopra ai 50 anni
Colesterolemia HDL	30 – 70 mg/dl nell'uomo 30 – 90 mg/dl nella donna
Colesterolemia LDL	50 – 190 mg/dl

**Indici più accurati sulla funzionalità renale**

Clearance della creatinina	75 – 125 ml/min 1.24 – 2.08 ml/s
Escrezione urinaria dell'azoto ureico (UNA)	12 – 20 g/24h 450 – 700 mmol/24h

Il rilevamento dell'azoto ureico urinario (UNA) è particolarmente importante perché permette di poter stimare il bilancio proteico, cioè il Protein Catabolic Rate (PCR). Dal momento che l'urea costituisce il maggior prodotto del catabolismo proteico, la quantità di azoto ureico escreto ogni giorno con le urine o mediante le tecniche sostitutive dialitiche, riflette l'apporto proteico stesso.

Se il paziente è in condizioni metaboliche stabili, cioè se il suo peso corporeo e il livello plasmatico di azoto ureico (BUN) risultano stabili, si ha:

$$\text{PCR (g/die)} = (24\text{h UNA} + 4 \text{ g}) \times 6.25$$

4 g corrispondono all'azoto non ureico introdotto

Tabella 1. Principali manifestazioni cliniche e biologiche della sindrome uremica nell'IRC ( da *Vannozzi G. e Leandro G., Lineamenti di dietoterapia e nutrizione clinica, Il pensiero scientifica editore, 1998*)

1. Alterazioni dei liquidi e disordini elettrolitici: espansione e contrazione del volume, iperpotassiemia, ipopotassiemia, ipernatriemia, iponatriemia, ipocalcemia, iperfosfatemia.
2. Alterazioni dell'equilibrio acido-base: acidosi metabolica.
3. Alterazioni e problematiche cardiovascolari: ipertensione arteriosa, aterosclerosi, insufficienza cardiaca, pericardite, aritmie, polmone uremico.
4. Anomalie ematologiche: anemia, diatesi emorragica.
5. Alterazioni immunologiche: linfocitopenia, suscettibilità alle infezioni.
6. Alterazioni e malattie gastrointestinali: anoressia, nausea, vomito, emorragie, ulcera peptica, epatite.
7. Alterazioni ossee: osteodistrofia renale, osteoporosi, osteomalacia.
8. Alterazioni neurologiche e neuromuscolari: neuropatie periferiche, demenza dialitica, convulsioni, cefalea, letargia, disturbi del sonno, coma, crampi muscolari, miopatie.
9. Alterazioni endocrine e metaboliche: iperparatiroidismo secondario, intolleranza al glucosio, iperuricemia, dislipidemie, malnutrizione, amenorrea, disfunzioni sessuali.

Tabella 2. Riassorbimento di fluidi e soluti nel rene per un giovane adulto con dieta occidentale (dati ricavati da *Ganong W.F., Review of medical physiology, 16th editon, Prentice-Hall, London, 1993*)

	Quantità filtrata/die	Quantità escreta/die	Percentuale riassorbita
Na <sup>+</sup> (mEq)	25000	150	99%
K <sup>+</sup> (mEq)	600	90	93%
Cl <sup>-</sup> (mEq)	18000	150	99%
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq)	4900	0	100%
Soluti tot (mosm)	54000	700	87%
H <sub>2</sub> O (litri)	180	~1.5	99%

Tabella 3. Fattori che influenzano la secrezione di renina

↑ secrezione reninica	↓ secrezione reninica
Ipotensione con vasodilatazione renale	Ipertensione con vasocostrizione intrarenale
Vasodilatatori: glucagone prostaglandine bradichinina furosemide	Vasocostrittori: angiotensina vasopressina
β-stimolanti: adrenalina isoprenalina noradrenalina a basse dosi	α-stimolanti: noradrenalina ad alte dosi
Stimolazione del SNAutonomo	Blocco del SNAutonomo
Efflusso di calcio	Afflusso di calcio
Deplezione sodica	Carico sodico
Blocco dei mineralcorticoidi	Mineralcorticoidi aldosterone

Tabella 4. Effetti metabolici dell'insulina (*DIMISEM 2001, Università di Perugia*)

Tessuto muscolare	Promuove la produzione di ATP attraverso la glicolisi e la sintesi di glicogeno
Tessuto adiposo	Inibisce il rilascio di acidi grassi per lipolisi e favorisce la sintesi di trigliceridi
Fegato	Stimola la sintesi di glicogeno
Altri tessuti	Favorisce la captazione di aminoacidi e la sintesi proteica in diversi tessuti

Tabella 5. Trasportatori di glucosio nelle cellule umane (da *Arienti G., Le basi molecolari della nutrizione, Piccin editore, 1996*)

	n. di amminoacidi	Siti principali ove sono presenti
GLUT 1 (eritrociti, cervello)	492	Tessuti fetali Rene Cervello Colon
GLUT 2 (fegato)	524	Fegato Cellule- $\beta$ delle insule pancreatiche Rene Intestino tenue
GLUT 3	496	Molti tessuti tra cui Cervello Rene Placenta
GLUT 4	509	Muscolo scheletrico Cuore Tessuto adiposo

Tabella 6. Funzioni e localizzazione delle apoproteine

Apo-AI	Apoproteina strutturale delle HDL Cofattore della LCAT
Apo- AII	Apoproteina presente nelle HDL Il rapporto AII/AI condiziona il catabolismo delle HDL <sub>2</sub>
Apo-B100	Apoproteina presente nelle VLDL e LDL Essenziale per la sintesi e la secrezione delle VLDL dal fegato Legame specifico con il recettore delle LDL epatico
Apo-B48	Apoproteina strutturale dei chilomicroni Essenziale per la sintesi e la secrezione dei chilomicroni dall'intestino
Apo-E	Apoproteina dei remnants di chilomicroni e VLDL Si lega ai recettori B/E epatici condizionando il catabolismo dei remnants
Apo-C	
Sono apoproteine presenti nelle HDL e nelle lipoproteine ricche in trigliceridi (chilomicroni e VLDL)	
Apo-CI	Attiva la LCAT Attiva la LPL extraepatica
Apo-CII	Cofattore della LPL extraepatica
Apo-CIII	Inibisce la LPL
Apo (a)	Apoproteina presente nelle LDL  Ha una struttura simile al plasminogeno perciò è possibile che interferisca con il fisiologico processo di coagulazione; potrebbe favorire la comparsa della cardiopatia ischemica.

Tabella 7. Effetti fisiologici degli ormoni tiroidei sul metabolismo intermedio

Glucidi	Azione diretta +	↑shunt dei pentosi
---------	------------------	--------------------

	Azione permissiva per insulina e catecolamine	↑captazione di glucosio e galattosio ↑glicogenosintesi
Lipidi	Azione diretta + Modulazione di glucagone, glucocorticoidi e catecolamine	↑lipolisi ↓colesterolemia ↑sintesi dei trigliceridi
Protidi	Azione diretta	↑sintesi proteica ↑attività enzimatica dei lisosomi ↓alcuni enzimi epatici
Vitamine	Azione diretta	↓vitamine B e C nel plasma ↑trasformazione del carotene in vitamina A
Calorigenesi	Azione diretta	↑flusso di ioni Na attraverso le membrane plasmatiche

Tabella 8. Azione dei glucocorticoidi

- a. Stimolazione del normale metabolismo intermedio: i glucocorticoidi stimolano la gluconeogenesi sia aumentando la captazione di amminoacidi attraverso il fegato e il rene sia promovendo l'aumento dell'attività degli enzimi gluconeogenetici. Essi stimolano il catabolismo delle proteine (tranne che nel fegato) e la lipolisi, fornendo così il "materiale da costruzione" e l'energia necessari per la sintesi di glucosio. L'insufficienza di glucocorticoidi può causare ipoglicemia, ad esempio durante i periodi di stress o di digiuno.
- b. Aumento della resistenza allo stress: i glucocorticoidi, facendo aumentare i livelli plasmatici di glucosio, forniscono all'organismo l'energia necessaria per combattere lo stress causato da infezioni, sanguinamento, traumi o malattie debilitanti.
- c. Alterazione dei livelli di cellule del sangue circolanti: i glucocorticoidi causano una riduzione di eosinofili, basofili, monoliti e linfociti. Al contrario, essi aumentano i livelli ematici di emoglobina, eritrociti, piastrine e leucociti polimorfonucleati.

- d. Azione antinfiammatoria: la principale proprietà terapeutica dei glucocorticoidi è la loro capacità di ridurre drasticamente la risposta antinfiammatoria e di sopprimere l'immunità. La diminuzione di linfociti e macrofagi circolanti provoca infatti una ridotta capacità dell'organismo di combattere le infezioni.
- e. Altri effetti sul sistema endocrino: elevati livelli di glucocorticoidi causano l'inibizione della produzione dell'ormone stimolante la tiroide, mentre aumentano la produzione dell'ormone della crescita. Dosi elevate di glucocorticoidi stimolano inoltre la produzione di pepsina e di acido gastrico.

## **Capitolo 2. IL SIGNIFICATO DELLA TERAPIA DI EMODIALISI**

### **2.1 L'EVOLUZIONE DELLA TERAPIA DIALITICA**

E' negli anni 70 e 80 che la terapia dialitica si afferma pienamente. Ed è proprio in quegli anni che, come conseguenza dell'aumentata sopravvivenza dei pazienti, sono emerse le complicanze legate all'IRC che fino a quel momento erano rimaste silenti.

Il giudizio prognostico nell'IRC, fino a pochi anni fa del tutto sfavorevole, ha subito infatti notevoli mutamenti nel corso degli anni grazie all'avvento dell'emodialisi e del trapianto renale che hanno permesso e permettono tuttora di prevedere per il paziente una lunga sopravvivenza in condizioni di relativo benessere.

La moderna terapia dialitica, e perciò l'emodialisi, offre al paziente con IRC un'accettabile qualità di vita, sicuramente molto più confortevole rispetto al passato.

Quando si parla di buona qualità di vita o di relativo benessere, si intende una vita per il malato quanto più vicina alla normalità, considerando sia la sfera psico-sociale che quella lavorativa. Questo in attinenza alla definizione di *salute* delineata dall'OMS nel 1978, e cioè che essa è "la corrispondenza perfetta delle manifestazioni esteriori della vita di un individuo con le proprie necessità biologiche quali risultano dal confronto tra la situazione di vita esteriore e la sua capacità funzionale fisiologica". Il malessere perciò compare solo quando esiste una discordanza tra organismo e ambiente.

Nel momento in cui il paziente riesce ad accettare il proprio stato di malattia cronica, egli è in grado sia di manifestare liberamente le proprie ansie e paure che di essere motivato a guarire. D'altra parte come è vitale che il paziente, aiutato dai familiari e amici e dal personale sanitario, sappia far fronte al dolore<sup>1</sup> e sappia affrontare in maniera matura il proprio stato di "malato cronico", imparando a gestire la patologia e a considerarla parte del nuovo sé, così pure è importante che la ricerca scientifica e tecnologica continuino nei loro sforzi per avvicinarsi a quello che viene considerato il "concetto ideale" di terapia dialitica. L'obiettivo è,

---

<sup>1</sup> Il dolore è una reazione globale determinata da uno stimolo dannoso all'individuo; rappresenta perciò un'esperienza complessa, multidimensionale che investe tutte le componenti dell'uomo: neurologiche, fisiologiche, comportamentali e psicologiche.

difatti, di migliorare giungendo ad una forma di dialisi più adeguata in grado di ridurre la morbilità, gli oneri economici da parte del SSN, e di garantire al paziente il pieno recupero socio-lavorativo.

Esiste perciò la necessità di poter avere a disposizione un dispositivo che possa mettere in comunicazione l'albero vascolare del paziente con il circuito extracorporeo della macchina per fornire un flusso ematico ottimale che possa essere garantito costantemente e per un tempo indeterminato.

Le complicanze attuali, legate ad esempio all'accesso vascolare, sono di non facile soluzione: il problema è molto dibattuto fra gli "addetti ai lavori", e quindi tra nefrologi, chirurghi vascolari, radiologi interventisti, infermieri, ma anche ingegneri biomedici e ricercatori scientifici.

I cambiamenti che riguardano la popolazione in dialisi rendono ancora più complessa la risoluzione del problema; ci si trova infatti di fronte ad una popolazione di pazienti dializzati che cresce in numero, in età e che presenta perciò sempre più spesso uno stato di co-patologie extra-uremiche.

Le aspettative per il futuro sono decisamente ambiziose e auspicabili, ma si tratta di uno scontro aperto contro le innegabili limitazioni connesse alla patologia. E' proprio per questo motivo che quando si parla di cura dei pazienti dializzati con uremia cronica non ci è dato di definirla in termini di "eccellenza" ma solo di "adeguatezza".

Il primo grande limite è che il rene biologicamente indenne lavora continuamente, mentre la purificazione extracorporea del sangue avviene in maniera intermittente; perciò è ovvio che l'efficacia della terapia dialitica in sostituzione della funzione renale, se paragonata alla funzione svolta dai reni in condizione di salute, appare parzialmente insoddisfacente.

Un altro limite è quello di non poter offrire al paziente un trattamento dialitico che occupi minor tempo della sua vita. Su quest'ultimo punto si è molto discusso in passato. Infatti, sull'onda di importanti innovazioni biotecnologiche sul campo che rimangono tuttora dei gold standard della pratica clinica, come è stato ad esempio per la scoperta della fistola artero-venosa autologa ad opera di Cimino e Brescia o per l'utilizzo di membrane altamente permeabili, nella seconda metà degli anni 80 la ricerca puntò al raggiungimento di dialisi brevi

ed ultra-brevi allo scopo di ottimizzare al massimo la terapia dialitica. L'esigenza era di ottenere un'azione depurativa altamente efficace, nonostante la riduzione della durata del trattamento. Questa proposta fu dettata anche dalle esigenze del paziente che, come si può ben comprendere, trova poco gradevole dedicare una parte abbastanza consistente del proprio tempo all'esecuzione delle sedute dialitiche. La riduzione anche di una sola ora di ciascuna seduta dialitica può infatti apparire un vantaggio agli occhi del paziente, ma in realtà, a lungo termine, contribuisce a ridurre le aspettative di vita. Oggi è una certezza che una dialisi troppo breve risulti inadeguata, e che essere dializzati a lungo e frequentemente migliora la propria prognosi. Per questo motivo la tendenza di quegli anni a sostenere la possibilità di una riduzione della durata delle sedute di dialisi sembra attualmente una via da abbandonare in quanto inopportuna per il paziente.

Sempre intorno alla metà degli anni 80 hanno preso avvio una serie di studi volti ad identificare i parametri fondamentali dell'efficienza dialitica allo scopo di garantire un'efficace personalizzazione del trattamento stesso; dal momento che il trattamento emodialitico extracorporeo è stato condotto per circa 15 anni in modo standard, ovvero con criteri generalizzati del tutto sganciati dal carattere individuale del singolo paziente.

Nuove prospettive sono rappresentate dalla dialisi domiciliare e dalla dialisi automatizzata notturna.

## **2.2 LA TERAPIA DIALITICA COME TERAPIA SOSTITUTIVA**

L'insufficienza renale cronica è definita come la compromissione funzionale dell'attività renale, dovuta ad una lenta, progressiva e irreversibile distruzione della popolazione nefronica, tale da alterare il biochimismo ematico e tissutale dell'individuo e quindi tale da non mantenere l'omeostasi dell'organismo; viene definita da valori di GFR al di sotto di 80 ml/min.

L'uremia è lo stadio terminale dell'IRC, cioè è la fase in cui tutte le manifestazioni patologiche tipiche dell'IRC diventano clinicamente evidenti. Essa è determinata da:

- alterazioni dell'escrezione dei prodotti di catabolismo, in particolare di quello proteico,
- alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico ed acido-base,

- alterazioni della funzione endocrina, in particolare degli ormoni eritropoietina, renina e vitamina D.

Le modalità di presentazione e la gravità dei segni e dei sintomi dell'IRC e dell'uremia variano in funzione della riduzione della massa renale funzionante.

I sintomi che riguardano specifici organi o apparati variano da paziente a paziente, ma possono essere così descritti:

#### *Alterazioni cardiovascolari*

La ritenzione di liquidi porta spesso ad ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco congestizio ed edema polmonare acuto.

L'ipertensione arteriosa è la più comune complicanza dell'IRC terminale; mentre la pericardite, che si manifesta con febbre, dolore toracico, versamento pericardico emorragico, si riscontra sempre più di rado grazie ad un precoce inizio della dialisi.

#### *Alterazioni polmonari*

Oltre alla stasi secondaria all'espansione di volume e all'insufficienza cardiaca, è possibile rilevare una forma peculiare di edema polmonare, il cosiddetto "polmone uremico", dovuta ad un'aumentata permeabilità della membrana alveolo-capillare, che dà origine ad una congestione vascolare peri-ilare.

#### *Alterazioni ematologiche*

Nell'IRC si presenta di regola un'anemia normocromica normocitica, dall'eziologia multifattoriale: ridotta eritropoiesi per deficit di eritropoietina, emolisi, emorragie digestive occulte, perdite ematiche durante l'emodialisi.

Le alterazioni dell'emostasi sono piuttosto comuni e caratterizzate da un'anormale tendenza al sanguinamento, favorita dall'alterata funzione piastrinica.

Sono inoltre presenti difetti nella produzione e nella funzione dei leucociti con conseguente aumentata suscettibilità alle infezioni.

#### *Alterazioni gastrointestinali*

Anoressia, nausea e vomito sono manifestazioni precoci dell'uremia.

Il cosiddetto "alito uremico" che si ritrova in questi pazienti è dovuto alla trasformazione che avviene nella saliva dell'urea in ammoniacca.

Inoltre possono comparire ulcere sanguinanti della mucosa in ogni tratto del tubo digerente. La maggior parte dei disturbi gastrointestinali in genere migliora con la dialisi.

#### *Alterazioni ossee*

L'“osteodistrofia uremica” è causata dalle alterazioni del metabolismo della vitamina D e dall'iperparatiroidismo secondario.

Alcuni pazienti presentano anomalie quali un incremento della fosfatasi alcalina, mentre altri manifestano dolori ossei e in casi peggiori fratture a livello delle coste, delle branche ischiopubiche o del collo del femore.

La ridotta attivazione della vitamina D causa negli adulti osteomalacia e rachitismo nei bambini. Mentre l'iperparatiroidismo si manifesta con l'osteite fibrocistica, caratterizzata da un rimaneggiamento diffuso della trama ossea con presenza di strutture nodulari soprattutto a carico del bacino.

#### *Alterazioni neuromuscolari*

Possono coinvolgere sia il sistema nervoso centrale, con confusione mentale fino al coma, che i nervi periferici.

La neuropatia periferica consiste nell'interessamento prevalentemente sensitivo degli arti inferiori (sindrome delle gambe senza riposo); se la dialisi non viene iniziata ai primi disturbi sensitivi, segue l'interessamento dei nervi motori con perdita dei riflessi osteotendinei, debolezza muscolare e infine tetraplegia flaccida.

Altri disturbi comprendono cefalea, convulsioni, disturbi del sonno, crampi muscolari e letargia.

#### *Alterazioni dermatologiche*

La cute del paziente uremico mostra numerose alterazioni: pallore per la presenza di anemia o colorito giallastro-pallido per la ritenzione di metaboliti pigmentati che prendono il nome di urocromi, ecchimosi per i difetti dell'emostasi, prurito forse riferibile a deposito di calcio nell'epidermide e per iperparatiroidismo secondario.

La terapia dell'IRC comprende diversi interventi a seconda della gravità e dell'avanzamento della malattia; e sono:

1. Terapia eziologia, vale a dire il trattamento delle alterazioni ancora reversibili;
2. Terapia delle complicanze;
3. Terapia **conservativa**, cioè trattamento dietetico in associazione con la correzione degli squilibri idro-elettrolitici e acido-base;
4. Terapia dialitica o **sostitutiva**;
5. Terapia **sostitutiva definitiva**, ossia il trapianto renale.

La terapia *conservativa* dovrebbe essere instaurata precocemente per controllare i sintomi, minimizzare le complicanze e rallentare il peggioramento dell'insufficienza renale.

Quando il trattamento conservativo si rivela incapace di opporsi alla comparsa dei disturbi più gravi dell'uremia cronica è necessario ricorrere alla depurazione extrarenale del sangue mediante periodiche applicazioni di emodialisi extracorporea o di dialisi peritoneale (terapia *sostitutiva*).

Perciò si dovrà ricorrere al trattamento sostitutivo qualora la dietoterapia e la terapia farmacologia non riescano più:

- a mantenere entro certi limiti i valori di creatininemia,
- a garantire una quantità sufficiente di filtrato glomerulare,
- ad assicurare uno stato accettabile di benessere,
- a correggere complicanze potenzialmente fatali.

In maniera ancor più precisa possiamo dire che il trattamento dialitico si rende necessario/indispensabile quando si riscontrano nel paziente le seguenti condizioni:

azotemia	> 250 mg/dl
potassiemia	≥ 7 meq/litro
bicarbonati plasmatici	↓↓
FG	≤ 10 ml/min

Vengono considerate **indicazioni** alla terapia sostitutiva:

- ✓ Sovraccarico di volume, insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione arteriosa refrattaria alla terapia;
- ✓ Pericardite, specialmente se con versamento pericardico;
- ✓ Iperpotassiemia non modificata dai farmaci;
- ✓ Acidosi metabolica grave;
- ✓ Disturbi gastroenterici gravi che possono ostacolare l'alimentazione;
- ✓ Iperparatiroidismo secondario con osteodistrofia, soprattutto nei giovani;
- ✓ Diatesi emorragica;
- ✓ Neuropatia grave, soprattutto se motoria;
- ✓ Clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.

**Controindicazioni** assolute sono invece:

- ✓ l'opposizione ad iniziare la dialisi da parte del paziente adeguatamente informato, e
- ✓ la coesistenza di una malattia extrarenale grave che ne abbia già modificato profondamente la qualità di vita.

Si preferisce alla dialisi il trapianto renale nei casi in cui il paziente e il nefrologo si trovino in comune accordo sull'intraprendere la terapia *sostitutiva definitiva*. Si inizia la dialisi, invece, quando il trapianto non è possibile per irreperibilità dell'organo o per l'esistenza di controindicazioni assolute, quali la presenza di gravi patologie extrarenali (cerebrovascolare, coronaria, neoplastica).

## **2.3 DEFINIZIONE DELLA TERAPIA DIALITICA**

### **2.3.1 Cos'è la dialisi**

La dialisi è una tecnica di purificazione del sangue, i cui scopi sono l'eliminazione dal plasma dei prodotti metabolici di rifiuto e il mantenimento del bilancio dei liquidi e degli elettroliti.

La dialisi non è una terapia sostitutiva totale, come lo è invece il trapianto renale, perciò le anomalie endocrine non possono essere corrette.

Le metodiche fondamentali con cui si attua la dialisi sono:

- A. L'EMODIALISI si effettua mediante circolazione extracorporea per prelievo del sangue da un accesso vascolare appositamente allestito (fistola artero-venosa o shunt) ed il suo passaggio, sotto la spinta di una pompa peristaltica, nella macchina di dialisi (rene artificiale) attraverso un filtro, che contiene la membrana semipermeabile, nel quale scorre in controcorrente il dializzato, e quindi la sua reinfusione al paziente.
- B. La DIALISI PERITONEALE sfrutta la semipermeabilità del peritoneo e si basa sulla differenza di pressione osmotica che si crea tra sangue e dializzato. La soluzione dializzante è introdotta nella cavità peritoneale<sup>140</sup> mediante un catetere inserito attraverso la parete addominale.

La scelta del tipo di dialisi dipende dalle necessità del paziente e dai mezzi offerti dal servizio sanitario della località in cui il paziente è domiciliato, dal momento che la percentuale di morbilità e di mortalità dei pazienti con IRC trattati con emodialisi o dialisi peritoneale risultano pressochè uguali.

Per quel che riguarda le metodiche di depurazione extracorporea ne esistono tre, suddivise in base al meccanismo di allontanamento dei soluti:

- » Emodialisi (HD): processo con il quale gli squilibri che riguardano la concentrazione ematica dei soluti vengono corretti principalmente mediante *diffusione* attraverso una membrana semipermeabile (scambio, ma soprattutto eliminazione dei fluidi)
- » Emofiltrazione (HF): processo con il quale gli squilibri ematici dei soluti vengono corretti principalmente mediante *filtrazione* attraverso una membrana semipermeabile (scambio ed eliminazione dei fluidi)
- » Emodiafiltrazione (HDF): processo con il quale gli squilibri di soluti nel sangue vengono corretti principalmente mediante *filtrazione e diffusione* simultanee attraverso una membrana semipermeabile.

---

<sup>140</sup> Il peritoneo è la membrana che riveste le pareti della cavità addominale. Consiste in una sottilissima membrana formata da due foglietti; tra questi foglietti viene introdotto il liquido di dialisi.

### 2.3.2 Principi teorici del trattamento dialitico

Questa tecnica depurativa consiste in un processo fisico atto a separare particelle in soluzione attraverso l'utilizzazione di una membrana semipermeabile.

La soluzione contaminata, in questo caso il sangue del paziente uremico carico di “sostanze tossiche”, viene depurata da una soluzione “di lavaggio”, il dializzato o meglio il bagno di dialisi<sup>141</sup>, da cui è separata tramite la membrana semipermeabile.

La membrana semipermeabile utilizzata per la dialisi è, come indica la parola stessa, permeabile solo a determinate sostanze; funge perciò da filtro. Il trasporto delle sostanze attraverso la membrana dipende poi da:

1. la differenza di concentrazione delle sostanze ai due lati della membrana semipermeabile e cioè tra il lato dell'acqua e quello del sangue;
2. la pressione idrostatica del liquido da filtrare;
3. la pressione osmotica delle sostanze in soluzione.

Le sostanze tossiche infatti, attraversando la membrana semipermeabile, passano dal sangue nella soluzione di dialisi per diffusione, cioè secondo un gradiente di concentrazione che consente il loro passaggio dalla soluzione a maggiore concentrazione (sangue) a quella con concentrazione minore (bagno di dialisi); mentre la sottrazione di acqua e sali avviene per ultrafiltrazione e convezione.

L'analisi che segue ha lo scopo di chiarire/precisare il significato dei principi fisici che sono alla base dell'attività di purificazione, e cioè diffusione, ultrafiltrazione, convezione e osmosi.

I metaboliti accumulati dal lato del sangue della membrana, che hanno un diametro molecolare più piccolo dei pori di quest'ultima, hanno la capacità di spostarsi dal lato in cui sono più concentrati a quello in cui la loro concentrazione è inferiore. Questo fenomeno fisico viene chiamato **diffusione**.

La diffusione riguarda solo il trasporto delle sostanze in soluzione. Per **ultrafiltrazione**, invece, si intende il passaggio del solvente da un lato della membrana all'altro, e perché ciò avvenga è

---

<sup>141</sup> Il termine “dializzato” non sarebbe corretto dal momento che il dializzato vero e proprio è costituito dalla soluzione contenente le sostanze normalmente escrete con le urine che mediante la dialisi vengono estratte dal sangue ed allontanate. Tuttavia nel linguaggio comune i termini “dializzato” e “bagno di dialisi” vengono usati come sinonimi.

necessaria una differenza di pressione idrostatica. A seconda delle caratteristiche della membrana, nel processo di ultrafiltrazione vengono trasportati anche alcuni tipi di soluti, e questo trasporto di sostanze prende il nome di **convezione**. Il trasporto convettivo aumenta in maniera notevole e vantaggiosa la clearance di determinate sostanze, la cui diffusione risulterebbe altrimenti limitata.

L'**osmosi** è invece il passaggio del solvente dalla soluzione meno concentrata a quella più concentrata, che si verifica grazie alla presenza di una differenza di pressione osmotica.

Questi processi appena descritti avvengono in maniera simultanea nel dializzatore e sono, entro certi limiti, modificabili.

Infatti, le sostanze che possono attraversare la membrana semipermeabile si spostano secondo un gradiente di concentrazione, dal lato del sangue al lato dell'acqua e viceversa, fino a quando si stabilisce un *equilibrio* di concentrazione tra le due soluzioni. Perciò variando la composizione della soluzione di dialisi è possibile evitare eccessive perdite di elettroliti, ma anche allontanare sostanze il cui accumulo risulterebbe tossico, come ad esempio per il potassio<sup>142</sup>.

Da quanto si è detto finora risulta chiaro che attraverso la dialisi non è possibile una "disintossicazione selettiva" dell'organismo uremico, e purtroppo l'organismo perde anche sostanze, come ormoni, amminoacidi e vitamine idrosolubili, che non dovrebbero essere eliminate.

La sottrazione di liquidi dal sangue viene ottenuta applicando una pressione positiva sul lato del sangue e una pressione negativa sul lato dell'acqua. Nella maggioranza dei dializzatori, nel momento in cui vengono collegati al paziente, si verifica un'ultrafiltrazione obbligatoria come conseguenza dell'instaurarsi di una pressione positiva sul lato del sangue, originata dalla resistenza al flusso offerta dal dializzatore, dalla viscosità del sangue e dalla pressione artero-venosa del paziente. All'ultrafiltrazione si oppone l'azione esercitata dalla pressione oncologica delle proteine plasmatiche, la cui concentrazione aumenta man mano che viene sottratta acqua dal plasma, che tende a trattenere l'acqua dal lato del sangue.

---

<sup>142</sup> La concentrazione del potassio dal lato del sangue è di circa 6 mmol/litro e dal lato della dialisi di 2 mmol/litro.

## 2.4 L'EMODIALISI

### 2.4.1 Aspetti tecnici

L'apparecchiatura per l'emodialisi, il dializzatore, può essere definito come un dispositivo a membrana in grado di asportare i cataboliti dal sangue dei pazienti affetti da IRC al bagno di dialisi.

La struttura di un impianto per la dialisi può essere compresa facilmente se si segue il percorso del sangue lungo di essa. Esistono infatti due linee sangue:

1. *linea sangue arteriosa*, che collega l'ago cannula arteriosa (prelievo del sangue) con il dializzatore;
2. *linea sangue venosa*, che invece collega il dializzatore con l'ago cannula venosa (restituzione del sangue).

Il dializzatore consiste di tre componenti: la via ematica, il circuito che trasporta il bagno di dialisi e il filtro di dialisi.

- La **via ematica**. Dall'accesso vascolare del paziente il sangue viene pompato verso il filtro attraverso delle vie dotate di misuratori di pressione e flusso; il flusso ematico varia all'incirca tra 200 e 350 ml/min. La pressione idrostatica nel sistema può essere modificata in modo da ottenere anche la rimozione dei liquidi, la cosiddetta ultrafiltrazione.

- Il **circuito**. Il bagno di dialisi viene portato al filtro da un serbatoio o viene prodotto nello stesso apparecchio di dialisi. La sua composizione si adatta alle diverse condizioni e necessità dei pazienti; ad esempio, il parametro che richiede maggiori e frequenti modifiche è la concentrazione del potassio.

- Il **filtro**. Può essere a piastre o a fibre cave o capillari. I filtri a piastre contengono canali nei quali passa il bagno di dialisi, ma il filtro attualmente più in uso è il secondo. Perciò, ogni filtro contiene migliaia di sottili capillari, la cui parete si comporta da membrana semipermeabile. Il sangue scorre all'interno di questi capillari mentre il liquido di dialisi circola all'esterno dei fasci, costituiti da 10000 fino a 15000 capillari paralleli. La superficie dei filtri a fibre capillari per risultare efficace deve essere compresa tra 1 e 2 m<sup>2</sup>; il loro diametro

interno varia dai 100 ai 300 micron e lo spessore delle sue pareti è compreso tra 5 e 40 micron. Quando si parla di dializzatori “a grandi superfici” ci si riferisce a quelli con filtri di una superficie maggiore di 1.6 m<sup>2</sup>.

Il filtro, al variare delle caratteristiche riportate sopra, riesce a contenere dai 50 ai 120 ml di volume di sangue, e il volume di liquido che si riesce ad asportare è compreso tra i 10 e i 50 ml/min.

Con questi filtri, che vengono utilizzati anche nelle tecniche di emofiltrazione<sup>143</sup>, emodiafiltrazione<sup>144</sup>, possono essere asportati dal sangue ultrafiltrati di diversa composizione. In base alla struttura della membrana viene ricavato un ultrafiltrato quasi privo di proteine, grazie alla presenza di un limite di separazione (cut-off), cioè la permeabilità massima di una membrana ad un soluto corrisponde ad una massa molecolare di circa 50000 dalton.

La membrana di dialisi, che è parte del filtro, è una massa spugnosa con pori di varia grandezza. I materiali più utilizzati per la sua fabbricazione sono l'acetato di cellulosa, il poliacrilonitrile e il polisulfonato.

La permeabilità della membrana dipende da fattori quali le dimensioni e la forma delle molecole che la attraversano e dalla dimensione, forma e numero dei pori; ed è inversamente proporzionale allo spessore della membrana. Nel corso della dialisi si verifica la formazione di uno strato di proteine dal lato del sangue della membrana che ne riduce la permeabilità; è per questo motivo che, durante la seduta dialitica, la clearance del dializzatore diminuisce col tempo.

Il processo di scambio che si verifica nel dializzatore dipende prevalentemente dal gradiente di concentrazione delle sostanze presenti ai due lati della membrana.

La distanza tra i soluti da scambiare deve essere di piccola entità; inoltre, lo scambio dipende dalla viscosità del sangue<sup>145</sup> del paziente, dallo spessore dello strato di sangue che fluisce nei capillari del filtro, dalla lunghezza del percorso e dalla direzione del flusso nel dializzatore. Attualmente il trattamento emodialitico più diffuso è quello detto a “single pass”, cioè il flusso del bagno di dialisi avviene in controcorrente rispetto alla direzione del flusso

---

<sup>143</sup> Emofiltrazione: metodo depurativo che si basa sulla convezione.

<sup>144</sup> Emodiafiltrazione: combinazione dei due principi di diffusione e convezione nella stessa metodica dialitica.

<sup>145</sup> Per valutare la viscosità del sangue vengono interpretati i valori di emoglobina ed ematocrito.

ematico. In tal modo è possibile soddisfare al meglio, in ogni punto del dializzatore, la richiesta del massimo gradiente di concentrazione possibile tra sangue e soluzione di dialisi, necessario per favorire la depurazione del sangue.

La velocità del flusso ematico è, come è stato già descritto, generalmente compresa tra 200 e 350 ml/min; mentre la velocità del flusso del bagno di dialisi deve essere superiore di circa 2-3 volte, solitamente è di 500 ml/min.

A titolo esemplificativo, in una seduta dialitica di cinque ore, considerando di 250 ml/min la velocità del flusso ematico e 500 ml/min quella del bagno di dialisi, vengono filtrati 75 litri di sangue e 150 litri di soluzione di dialisi; perciò il volume del sangue del paziente, durante un trattamento emodialitico, attraversa circa 15 volte il dializzatore. Questo rapido calcolo ben spiega il perché viene richiesta una buona qualità di preparazione del bagno di dialisi.

La sterilizzazione del macchinario e dei suoi accessori si effettua con l'ossido di etilene, con i raggi  $\gamma$  o in autoclave per mezzo del vapore.

#### **2.4.2 La preparazione del bagno di dialisi**

La preparazione del bagno di dialisi permette di offrire ad ogni paziente una terapia conforme alla propria condizione individuale e alle proprie necessità.

La sua produzione ha luogo nel momento in cui all'acqua potabile purificata viene aggiunta una quantità definita di concentrato di elettroliti ed eventualmente glucosio.

Questo processo che subisce l'acqua può essere suddiviso in tre fasi: l'addolcimento, la depurazione e la rimineralizzazione .

L'*addolcimento* è il procedimento con il quale si varia la composizione ionica dell'acqua potabile. E' basato su uno scambio di ioni, e più precisamente vengono ceduti gli ioni calcio e magnesio, che sono i responsabili della durezza dell'acqua, e acquisiti ioni sodio.

La *depurazione*, invece, ha lo scopo di eliminare, nella maniera più completa, tutte le sostanze contenute nell'acqua potabile, indipendentemente dalla quantità o tossicità. Questo

metodo viene effettuato tramite impianti che utilizzano l'osmosi inversa<sup>146</sup> e che si avvalgono di filtri assorbenti a carbone attivo o di filtri per la microfiltrazione; in questo modo vengono eliminati circa il 95% di tutti gli ioni, le particelle a basso peso molecolare, i microrganismi e i virus. Alla fine del processo si ottiene un'acqua con un contenuto totale in elettroliti inferiore a 1 mmol/l, quantità che può essere considerata trascurabile ai fini della dialisi, e microbiologicamente pura.

La *rimineralizzazione* consiste nell'unire all'acqua depurata gli elettroliti, richiesti per la terapia dialitica, in una quantità definita e, se necessario, anche glucosio. Elettroliti e glucosio sono disponibili in forma concentrata.

La composizione "tipica" del bagno di dialisi è:

sodio	135-140 mmol/l
potassio	2 mmol/l
calcio	1.75 mmol/l
magnesio	0.5 mmol/l
cloruro	103 mmol/l
acetato	35 mmol/l

L'acetato viene utilizzato come sostanza tampone; infatti lo scopo della dialisi non è solo la rimozione dei liquidi in eccesso e delle "sostanze tossiche", ma anche quello di correggere, attraverso l'eliminazione degli ioni idrogeno, l'acidosi metabolica che insorge durante il periodo interdialitico.

Il bagno di dialisi viene definito ottimale, eccessivamente acido o eccessivamente basico in base alle seguenti caratteristiche:

Parametri considerati	<i>Ottimale</i>	<i>Eccessivamente acido</i>	<i>Eccessivamente basico</i>
pH	7.35-7.50	< 7.3	> 7.5

<sup>146</sup> L'osmosi inversa permette di ottenere un'acqua priva di germi e tossine, e perciò un'acqua con un elevato grado di purezza.

HCO <sub>3</sub>	30-40 mmol/l	< 30 mmol/l	> 40 mmol/l
pCO <sub>2</sub>	40-60 mmHg	> 60 mmHg	< 40 mmHg

L'utilizzo del bicarbonato come tampone comporta delle difficoltà legate al fatto che lo ione bicarbonato è instabile, tende a dissociarsi e a precipitare per la formazione di complessi insolubili con calcio e magnesio.

### 2.4.3 Modalità di esecuzione

La maggior parte dei pazienti necessita di 9-12 ore di emodialisi alla settimana, divise generalmente in tre sedute. La durata della seduta dipende dalla massa corporea, dalla funzione renale residua, dall'apporto dietetico, dalla presenza di malattie associate e dal grado di catabolismo e anabolismo.

E' possibile variare la durata e la frequenza dei trattamenti, il tipo e le dimensioni dei filtri, la composizione del bagno di dialisi e la velocità del flusso sia del sangue che della soluzione di dialisi.

Il trattamento dialitico vero e proprio inizia con la puntura della fistola<sup>147</sup>, e la durata della dialisi si calcola dal momento in cui tutti i parametri sono stati fissati e la macchina va in funzione.

Per accertarsi che la posizione degli aghi sia corretta, si esegue un ulteriore esame: l'ago-cannula venosa deve essere posizionata superiormente rispetto a quella arteriosa ed entrambe devono essere adeguatamente fissate. A questo punto si può collegare l'ago arterioso con la linea sangue arteriosa, previa disinfezione della parte terminale. Una volta messa in funzione la pompa sangue e decisa la velocità del flusso, viene somministrata al paziente la

<sup>147</sup> La fistola artero-venosa rappresenta l'accesso vascolare permanente, cioè creato chirurgicamente. Si tratta di un'anastomosi tra un'arteria e una vena dell'arto superiore non dominante.

prevista dose iniziale di eparina. Infine, la linea sangue venosa viene collegata con l'ago venoso.

#### **2.4.4 Accessi vascolari**

L'emodialisi temporanea, come per esempio viene realizzata in alcuni casi di insufficienza renale acuta, si esegue mediante un catetere introdotto nella succlavia o nella vena femorale.

Nell'emodialisi cronica i principali sistemi di accesso vascolare sono creati chirurgicamente in corrispondenza dell'avambraccio non dominante, e sono lo shunt o la fistola artero-venosa. Lo shunt artero-venoso, chiamato *shunt di Scribner*, è stato il primo accesso vascolare ad essere utilizzato. Si introducono due cannule rispettivamente nell'arteria radiale a livello del polso e in una vena dell'avambraccio; successivamente le estremità esterne delle due cannule sono collegate con un raccordo sostituibile.

Attualmente nella pratica clinica viene utilizzato il modello perfezionato da Cimino e Brescia. La *fistola artero-venosa* si ottiene chirurgicamente creando una comunicazione o anastomosi della lunghezza di circa 1 cm tra l'arteria radiale e una vena contigua; la vena, in seguito al passaggio diretto di sangue arterioso, si dilata. A ogni dialisi nella vena arterializzata vengono introdotti due aghi che consentono i flussi di uscita e di entrata del sangue dal paziente, necessari per l'esecuzione della dialisi. Questo metodo clinico ha agevolato di molto il trattamento emodialitico e offre un importante vantaggio: in caso di trombosi dell'anastomosi, l'arteria rimane accessibile nella parte più distale, perciò una nuova fistola può essere realizzata immediatamente. Tuttavia è anch'esso accompagnato da un elevato rischio di infezioni e di occlusione trombotica, che può essere evitato da un'accurata procedura emodialitica.

#### **2.4.5 Eparinizzazione del circuito extracorporeo**

Il sangue, nel corso dell'emodialisi, viene reso incoagulabile con la somministrazione di eparina per consentirne il passaggio attraverso il filtro e i tubi di connessione. L'eparinizzazione viene distinta in "generale", quando l'eparina è iniettata nel sangue in uscita

dal paziente e prima del filtro, e “regionale” se l’eparina, iniettata subito prima del filtro, viene neutralizzata con portamina prima del rientro del sangue nel paziente.

## 2.5 QUANDO INIZIARE LA DIALISI

Negli ultimi anni il dibattito sul quando iniziare la dialisi è stato al centro della letteratura nefrologica. Alcuni hanno sostenuto un inizio precoce<sup>148</sup>, altri sono stati invece a favore di un prolungamento della dieta ipoproteica fino a livelli di clearance al di sotto di quelli consigliati<sup>149</sup>.

Un inizio ritardato della dialisi è comune sia negli USA che in Europa. Circa un terzo dei pazienti in trattamento di dialisi vengono visti dal nefrologo meno di un mese prima dell’inizio della dialisi; in questi pazienti i valori della clearance della creatinina sono più bassi di quella consigliata e solo una piccola parte inizia la dialisi ai livelli stabiliti dalle linee guida. I dati americani, infatti, hanno rivelato che solo il 14% dei pazienti esaminati iniziava la dialisi con un GFR > a 10.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, mentre ben il 27% iniziava con valori inferiori a 5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Una situazione simile è stata riscontrata in Europa, dove in 18 centri censiti per uno studio, si è trovato che solo il 18% dei pazienti iniziava con una clearance della creatinina > 10.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, e ben il 34% (quindi ben sopra i livelli americani) iniziava con una clearance della creatinina < a 5 ml/min.

Non vi è dubbio che ad un ritardato inizio della dialisi si associno conseguenze svantaggiose sia per il paziente che per l’onere economico del SSN, e che esista l’esigenza di uno standard terapeutico efficace. In realtà la maggior parte dei nefrologi scelgono l’inizio della dialisi sulla base della sintomatologia e dei valori di laboratorio, dal momento che questi ultimi purtroppo variano in maniera individuale.

Altri studi hanno dimostrato un’alta percentuale di morbidità e mortalità associata ai pazienti che iniziano la dialisi con bassi livelli di funzione renale. A queste condizioni l’efficacia del trattamento dialitico è complicato da un già presente stato di malnutrizione. In

---

<sup>148</sup> Mehrotra, Nolph and Gotch, *Early initiation of chronic dialysis: role of incremental dialysis*, Perit. Dial. Int., 1997; Churchill, *An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis*, Am. J. Kidney Dis., 1997; Mehrotra and Nolph, *Argument for timely initiation of dialysis*, J. Am. Soc. Nephrol., 1998

<sup>149</sup> Maroni, *Protein restriction in the pre-end stage renal disease (ESRD) patient: who, when, how and the effect on subsequent ESRD outcome*, J. Am. Soc. Nephrol., 1998; Walser, Mitch, Maroni and Kopple, *Should protein intake be restricted in predialysis patients?*, Kidney Int., 1999

una ricerca, effettuata su 110.843 pazienti che iniziarono la dialisi negli USA dal 1995 al 1997, il 67% aveva bassi valori di albumina (< 3.5 g/dl); questa prevalenza risulta maggiore se confrontata con quella osservata entro 6 mesi dall'inizio della dialisi.

La malnutrizione è un forte indice prognostico di mortalità e morbidità nei pazienti in dialisi. E' necessario perciò che la malnutrizione, già presente al momento della dialisi, venga diagnosticata precocemente e curata ben prima che il paziente inizi il trattamento.

Diversi studi evidenziano come la dieta a basso contenuto proteico sia ben tollerata. La dieta ipoproteica è in grado di assicurare un bilancio azotato neutro se viene assicurata un'adeguata introduzione calorica, e di mantenere un adeguato bilancio acido-base ed una buona introduzione di proteine ad alto valore biologico. Il problema è che risulta molto difficile mantenere un'adeguata introduzione energetica contemporaneamente ad una riduzione proteica. L'incapacità di formulare un programma dietetico possibile per il paziente in cui risultino ben equilibrati l'intake proteico con quello calorico, costringe l'organismo ad utilizzare le riserve proteiche a scopo energetico. Ciò è vero anche se le necessità metaboliche di una dieta a 0.7 gr di proteine/kg di peso corporeo sono minori, pur tuttavia intorno alle 30 kcal/kg. Tale riduzione di energia si riflette come conseguenza anche sulla massa magra con una riduzione della stessa man mano che l'insufficienza renale cronica progredisce<sup>150</sup>.

L'uso della dieta ipoproteica si è dimostrata comunque sicura in molti studi<sup>151</sup>.

Nel tentativo di sanare molti degli aspetti accennati e soprattutto la grande variabilità con cui i pazienti affetti da IRC vengono ammessi alla dialisi, la NKF (National Kidney Foundation) americana ha sviluppato delle linee guida, DOQI<sup>152</sup>, che potessero permettere una uniformazione dei criteri di immissione. Queste linee guida sono basate soprattutto sulla clearance dell'urea e sull'introduzione proteica che viene stimata dall'escrezione urinaria dell'urea. I risultati hanno portato alla conclusione che la dialisi debba essere iniziata quando il

---

<sup>150</sup> Chauveau, Barthe, Rigalleau, Ozenne, Castaing, Delclaux, Precigout, Combe and Aparicio, *Outcome of nutritional status and body composition of uremic patients on a very low protein diet*, Am. J. Kidney Dis., 1999

<sup>151</sup> Tom, Young, Chapman, Masud, Akpele and Maroni, Long-term adaptive responses to dietary protein restriction in chronic renal failure, Am. J. Physiol., 1995; Mitch, Abras and Walser, Long-term effects of a new ketoacid-amino acid supplement in patients with chronic renal failure, Kidney Int., 1982; Alvestrand, Ahlberg, Furst and Bergstrom, Clinical results of long-term treatment with a low-protein diet and a new amino acid preparation in patients with chronic uremia, Clin. Nephrol., 1983; Walser, *Does prolonged protein restriction preceding dialysis lead to protein malnutrition at the onset of dialysis?*, Kidney Int., 1993

<sup>152</sup> National Kidney Foundation, *Dialysis Outcome Quality Initiative: clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy*, Am. J. Kidney Dis., 1997

KT/V<sub>urea</sub> renale scenda sotto valori di 2/settimana. Questo valore è equivalente ad una clearance della creatinina di circa 14 ml/min. Un valore inferiore è da ritenere accettabile solo quando il nPNA si mantenga sopra gli 0.8 gr/kg/die.

Il comitato di esperti suggerisce anche che la dialisi possa essere procrastinata quando si verificano tutte e tre le seguenti condizioni:

1. un peso corporeo stabile o in aumento ma senza edemi,
2. un nitrogen appearance rate (nPNA) uguale o superiore a 0.8 g/k/die,
3. assenza di segni clinici attribuibili all'uremia.

Il beneficio di un inizio precoce della dialisi è stato dimostrato dal CANUSA Study<sup>153</sup> dove fu evidenziato un aumento dell'intake proteico associato a più alti valori della massa magra e dell'SGA. In realtà però, come accennato in precedenza, molti lavori segnalano invece che l'inizio della dialisi venga troppo spesso rimandato oltre i termini dell'esigenza sia in Europa che negli USA; è da sottolineare che l'adozione delle linee guida proposte potrebbe portare ad un aumento dei pazienti dializzati e delle dialisi, e a una maggior richiesta dell'equipe medica specializzata con conseguente aumento dei costi per il SSN.

La discussione in letteratura si focalizza sul valutare se le linee guida proposte (che sono "opinion based") debbano essere considerate adeguate e se rispecchiano veramente la realtà delle cose; in altri termini, se l'adozione dei livelli di inizio dialisi siano veramente efficaci nel produrre un aumento della sopravvivenza ed una diminuzione della morbilità.

Se quest'ultimo aspetto è molto difficile da valutare, alcune segnalazioni ci indicano che la sopravvivenza nei tre anni successivi all'inizio della dialisi nei pazienti che iniziano in ritardo rispetto a quanto segnalato nelle linee guida, hanno una mortalità superiore con una perdita dell'attesa di vita a tre anni di 2.5 mesi.

I risultati evidenziano anche un *adjusted hazard ratio* per il GFR di 1.22 (1.06 – 1.39), il che significa un aumento del rischio di mortalità del 22% nei pazienti che iniziano in ritardo<sup>154</sup>. Nonostante questi risultati, che sono comunque di piccola entità e che sono stati ricavati da un troppo ristretto gruppo di pazienti, non esiste la sicurezza che implementando i livelli

---

<sup>153</sup> McCusker, Teehan, Thorpe, Keshaviah, Churchill, "the Canada-USA Peritoneal Dialysis Study Group, *How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state?*, Kidney Int. Suppl., 1996

<sup>154</sup> Schmidt, Domico, Sorkin, Hobbs, *When to initiate dialysis: effect of proposed USA guidelines on survival*, Am. J. Kidney Dis., 1998

raccomandati di inizio della dialisi anche nelle realtà locali si possa verificare un effettivo miglioramento del benessere dei pazienti.

Un recente articolo del gruppo di nefrologi olandesi<sup>155</sup> ha evidenziato infatti che i risultati a lungo termine, di un ingresso precoce in dialisi, vengono persi dopo un anno di trattamento. Il lavoro è stato svolto tramite un questionario sulla qualità della vita su un discreto numero di pazienti. Tuttavia, lontani dal negare un ruolo positivo alla dialisi precoce, il lavoro giunge alla conclusione che all'inizio i pazienti che arrivano in ritardo alla dialisi hanno una situazione peggiore (soprattutto nutrizionale) di quelli che iniziano più precocemente e che tale situazione tende a ridursi con il tempo fino ad annullarsi dopo un anno. Poiché è comunque noto dalla letteratura che durante il primo e secondo anno si verificano numerosi episodi legati alla precoce mortalità e alla morbilità, non è facile sostenere che un ritardato inizio della dialisi sia comunque privo di rischi. A ciò va aggiunto che anche lo studio prospettico osservazionale non randomizzato eseguito dal gruppo di nefrologi francesi<sup>156</sup> sulla nutrizione in dialisi evidenzia molto chiaramente che non è il ritardato inizio della dialisi ad essere un fattore di rischio per se, ma la malnutrizione che si sviluppa nei pazienti che ritardano di molto l'ingresso in dialisi in mancanza di un adeguato counselling dietetico. Infatti, come già ricordato, la morbilità e mortalità sono molto influenzate dalla nutrizione che deve essere assicurata da un team apposito e competente.

## **2.6 L'EFFICACIA DELL'EMODIALISI**

L'emodialisi è la forma di terapia più diffusamente praticata. Rispetto alla dialisi peritoneale non offre il vantaggio per il paziente di poter essere eseguita nel proprio domicilio mentre si svolgono altre attività fisiche e, essendo gestita in sedute con frequenza settimanale, non assicura una depurazione continua del sangue, come avviene nel rene in condizioni fisiologiche.

---

<sup>155</sup> NECOSAD Study Group, *Evaluation of DOQI guidelines: early start of dialysis treatment is not associated with better health-related quality of life*, Am. J. Kidney Dis., 2002

<sup>156</sup> French Study Group for Nutrition in Dialysis, *Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 french patients*, Am. J. Kidney Dis., 2001

Per l'emodialisi sono necessarie l'anticoagulazione con eparina e una buona funzione cardiaca; mentre la dialisi peritoneale non richiede l'anticoagulazione e può essere eseguita anche quando la funzione cardiaca è compromessa.

L'emodialisi, comunque, viene considerata il trattamento dialitico più efficace dal momento che consente la correzione rapida dei parametri ematochimici alterati, risulta idonea/appropriata nei casi di intossicazione da farmaci e nel paziente catabolico, e infine mantiene costante nel tempo il suo valore terapeutico. Difatti il peritoneo, a lungo andare, perde la capacità di ultrafiltrare e, nonostante ci si attenga alle dovute precauzioni, può facilmente andare incontro ad infezioni, con conseguente comparsa di peritoniti; episodi ripetuti di peritonite riducono ulteriormente la sua capacità dializzante.

In base a queste considerazioni vi sono situazioni cliniche in cui è necessario optare per la dialisi peritoneale, e sono:

- ✓ Emodializzati con problemi dell'accesso vascolare;
- ✓ Patologie emorragiche in cui è controindicato l'uso di anticoagulanti;
- ✓ Cardiopatie con instabilità vascolare;
- ✓ Età giovanile;
- ✓ Diabete mellito<sup>157</sup>.

L'efficacia dell'emodialisi non è stata definita in termini quantitativi; può essere comunque valutata clinicamente dal benessere del paziente e dalla correzione dei difetti omeostatici ed escretori dei reni.

Parte della sintomatologia uremica può persistere, sebbene con minore intensità, nei pazienti sottoposti al trattamento emodialitico cronico. E' proprio per questo motivo che quando si parla di cura dei pazienti dializzati con uremia cronica non ci è dato di definirla in termini di "eccellenza" ma solo di "adeguatezza".

L'obiettivo della terapia di emodialisi è la rimozione dei soluti tossici e il riequilibrio idro-elettrolitico ed acido-base, con il tentativo di sostituire, anche se in maniera discontinua, la funzione renale divenuta ormai insufficiente.

---

<sup>157</sup> L'eparina aumenta il rischio di cecità in presenza di retinopatia; inoltre il paziente diabetico ha una minore tolleranza all'emodialisi per la frequente associazione della patologia con le cardiopatie.

Parlare di efficacia dialitica può voler dire essenzialmente quantificare la rimozione dei soluti tossici. Queste tossine uremiche però sono molto diverse tra di loro non solo per composizione ma anche per il peso molecolare, per cui si va dall'urea che ha un P.M. di 60 dalton alla  $\beta$ 2microglobulina che lo ha di 11800 dalton; e mentre alcuni autori ritengono prioritaria la rimozione dei piccoli soluti, altri sostengono che sia più importante concentrarsi sulle cosiddette "medio-molecole". Per conciliare queste opposte posizioni potrebbe essere ragionevole prendere in considerazione sia la clearance dei soluti con basso P.M. (come l'urea) che quelli con medio P.M. (come la riboflavina o vitamina B<sub>2</sub> oppure, come è stato suggerito di recente, la  $\beta$ 2microglobulina).

Il problema è che non è conosciuto un singolo e specifico "agente tossico dell'uremia" che sia da ritenere responsabile del complesso quadro clinico, come argomentato ampiamente nel primo capitolo di questa tesi. Di conseguenza anche con un rigoroso controllo dei parametri di laboratorio, utilizzati per la valutazione dello stato uremico, si possono ottenere solo dei dati parziali circa l'effettivo controllo dell'uremia.

Da anni la ricerca sta cercando di vagliare tutti i fattori potenzialmente incriminati nell'eziologia dello stato uremico in modo da poter determinare "l'agente tossico". Attualmente l'attenzione è focalizzata sulle cosiddette medio-molecole, cioè sulle molecole proteiche con peso molecolare compreso tra 350 e 5000 dalton; molti ricercatori stanno cercando di provare sperimentalmente che esse abbiano un reale significato nella genesi della sindrome uremica. Poiché è difficile definire il concetto di "medio-molecola" si è adottata come molecola standard di riferimento la vitamina B<sub>12</sub> che ha un peso molecolare di 1355 dalton.

L'efficacia dell'emodialisi dipende, oltre che da caratteristiche strettamente legate all'apparecchiatura di dialisi, anche da fattori quali la durata delle singole sedute dialitiche e la frequenza con cui queste si svolgono durante la settimana. L'eliminazione delle molecole medio-grandi dipende essenzialmente dall'estensione della superficie della membrana di dialisi. Sapendo che tale eliminazione, mantenendo costante la superficie, può essere aumentata solo con un prolungamento del tempo di dialisi, è stata sviluppata la cosiddetta "square meter hour hypothesis", cioè l'ipotesi delle ore a m<sup>2</sup>. Secondo questa tesi l'agente tossico dell'uremia

può essere eliminato prolungando il tempo di dialisi e aumentando la superficie della membrana di dialisi.

Le possibilità per aumentare l'eliminazione delle medio-molecole sono rappresentate da:

- a. prolungamento del tempo di dialisi;
- b. aumento della superficie della membrana;
- c. uso di membrane di diverso materiale e spessore;
- d. adozione di tecniche di dialisi che utilizzino prevalentemente il trasporto convettivo, come l'emofiltrazione e l'emodiafiltrazione.

Lo stato di intossicazione cronica dei pazienti in emodialisi peggiora nell'intervallo tra le sedute dialitiche a causa dell'aumento della concentrazione di sostanze tossiche nell'organismo del paziente. Con l'inizio della dialisi questa concentrazione diminuisce perché il sangue, che funge da veicolo per tali sostanze, subisce il processo depurativo.

Modifiche avvengono anche durante una stessa seduta dialitica. Si verifica, infatti, che si riversi nel sangue del paziente un apporto supplementare di sostanze tossiche che provengono dall'ambiente intracellulare. Questa specie di "dialisi interna ritardata" contribuisce a spiegare il perché il sangue del paziente deve attraversare più volte il dializzatore; purtroppo essa non è esattamente misurabile, né esattamente descrivibile. La dialisi, perciò, si svolge in maniera visibile al di fuori dell'organismo e contemporaneamente in modo invisibile al suo interno. Questa dialisi interna si protrae oltre la seduta dialitica; per questo motivo la situazione ottimale sarebbe quella in cui la dialisi "interna" e quella "esterna" procedessero il più a lungo possibile parallelamente.

Allo stato di conoscenza attuale si può dire che la necessaria durata della dialisi (minimo 9-12 ore a settimana), un'adeguata frequenza delle sedute dialitiche (minimo tre volte a settimana) e il trattamento delle complicanze concomitanti dell'insufficienza renale cronica, insieme all'autodisciplina del paziente, conducono a risultati ottimi e duraturi.

Non vi è alcun dubbio sul fatto che molti pazienti possano essere ancora oggi, nonostante le conoscenze acquisite in merito, sottodializzati. Il trattamento dialitico è un trattamento a lungo termine e, in quanto tale, occorrono anni prima che i suoi effetti possano essere valutati.

Gli studi americani del National Cooperative Dialysis Study hanno permesso l'acquisizione di importanti conoscenze sull'argomento. Può essere dimostrato che la concentrazione serica dell'urea (BUN), un valore facilmente determinabile, può essere utilizzata come misura diretta per l'ottimizzazione individuale della terapia dialitica. Questo studio ha dimostrato chiaramente che una durata e/o frequenza ridotta della dialisi aveva come conseguenza una più elevata percentuale di complicanze mediche, soprattutto a carico dell'apparato cardiovascolare.

L'azotemia, secondo quanto dimostrato dal N.C.D.S., indica lo stato uremico e può essere utilizzato per l'elaborazione di formule in grado di stabilire matematicamente la frequenza e la durata della dialisi. Si è poi stabilito che l'urea, che ha un peso molecolare di 60 dalton, è un indice perfettamente adatto alla valutazione dell'efficacia del trattamento dialitico, poiché esiste una relazione tra l'entità della sua eliminazione con la dialisi e la morbilità del paziente dializzato.

La valutazione dell'efficacia dialitica non dovrebbe riferirsi solo al dializzatore, e dunque alla sola clearance, ma anche all'intero sistema dializzatore-paziente, per una valutazione più completa dell'intero trattamento.

Nel dare un giudizio sull'efficacia del processo depurativo devono essere prese in considerazione anche le complicanze legate a quest'ultimo.

## **2.7 COMPLICANZE LEGATE ALL'EMODIALISI**

Le complicanze connesse al trattamento di emodialisi possono essere così schematicamente riassunte, secondo un criterio eziologico:

▪ *Complicanze legate all'accesso vascolare:*

trombosi, infezione, aneurisma, emorragia;

▪ *Complicanze legate ad inconvenienti tecnici:*

ultrafiltrazione eccessiva, anticoagulazione scarsa o eccessiva, embolia gassosa;

▪ *Complicanze dovute alle trasfusioni di sangue e di emoderivati:*

reazioni trasfusionali, infezione da Cytomegalovirus, epatite B e C, emosiderosi;

▪ *Complicanze cardiologiche:*

ipotensione, ipertensione, aritmie, versamento pericardico, aterosclerosi accelerata;

▪ *Complicanze ematologiche:*

anemia, deficit di ferro;

▪ *Complicanze neuromuscolari:*

crampi muscolari, sindrome da squilibrio elettrolitico, demenza, cefalea, nausea;

▪ *Osteodistrofia:*

osteite fibrocistica da iperparatiroidismo, osteomalacia da deficit di vitamina D e intossicazione da alluminio.

Le complicanze legate all'accesso vascolare sono una delle limitazioni più rilevanti del trattamento di emodialisi cronica. Nella maggioranza dei pazienti si verifica infatti la necessità di confezionare nuove fistole artero-venose per l'impossibilità di utilizzare le precedenti dopo eventi quali infezioni e occlusioni trombotiche.

Per quel che riguarda l'osteodistrofia renale, essa può essere aggravata dall'intossicazione da alluminio provocata dall'acqua della soluzione di dialisi o dall'assunzione di idrossido di alluminio presente nei farmaci antiacidi e nei chelanti del fosforo. Il rischio di intossicazione da questo elemento coinvolge i pazienti che devono sottoporsi al trattamento di emodialisi con cadenza cronica. Lo stato di intossicazione da alluminio è anche responsabile della comparsa della demenza dialitica, una sindrome questa che si può presentare dopo parecchi anni di dialisi e caratterizzata da disturbi ingravescenti della parola fino a giungere a mutismo, demenza progressiva e mioclonie e convulsioni che si manifestano in modo incostante. L'avanzamento della sindrome viene interrotto con l'assunzione di desferioxamina, un farmaco che chela l'alluminio.

Nelle prime fasi del trattamento, invece, si può manifestare la sindrome da squilibrio dialitico caratterizzata da una sintomatologia variabile, dalla nausea alle convulsioni, a disturbi visivi e cefalea, e dovuta alle alterazioni dell'osmolarità extracellulare o alla deplezione di volume. I crampi muscolari che il paziente accusa molto di frequente sono dovuti probabilmente ai rapidi cambiamenti osmotici.

La deplezione di volume ematico e l'assunzione di farmaci antiipertensivi prima della dialisi possono causare una condizione di ipotensione arteriosa.



## ALLEGATI CAPITOLO 2

### Allegato 1. L'eparina

L'eparina (PM 15000) è un anticoagulante iniettabile ad azione rapida, che spesso viene usato per interferire con la formazione dei trombi. L'eparina agisce indirettamente legandosi all'antitrombina III e causando un rapido effetto anticoagulante (nel giro di minuti dall'iniezione endovenosa). L'antitrombina III è una  $\alpha$ -globulina che inibisce diversi fattori della coagulazione, come la trombina. Il legame dell'eparina con l'antitrombina III provoca una modificazione conformazionale che permette all'antitrombina di combinarsi rapidamente con la trombina e di inibirla.

La somministrazione cronica o intermittente di eparina può provocare la riduzione dell'attività dell'antitrombina III e l'aumento del rischio di trombosi. Per minimizzare questo rischio di solito si utilizza una terapia con basse dosi.

L'eparina ha il vantaggio di un inizio dell'azione immediato, che termina rapidamente dopo l'interruzione della terapia.

## **Capitolo 3. LE RICHIESTE NUTRIZIONALI DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO DI EMODIALISI**

### **3.1 INTRODUZIONE**

L'approccio dietetico nelle differenti fasi dell'IRC è da 35 anni uno dei più importanti e controversi argomenti di tutta la storia della nefrologia, cioè dal tempo in cui la pratica dialitica non era ancora facilmente disponibile e la dieta ipoproteica rappresentava l'unico mezzo per curare i sintomi dell'uremia. Negli anni successivi all'era della dialisi, la dieta ipoproteica ha mantenuto la sua posizione di fulcro centrale di tutta la terapia della patologia renale grazie alla sua capacità di rallentarne la progressione e di ridurne la sintomatologia: in base alle diverse condizioni del paziente l'intake proteico veniva modulato da 0.8 a 0.3 g/kg/die supplementati con amminoacidi essenziali e chetoanaloghi. La sua incontestata efficacia è stata messa in discussione nel momento in cui due importanti trial clinici, uno italiano<sup>158</sup> e l'altro americano<sup>159</sup>, pubblicati nei primi anni 90 hanno dimostrato che la restrizione proteica aveva un effetto limitato sulla progressione della malattia e, fatto ancora più allarmante, che lo sviluppo dello stato di malnutrizione di questi pazienti poteva essere un possibile risvolto svantaggioso della dieta ipoproteica. In passato, prima della nascita della terapia di dialisi, la situazione si presentava in maniera molto più critica; molti pazienti, infatti, venivano trattati con una dieta ipoproteica e una varietà di farmaci che potevano aggravare lo stato di anoressia già causato dall'uremia. Oggi invece, grazie alla migliore consapevolezza della malattia renale e delle sue implicazioni e alla maggiore cognizione della terapia dialitica, il *management* nutrizionale di questi pazienti si va delineando sempre più in maniera marcata.

Non vi è comunque dubbio che esista attualmente la necessità di stabilire e raggiungere un consenso e delle linee guida più precise e attendibili sulla gestione nutrizionale del paziente in dialisi, e che vi sia il bisogno di ripensare il problema in base alle nuove esigenze della popolazione di pazienti dializzati che cresce in età e che presenta sempre più spesso uno stato di co-patologie extra-uremiche.

---

<sup>158</sup> Locatelli, Alberti, Graziani, Bucciante, Redaelli and Giangrande, *Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency*, Northern Italian Cooperative Study Group, 1991

<sup>159</sup> Klahr, Levey, Beck et al., *The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease*, Modification of Diet in Renal Disease Study Group, 1994

La malnutrizione calorico-proteica è presente in una larga percentuale di pazienti con IRC ed è un problema serio strettamente connesso all'outcome dei pazienti in dialisi. Lo sviluppo di questo stato può essere la conseguenza di molteplici fattori inclusi l'alterazione del metabolismo energetico e proteico, le alterazioni ormonali, le infezioni, la presenza di patologie associate, oppure un ridotto introito di cibo da parte del paziente per uno stato di anoressia o per la presenza continua di disturbi quali nausea e vomito causati dalla tossicità uremica.

Il *management* nutrizionale di questi pazienti deve tener conto non solo di un probabile stato di malnutrizione più o meno manifesto, ma anche delle altre alterazioni metaboliche correlate con la patologia renale.

L'IRC è infatti associata anche ad altri disturbi strettamente legati alla nutrizione, quali l'alterazione del metabolismo del calcio e del fosforo, il dismetabolismo lipidico, che viene considerato un fattore di rischio per lo sviluppo dell'aterosclerosi e della malattia cardiaca, lo stato di deficienza delle vitamine idrosolubili, l'alterazione dell'equilibrio acido-base e infine, l'alterazione della concentrazione ematica e tissutale di molti elementi traccia.

Per quanto detto, quando si effettua la valutazione delle richieste nutrizionali del paziente in HD, si deve tenere bene in mente che molti di loro iniziano la dialisi con uno stato di malnutrizione o di depauperamento delle riserve corporee già presente.

Oltre all'IRC, esistono altre condizioni che possono debilitare severamente lo stato del paziente prima che la dialisi abbia inizio, come la presenza di diabete mellito, di artrite reumatoide, di malattia vascolare, di complicanze mediche come infezioni, pericardite, insufficienza cardiaca congestizia e di complicanze terapeutiche in particolare dovute alla terapia con corticosteroidi.

Alcuni pazienti mostrano un miglioramento dello stato nutrizionale nel momento in cui si sottopongono alla terapia dialitica, perché viene concessa loro una dieta meno restrittiva e perché i sintomi dell'uremia gradualmente si riducono. In altri pazienti dializzati lo stato di anoressia invece persiste e si verifica che molti degli indicatori di malnutrizione che erano presenti all'inizio della terapia rimangano anormali. In altri ancora la malnutrizione si aggrava, e questo sembra sia dovuto al fatto che la procedura di emodialisi aumenti le richieste proteiche del paziente e che possa indurre catabolismo.

Questi cambiamenti descritti, imposti dalle anomalie metaboliche dell'uremia, possono portare a serie conseguenze quali la malnutrizione, la suscettibilità all'infezione, l'aumento delle ospedalizzazioni e della mortalità, se non viene garantita al paziente dializzato una razionale gestione nutrizionale.

### **3.2 LA RICHIESTA ENERGETICA NEL PAZIENTE IN EMODIALISI**

La richiesta di energia dipende dal livello di attività fisica. Un apporto di 35-40 kcal/kg/die, normalmente raccomandato, non copre un esercizio fisico pesante. Non esiste evidenza che la richiesta energetica per i pazienti in HD di mantenimento sia diversa da quella per soggetti normali. Monteon et al.<sup>160</sup> hanno misurato il dispendio energetico a riposo, in condizioni di sforzo fisico e nella fase post-prandiale, nei soggetti normali, nei pazienti con IRC non in trattamento dialitico e nei pazienti in HD di mantenimento, non trovando nessuna differenza tra i tre gruppi. Con questi risultati si può perciò affermare che il paziente in trattamento di HD non ha un dispendio energetico differente dai soggetti normali.

Nelle recenti DOQI guidelines viene raccomandato un intake calorico di 35 kcal /kg di peso corporeo/die per i pazienti con età inferiore ai 60 anni, e di 30-35 kcal/kg di peso corporeo/die per i pazienti con 60 anni o più anziani.

L'intake energetico però, così come quello proteico, risulta nei pazienti in HD inferiore ai livelli raccomandati; il valore medio di intake è compreso tra valori di 26-29 kcal/kg/die, perciò molto meno delle 35 kcal/kg/die generalmente raccomandate. Ciò spiega perché un alta percentuale di pazienti in HD presenta i segni di una deplezione energetica.

### **3.3 LA RICHIESTA PROTEICA NEL PAZIENTE IN EMODIALISI**

Per poter mantenere uno stato nutrizionale soddisfacente, l'intake proteico deve essere sufficiente a coprire le richieste. Un ridotto intake proteico è specialmente dannoso quando le richieste aumentano, come nel caso dei pazienti in terapia di sostituzione renale. Nell'adulto

---

<sup>160</sup> Monteon et al., *Energy expenditure in patients with chronic renal failure*, Kidney Int., 1986

sano la richiesta minima di proteine è di 0.6 gr/kg/die che, dopo correzione del 25% per coprire il 97.5% della popolazione dei giovani adulti, raggiunge il valore di sicurezza di 0.75 gr/kg/die.

Risultati di studi recenti, che prendevano in considerazione il bilancio azotato dei pazienti in HD, hanno dimostrato che una quota di 0.75 gr/kg/die di proteine ad alto valore biologico non riesce a mantenere un bilancio azotato in equilibrio o leggermente positivo, perciò questa quota proteica non risulta adeguata. A conferma di ciò, sono stati riscontrati i segni di uno stato di malnutrizione in molti pazienti in HD apparentemente ben riabilitati che avevano un intake proteico di circa 1 gr/kg/die. In base ai risultati clinici e secondo quanto riportato nelle DOQI guidelines (Dialysis Outcome Quality Initiative) la richiesta proteica di questi pazienti è di 1.2 gr/kg di peso ideale/die prevalentemente ad alto valore biologico, associata ad un apporto calorico di 35 kcal/kg/die. L'intake proteico raccomandato per i pazienti in emodialisi è perciò considerevolmente maggiore comparato con quello stabilito per i soggetti normali.

Alcuni autori ritengono comunque che la quota proteica debba essere di minimo 1.2 gr/kg/die ma molto probabilmente più. Per contro però un eccessivo apporto proteico potrebbe essere particolarmente dannoso se la quota di dialisi è bassa, conducendo ad un accumulo di tossine uremiche, di ioni idrogeno, e di potassio e fosforo. L'acidosi metabolica, l'iperkaliemia e l'iperfosfatemia, se particolarmente pronunciate, possono isolatamente mettere a repentaglio la sopravvivenza del paziente. Un alto apporto proteico (e calorico) è invece particolarmente desiderabile nei pazienti che mostrano malnutrizione o hanno una ridotta massa corporea; anche in questo caso l'intake va calcolato in base al peso ideale piuttosto che sul peso attuale. Comunque esiste la convinzione che, se la quota di dialisi è adeguata, anche un intake proteico molto alto possa essere ben tollerato dal paziente.

Le indagini nutrizionali<sup>161</sup> e le evidenze cliniche indicano però che una larga percentuale di pazienti in trattamento di emodialisi di mantenimento apporta con la dieta una quota inferiore a 1 gr/kg/die di proteine, non soddisfacendo così la richiesta.

---

<sup>161</sup> Guarnirei et al., *Muscle biopsy studies in chronically uremic patients: evidence for malnutrition*, Kidney Int. Suppl., 1983; Jacob et al., *IGF-I, a marker of undernutrition in hemodialysis patients*, Am. J. Clin. Nutr., 1990; Marckmann, *Nutritional status and mortality of patients in regular dialysis therapy*, J. Intern. Med., 1989

### **3.3.1 Perché la richiesta proteica risulta aumentata?**

L'osservazione che i pazienti in HD sembrano avere una diminuita capacità di utilizzazione delle proteine ingerite e un'aumentata richiesta proteica rispetto agli individui normali, indica che diversi fattori metabolici, che non vengono pienamente corretti con la dialisi, sono in grado di aumentare il catabolismo proteico e destabilizzano l'utilizzazione delle proteine esogene.

I fattori che possono accrescere il catabolismo proteico nel paziente in HD sono i seguenti:

- fattori generali:
  - ✓ inattività fisica
  - ✓ insufficienza cardiaca
  - ✓ ridotto apporto energetico
  - ✓ alterazioni endocrine
  - ✓ terapia con corticosteroidi
  - ✓ infiammazione, infezione, sepsi
  - ✓ acidosi metabolica
  - ✓ alterazioni amminoacidiche;
  
- fattori legati alla procedura di HD:
  - ✓ perdita di amminoacidi
  - ✓ perdita di glucosio
  - ✓ infiammazione dovuta al contatto sangue-dializzatore (rilascio delle citochine, attivazione del complemento, riduzione dell'endotossina, riduzione di acetato).

### **3.3.2 La perdita di glucosio e amminoacidi durante la dialisi**

Durante un trattamento di emodialisi di 4 ore si verifica che vengono rimossi circa 28 g di glucosio se viene utilizzato un bagno di dialisi senza glucosio, e che invece vengono guadagnati dal paziente circa 23 g di glucosio se quest'ultimo è presente nel dialisato (11 mmol/litro). Nel primo caso, per evitare un'ipoglicemia sintomatica, è opportuno che il glucosio rimosso dal fluido extracellulare per mezzo della dialisi venga compensato con

l'ingestione di carboidrati tramite la dieta, per evitare che l'organismo intervenga nel ripristinare l'omeostasi glicemica utilizzando il glicogeno epatico o attraverso la neoglucogenesi impiegando come substrato gli amminoacidi glucogenetici. Quest'ultima può causare un aumento del catabolismo proteico e di conseguenza un incremento della sintesi di urea. E' stato osservato che i livelli di piruvato serico diminuiscono durante la dialisi senza glucosio, ma rimangono invariati durante la dialisi con glucosio; ciò sta ad indicare che la neoglucogenesi può essere stimolata dalla dialisi senza glucosio. D'altra parte, valutando la quota apparente di urea, sembra che quest'ultima assuma valori simili e perciò non mostra differenze sia che il glucosio sia presente o meno nel bagno di dialisi.

La perdita media, invece, di amminoacidi liberi nel fluido di dialisi durante una seduta emodialitica è di 5-8 g, di cui circa un terzo rappresentato da amminoacidi essenziali. Inoltre, ad ogni trattamento vengono perduti dai 4 ai 5 g di dipeptidi, per una totale perdita di amminoacidi compresa tra valori di 10-13 g per dialisi.

La presenza di glucosio nel bagno di dialisi riduce la perdita degli amminoacidi liberi nei pazienti a digiuno, ma non ha lo stesso effetto in tutti gli altri pazienti. Ovviamente le perdite di amminoacidi, dovute alla procedura di dialisi, rappresentano una quantità esigua rispetto alla quota proteica complessiva richiesta dei soggetti in emodialisi di mantenimento. Comunque, non è da escludere che anche questa piccola deplezione di glucosio e amminoacidi durante la dialisi possa influenzare la sintesi proteica e la proteolisi in modo indiretto tramite la riduzione della secrezione di insulina o l'attivazione di altri meccanismi endocrini.

### **3.3.3 La correzione dell'acidosi**

L'acidosi stimola il catabolismo proteico aumentando l'ossidazione degli amminoacidi a catena ramificata (valina, isoleucina e leucina) e favorendo la trascrizione dei geni per gli enzimi proteolitici nel muscolo.

Nei pazienti in trattamento di HD è stato osservato che i bassi valori di bicarbonato plasmatico nel periodo pre-dialisi sono associati a bassi livelli intracellulari di valina nel muscolo. Questa analisi indica che un equilibrio acido-base instabile e perciò un'acidosi intermittente con momenti di massimo calo dei bicarbonati plasmatici prima di ciascuna dialisi, potrebbe

stimolare il catabolismo degli amminoacidi a catena ramificata e in particolare della valina. La deplezione di valina, favorita da questo meccanismo, può essere considerata un fattore limitante dell'utilizzazione delle proteine. La relazione tra bicarbonato standard e lo stato nutrizionale del paziente dializzato è generalmente scarsa, e nessuno studio ha ancora dimostrato chiaramente gli effetti positivi della correzione dell'acidosi sullo stato nutrizionale. Tuttavia, in base alle opinioni e all'esperienza clinica, il livello standard di bicarbonato dovrebbe essere per lo meno di 22 mmol/l.

Uno studio<sup>162</sup> effettuato su 12 pazienti in emodialisi cronica ha mostrato che la correzione dell'acidosi metabolica con un aumento del livello serico di bicarbonato da 19.3 a 24.4 mmol/l, comporta un aumento medio di 0.5 g/dl del valore plasmatico dell'albumina. L'acidosi metabolica, perciò, sarebbe responsabile anche della riduzione della sintesi dell'albumina<sup>163</sup>.

Per questo motivo la completa correzione dell'acidosi metabolica nei pazienti sottoposti ad emodialisi è sicuramente un obiettivo importante da perseguire per poter contare su/favorire una terapia dietetica di successo.

### **3.3.4 La correzione delle anomalie amminoacidiche**

I pazienti con IRC mostrano diverse anomalie nel metabolismo degli amminoacidi, come è stato descritto nel primo capitolo di questa tesi, dovute all'inadeguatezza nutrizionale, a disturbi endocrini, alla tossicità uremica, alla perdita di tessuto renale metabolicamente attivo e alla ridotta escrezione renale.

Il profilo amminoacidico di questi pazienti effettuato sul plasma risulta anormale, con una bassa concentrazione di molti amminoacidi essenziali, inclusi quelli a catena ramificata (valina, isoleucina, e leucina) e un'alta concentrazione di alcuni non essenziali. Questo profilo delineato è per molti aspetti simile a quello che si ritrova nel soggetto con uno stato di malnutrizione proteica.

---

<sup>162</sup> Movilli, Zani, Carli, Sangalli, Pola, Camerini, Cancarini, Scolari, Feller and Maiorca, *Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decreases kinetically evaluated protein intake in hemodialysis patients: a prospective study*, Nephrol. Dial. Transplant, 1998

<sup>163</sup> Ballmer, McNurlan, Hulter, Anderson, Garlick and Kropf, *Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans*, J. Clin. Invest., 1995

*Profilo amminoacidico dei pazienti con IRC prima del trattamento dialitico*

Alterazioni degli amminoacidi	Probabili cause
↓ tirosina ↓ rapporto tirosina/fenilalanina	Inibizione della fenilalanina idrossilasi che converte la fenilalanina in tirosina. Riduzione della massa renale dove avviene gran parte della conversione. L'iperinsulinemia potrebbe diminuire i livelli plasmatici degli amminoacidi non essenziali.
↓ serina ↑ glicina	Il rene in condizione di normalità rappresenta la maggiore fonte endogena di serina. Riduzione della conversione renale della glicina in serina.
↓ valina, treonina, istidina, lisina	

Gli EAA sono: fenilalanina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptofano, valina ed istidina.

Nei pazienti trattati con emodialisi di mantenimento non tutte queste anomalie vengono corrette e ripristinate alla normalità; una bassa concentrazione di amminoacidi essenziali viene infatti generalmente ritrovata anche nel paziente dializzato, suggerendo che l'inadeguatezza nutrizionale persiste nonostante il controllo dell'uremia con la dialisi.

Da considerare è il fatto che la deplezione di valina intracellulare avviene anche in pazienti in HD apparentemente ben nutriti. È stato visto che in questi pazienti esiste una significativa correlazione tra la concentrazione plasmatica di bicarbonato nel periodo pre-dialisi e la concentrazione intracellulare di valina, suggerendo perciò che l'acidosi è uno dei più importanti fattori che altera il metabolismo degli amminoacidi a catena ramificata stimolandone la decarbossilazione e abbassandone le concentrazioni intracellulari.

Le basse concentrazioni plasmatica e intracellulare di tirosina e il ridotto rapporto tirosina/fenilalanina persiste nei pazienti anche dopo l'inizio del trattamento di emodialisi, e la deplezione di serina diviene più severa che nei pazienti non dializzati, con bassi livelli

dell'amminoacido sia nel plasma che nel muscolo. Una spiegazione potrebbe essere che i pazienti in HD hanno meno tessuto renale metabolicamente attivo rispetto a quelli uremici non dializzati. E' possibile, inoltre, che nei pazienti in HD di mantenimento quando l'introito proteico risulta limitato o c'è un aumento dello stress catabolico, le deplezioni di valina, tirosina e serina possano limitare la sintesi proteica.

### **3.3.5 La deplezione della carnitina**

La L-carnitina (L-3-idrossi-4-N-trimetilaminobutirrato) è un aminoacido che trasferisce gli LCT, acidi grassi a lunga catena, dal citoplasma alla membrana interna dei mitocondri. Il muscolo miocardico e scheletrico mostrano la più alta concentrazione di questo composto chimico. Una deficienza di L-carnitina può portare ad una ridotta ossidazione degli LCT, ad un'inefficiente produzione di energia e ad uno sconvolgimento dei metabolismi intermedi.

Le cause della deplezione della L-carnitina durante il trattamento di emodialisi di mantenimento possono essere ricercate in un ridotto intake di proteine animali, in particolare carne e formaggi, e nelle perdite nel bagno di dialisi, probabilmente in associazione ad una procedura ad alto flusso.

La procedura di emodialisi rimuove infatti la L-carnitina dal liquido extracellulare e causa una rapida caduta della sua concentrazione plasmatica. Non esistono però dati in letteratura in dimostrazione del fatto che tutti i pazienti in trattamento di HD sviluppino una deplezione della carnitina. Sono stati infatti rilevati valori sia bassi che normali delle concentrazioni di carnitina e dei suoi esteri nel plasma e nel muscolo. In un recente studio<sup>164</sup> è stato concluso che solo una piccola parte dei pazienti in HD mostra una deficienza severa di questo aminoacido; sono stati inoltre riferiti diversi effetti clinici positivi dalla somministrazione di L-carnitina ai pazienti dializzati, quali un aumentato senso di benessere, una maggiore forza muscolare, uno stato nutrizionale migliore ed una ridotta incidenza di aritmia cardiaca ed angina. Ciò indica che la deplezione della carnitina potrebbe essere considerato un fattore patogenetico della debolezza della muscolatura scheletrica e della malattia cardiaca. Purtroppo i risultati di studi prospettici randomizzati a doppio cieco sulla

---

<sup>164</sup> Wanner and Horl, *Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency*, Nephron, 1988

somministrazione di L-carnitina nei pazienti in HD risultano incerti: alcuni ricercatori infatti ne affermano gli effetti positivi, come l'aumentato senso di benessere, di forza muscolare e di capacità lavorativa<sup>165</sup>; mentre altri non hanno riscontrato nessuna differenza tra le risposte all'L-carnitina e al placebo<sup>166</sup>. Sembra comunque certo che la somministrazione dell'amminoacido abbia un effetto positivo nel controllo dell'anemia e nel limitare l'uso dell'EPO. Incerte invece sono le informazioni a disposizione sugli effetti della somministrazione di L-carnitina sui valori plasmatici di lipidi e lipoproteine, e non permettono perciò la formulazione di un modello certo.

Per ripristinare i livelli plasmatici di carnitina nei pazienti in HD è sufficiente la somministrazione di una bassa dose di L-carnitina (1-5 mg/kg di peso corporeo); dosi maggiori non sono in grado di potenziare ulteriormente la diminuzione dei lipidi ma anzi causano un aumento della trigliceridemia nei pazienti trattati con acetato durante la dialisi.

### **3.3.6 La procedura di emodialisi come stimolo al catabolismo proteico**

Alcune evidenze testimoniano che l'HD come procedura per se induce al catabolismo proteico. E' stato osservato su 5 pazienti in trattamento di HD, sottoposti ad un basso o alto intake proteico, che il bilancio azotato risultava negativo durante i giorni della dialisi e meno negativo nel periodo interdialitico, e la quota apparente di urea era del 30% più alta durante la procedura di dialisi rispetto al periodo tra una dialisi e l'altra<sup>167</sup>. Tutto ciò porta a pensare che la procedura di HD sia un forte stimolo al catabolismo proteico. L'aumento della quota apparente di urea o la negativizzazione del bilancio azotato possono essere dovute ad una ridotta sintesi proteica, o ad un aumentato catabolismo proteico, o alla combinazione di entrambe le condizioni.

Analisi compiute sul tessuto muscolare, prelevato con biopsia muscolare percutanea, prima e dopo la seduta di HD con acetato, hanno rivelato un cambiamento nelle dimensioni e nella distribuzione dei ribosomi. Si verifica infatti una diminuzione relativa dei poliribosomi,

---

<sup>165</sup> Ahmad et al., *Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. Clinical and biochemical effects*, *Kidney Int.*, 1990

<sup>166</sup> Fagher and Cederblade, *L-carnitine and hemodialysis: double blind study on muscle function and metabolism and peripheral nerve function I*, *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 1985

<sup>167</sup> Farrel and Hone, *Dialysis-induced catabolism*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1980; Ward et al., *Protein catabolism during hemodialysis*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1979

provocando una riduzione della capacità di sintesi delle proteine<sup>168</sup>. Risultati di un'altro studio<sup>169</sup> hanno portato alla stessa conclusione, e cioè che il processo emodialitico è un evento catabolico per il paziente, caratterizzato non dall'aumento della degradazione delle proteine ma dalla riduzione della sintesi proteica. Il meccanismo per il quale l'HD stimoli la riduzione della sintesi proteica è tuttora sconosciuto.

Esiste comunque l'evidenza che il contatto tra la membrana di dialisi col sangue favorisca la proteolisi. Infatti la procedura di emodialisi può causare una reazione infiammatoria, la cui intensità dipende dal materiale di cui è costituita la membrana (biocompatibilità).

### 3.4 L'EFFETTO DELL'EMODIALISI SUL METABOLISMO LIPIDICO

Per ciò che riguarda i lipidi plasmatici e le lipoproteine, le anomalie che si manifestano nell'uremia sono diverse, come l'aumento dei trigliceridi soprattutto nelle VLDL, alti valori di colesterolo VLDL e IDL, ridotti valori di colesterolo HDL, aumentato rapporto colesterolo LDL/colesterolo HDL, un alterato catabolismo delle lipoproteine, una varietà di anomalie per le apolipoproteine e un aumento delle lipoproteine(a).

#### *Assetto lipidico del paziente con IRC*

↑ TAG	↑ VLDL	↑ IDL	↑ lipoproteine (a)	↓ col LDL/HDL
-------	--------	-------	--------------------	---------------

↓↓ ridotte	Apo-AI Apo-AII Apo-E
↑ lievemente aumentate	Apo-B100 Apo-CII Apo-CI
↓	rapporto Apo-CII / Apo-CIII

<sup>168</sup> Lofberg et al., *Ribosome and free amino acid content in muscle during hemodialysis*, Kidney Int., 1991

<sup>169</sup> Lim et al., *The effect of hemodialysis on protein metabolism*, J. Am. Soc. Nephrol., 1990

ridotto	
↑↑ aumentata	Apo-CIII

*Assetto lipidico del paziente in trattamento emodialitico paragonato al periodo predialitico*

↓ TAG	↓ colesterolemia
-------	------------------

↑↑ aumentate	Apo-AI Apo-AII Apo-E
↓↓ ridotta	Apo-B100

Il miglior controllo dell'uremia attraverso la dialisi non corregge del tutto queste anomalie. L'emodialisi ha un minimo effetto sul dismetabolismo uremico; è stato osservato che in un trattamento dialitico a lungo termine si verifica una diminuzione sia della trigliceridemia che della colesterolemia, ma è probabile che queste variazioni siano dovute più ad un sopraggiunto stato di malnutrizione che alla procedura emodialitica per se. E' però anche vero che i pazienti in HD con qualche funzione renale residua hanno valori di trigliceridemia più bassi rispetto ai pazienti senza funzione renale, indicando che il tessuto renale residuo metabolicamente attivo è comunque importante per il catabolismo delle lipoproteine.

Uno studio longitudinale<sup>170</sup> ha dimostrato che i lipidi plasmatici, le apolipoproteine e il rischio di aterosclerosi per i pazienti in trattamento di emodialisi rimane invariato col passare del tempo. E' stata invece osservata una riduzione nel tempo del colesterolo totale probabilmente come conseguenza di una nutrizione inadeguata. E' stato uno studio condotto su

---

<sup>170</sup> Burrell et al., *Longitudinal survey of apolipoproteins and atherogenic risk in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients*, ASAIO Trans., 1990

più di 13000 pazienti in HD<sup>171</sup> a registrare un'associazione tra bassi valori di colesterolo totale e aumento della mortalità, presumibilmente perché l'ipocolesterolemia riflette uno stato di generale malnutrizione, che è un fattore di rischio per aumentata morbilità e mortalità.

L'influenza a lungo termine dell'eparinizzazione ripetuta durante l'emodialisi sull'attività lipolitica non è stata ancora chiarita. E' stato riportato che i livelli di trigliceridemia aumentano leggermente durante il primo anno di trattamento emodialitico nei pazienti trattati con eparina convenzionale, in contrasto con la costanza della trigliceridemia osservata in quelli trattati con eparina a basso peso molecolare<sup>172</sup>. Lo stesso studio è giunto a dichiarare che l'uso dell'eparina a basso peso molecolare, data ripetutamente come anticoagulante durante l'HD, riduce la trigliceridemia e la colesterolemia, e modifica positivamente le anomalie delle apolipoproteine. In ogni caso è discutibile se quanto detto possa avere una qualche importanza clinica.

L'acetato, utilizzato nella pratica dialitica come sostanza tampone che viene immessa nel bagno di dialisi, fornisce un carico intermittente considerevole, ma ciò non sembra avere un ruolo significativo nel cambiamento dell'assetto lipidico dei pazienti. Il ruolo di altri fattori potenzialmente importanti come la resistenza insulinica, l'iperparatiroidismo e la deplezione della carnitina rimane ancora incerto.

I pazienti uremici in terapia sostitutiva mostrano un alta prevalenza di malattia cardiovascolare per aterosclerosi. Un tempo si pensava che l'HD per se potesse accelerare il processo aterosclerotico, ma questa ipotesi è stata poi abbandonata. Le anomalie lipidiche dei pazienti dializzati, e quindi gli alti valori plasmatici di trigliceridi e lipoproteine(a), e i bassi livelli di colesterolo HDL, sono riconosciuti fattori di rischio per l'aterosclerosi. Ma non è stato dimostrato che i cambiamenti nell'assetto lipidico osservati anche nei pazienti in HD possano essere considerati indici significativi nella previsione della malattia cardiovascolare e nello sviluppo dell'aterosclerosi. Al contrario, alcuni difetti nella coagulazione del sangue presenti nell'uremia potrebbero contrastare e neutralizzare l'effetto aterogeno della dislipoproteinemia.

---

<sup>171</sup> Lowrie and Lew, *Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities*, Am. J. Kidney Dis., 1990

<sup>172</sup> Deuber and Shulz, *Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular weight heparin*, Kidney Int., 1991; Schneider and Schmitt, *Low molecular weight heparin: how does it modify lipid metabolism in chronic hemodialysis patients?*, Klin. Wochenschr., 1991

In ogni caso il rischio di aterosclerosi è stato chiarito grazie all'identificazione di più precisi e stabiliti fattori di rischio, come l'ipertensione e il fumo di sigaretta. Studi effettuati hanno documentato l'efficacia di una dieta isocalorica, con basso contenuto in colesterolo e acidi grassi saturi sia nei pazienti con IRC che in quelli in trattamento di HD. Tipicamente i livelli dei trigliceridi, delle LDL e del colesterolo LDL diminuiscono, mentre le HDL e il rapporto colesterolo HDL/colesterolo totale aumenta. Il costo di queste diete, la loro accettabilità e i loro benefici a lungo termine restano da essere definiti. In aggiunta a ciò che è stato appena detto, è stato rilevato che anche nei pazienti uremici in trattamento emodialitico una dieta ricca in acidi grassi polinsaturi  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 crea un effetto modulatore nei lipidi plasmatici, favorendo una diminuzione dei trigliceridi VLDL e un aumento del colesterolo HDL; questo tipo di dieta potrebbe quindi avere un valore nel miglioramento dell'assetto lipidico.

### **3.5 LA GESTIONE DELLA FOSFATEMIA E LE CONDIZIONI DI EMODIALISI**

L'IRC è associata ad un ampio range di alterazioni che riguardano l'omeostasi di calcio e fosforo e il metabolismo della vitamina D. Queste anomalie compaiono in tempi differenti durante l'evoluzione dell'IRC, divengono più gravi con il progredire dell'insufficienza renale e vengono modulate dalla terapia dialitica e nutrizionale.

Con l'aggravarsi dell'insufficienza renale pochissimi nefroni sono disponibili per l'escrezione del fosforo alimentare. Così, se i meccanismi adattativi non riescono a prevenirlo, si arriva ad una condizione di iperfosfatemia dovuta alla ritenzione dell'elemento. Il più importante adattamento che si sviluppa durante l'evoluzione dell'IRC, e che riveste un ruolo critico nel mantenimento dell'omeostasi del fosforo, è l'iperparatiroidismo secondario. La sua patogenesi è complessa e diversi fattori, inclusi la ritenzione dei fosfati, la resistenza dello scheletro all'azione calcemica del PTH e l'alterato metabolismo della vitamina D, contribuiscono al suo sviluppo.

Nei pazienti uremici l'intake alimentare e la frazione assorbita del fosforo ingerito hanno un importante effetto sul suo livello plasmatico. Questi pazienti hanno solo un modesto indebolimento dell'assorbimento intestinale del P e i loro reni sono incapaci di gestirne il

carico quando il GFR scende sotto i 30 ml/min. E' appunto per evitare un innalzamento marcato della fosfatemia che in tali pazienti l'intake dell'elemento deve essere gestito e controllato razionalmente.

L'iperfosfatemia si riscontra frequentemente nei pazienti in trattamento di emodialisi. Due grandi studi<sup>173</sup> portati a termine all'inizio degli anni 90 sono giunti a determinare che la concentrazione plasmatica media di questi pazienti era di 6.25 mg/dl. Considerato il range di normalità (2.6 - 4.5 mg/dl) ci si può ben rendere conto di quanto sia significativo questo aumento della concentrazione. Inoltre è stata dimostrata l'associazione della condizione cronica di iperfosfatemia con un aumento del rischio di mortalità. Alcuni autori<sup>174</sup> ritengono che l'aumento della mortalità sia dovuto alla possibilità che l'iperfosfatemia cronica agisca da fattore potenzialmente aggravante per la patologia cardiovascolare. La normalizzazione dei livelli plasmatici dei fosfati è perciò un importante obiettivo da perseguire nella terapia dell'IRC.

Il controllo del bilancio del fosforo dipende principalmente da quattro fattori:

- a. intake di P con la dieta,
- b. legame del P con i chelanti a livello intestinale,
- c. mobilizzazione dall'osso,
- d. allontanamento del P tramite dialisi.

L'assorbimento del fosforo dagli alimenti è superiore rispetto alla sua eliminazione e ciò conduce ad un costante bilancio positivo e perciò ad un carico cronico dell'elemento per la maggior parte dei pazienti in emodialisi. Va ricordato che in uno studio<sup>175</sup> effettuato nel 1986 è stato dimostrato che i pazienti in trattamento dialitico sono in grado di assorbire una quantità di fosforo dalla dieta pari al 60%, che paragonato al 70% dei soggetti in salute, risulta di poco inferiore alla norma.

Questa alterazione dell'omeostasi può essere migliorata riducendo l'assorbimento del fosforo o aumentando la quota di rimozione tramite l'emodialisi. Una riduzione del suo

---

<sup>173</sup> Case Mix Adequacy Study (CMAS), 1990 & the Dialysis Morbidity and Mortality Study (DMMS), 1993

<sup>174</sup> Amann, Gross, London and Ritz, *Hyperphosphatemia: a silent killer of patients with renal failure?*, Nephrol. Dial. Transplant, 1999; Marchais, Metivier, Guerin and London, *Association of hyperphosphatemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease*, Nephrol. Dial. Transplant, 1999

<sup>175</sup> Ramirez, Emmett, White et al., *The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients*, Kidney Int., 1986

assorbimento può essere raggiunta limitando l'intake di fosforo con la dieta o tramite la somministrazione di chelanti. Purtroppo queste misure d'intervento implicano difficoltà reali e pratiche, ad esempio causano la perdita della compliance da parte del paziente. E' per questo ragione che nel tempo è stata ampiamente esaminata la massima quota di rimozione che si poteva ottenere tramite la dialisi e sono stati ricercati nuovi chelanti del fosforo che implicassero minori sconvenienze cliniche (come ad esempio è stata la sostituzione dei chelanti a base di alluminio con quelli a base di calcio), trascurando in parte il fattore più strettamente nutrizionale. All'intervento nutrizionale infatti sono associati degli inconvenienti significativi, quali la ridotta compliance alla dieta da parte del paziente per gli inevitabili cambiamenti delle abitudini alimentari e il difficile compromesso dietetico da raggiungere tra alto intake proteico e ridotto intake fosforico.

Pohlmeier e Vienken<sup>176</sup> hanno elaborato alcune possibilità per poter ridurre la fosfatemia nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio, che possono essere così riassunte:

<i>Azione</i>	<i>Limiti</i>
Riduzione del contenuto di fosforo del cibo ingerito	I cibi con il contenuto necessario di proteine contengono anche fosforo
Utilizzo dei chelanti del fosforo per limitarne l'assorbimento intestinale	Intossicazione da alluminio (sali d'alluminio) Ipercalcemia (sali di calcio) Problemi gastrointestinali
Aumento della clearance per il fosfato tramite la dialisi	La rimozione del fosfato è limitata dopo la fase iniziale di circa 1 ora per il limitato trasporto dallo spazio intra- a quello extracellulare
Prolungamento del tempo del trattamento dialitico	Problemi organizzativi e/o preferenza da parte del paziente di sottoporsi a trattamenti brevi
Incremento della frequenza del trattamento dialitico	Aumento del costo del trattamento

<sup>176</sup> Pohlmeier and Vienken, *Phosphate removal and hemodialysis conditions*, Kidney Int. Suppl., 2001

L'approccio terapeutico che viene suggerito si indirizza perciò su due linee: la riduzione dell'assorbimento di  $\text{PO}_4$  o l'incremento della rimozione di  $\text{PO}_4$  per mezzo della dialisi.

### **3.5.1 Il ruolo della dieta: è possibile controllare l'iperfosfatemia senza indurre malnutrizione proteica?**

Idealmente, la quota di P assorbita dalla dieta dovrebbe eguagliare quella rimossa durante la dialisi in modo da avere un bilancio neutro. Tutto ciò dovrebbe inoltre avvenire in un contesto di adeguato intake proteico. Nella realtà, la maggior parte dei pazienti dializzati ha un intake di P che eccede di molto la quota rimossa.

Il trattamento con i chelanti del fosforo è praticamente universale in questi pazienti, e la riduzione dell'intake dell'elemento viene considerata solo come una misura aggiuntiva nella prevenzione dello stato di ritenzione. E' comunque vero che un'eccessiva riduzione del contenuto fosforico con la dieta deve fare i conti con un'inadeguata nutrizione proteica, dal momento che l'intake di P è strettamente correlato con l'intake proteico.

La significativa relazione lineare tra l'intake di P con la dieta e l'intake proteico può essere messa ben in luce grazie a questo grafico.

Nel 1998 è stato eseguito uno studio<sup>177</sup> allo scopo di valutare la relazione tra il fosforo e l'intake proteico nei pazienti in emodialisi sottoposti ad una dieta a ristretto contenuto proteico; da questa relazione è stata ricavato il valore di riduzione massima dell'intake di fosforo non associato con un'indesiderabile restrizione proteica. Per questo studio sono stati valutati 60 pazienti con uremia cronica stabile sottoposti ad emodialisi per un periodo di  $80 \pm 42$  mesi con schema standard (4 ore a seduta per tre volte a settimana), con un'età media di  $55 \pm 15$  anni, di cui il 25% rappresentato da diabetici. Requisito necessario richiesto a tutti i pazienti era una condizione clinica stabile e libera da recenti complicanze mediche. La dieta era concessa

---

<sup>177</sup> Rufino, de Bonis, Martin, Rebollo, Miquel, Cobo, Hernandez, Torres and Lorenzo, *Is it possibile to control hyperphosphatemia with diet, without inducine protein malnutrition?*, Nephrol. Dial. Transplant, 1998

relativamente libera, con restrizioni per quanto riguarda potassio, sodio e liquidi in base ai bisogni del paziente. Molti di essi ricevevano chelanti del fosforo per evitare l'iperfosfatemia.

I risultati ottenuti possono essere riassunti come di seguito.

*Ingestione media giornaliera di calorie, proteine, calcio e fosforo*

Calorie ( kcal/kg/die)	26 ± 9
% Proteine	16 ± 4
% Carboidrati	48 ± 9
% Lipidi	38 ± 8
Proteine (g/die)	64 ± 19 (1 ± 0.4 g/kg/die)
Calcio (mg/die)	738 ± 293
Fosforo (mg/die)	982 ± 336 ( 15.7 ± 6 mg/kg/die)

Leggendo i dati si nota che:

- l'intake proteico medio giornaliero si avvicina alla quota raccomandata, circa 1 g/kg/die contro gli 1.2 g/kg di peso ideale/die;
- l'intake calorico risulta inferiore di circa il 25% rispetto alla quota raccomandata;
- l'intake di calcio è ugualmente al di sotto del valore raccomandato per pazienti uremici (> 1 g/die);
- l'intake del fosforo risulta l'unico valore relativamente alto rispetto alla capacità di rimozione del dializzatore.

Un'ulteriore analisi svolta dallo stesso gruppo di ricerca ha riportato altri significativi risultati, che indicano chiaramente il contenuto obbligato in P nelle diete a differente intake

proteico considerando l'assorbimento effettivo<sup>178</sup> che avviene nei pazienti a cui vengono somministrati i chelanti del fosforo.

*Dietary P content (mean ± SD), at different levels of protein intake, in 60 stable chronic haemodialysis patients*

Protein intake (g/kg/die)	Diet phosphorus content (mg/day)	Range	Estimated quantity of P absorbed in patients on P binder therapy (30–40%)
> 1.2	1353 ± 272	873–1784	406–541
1–1.2	1052 ± 219	778–1444	315–421
0.8–1	936 ± 217	480–1352	281–374
0.6–0.8	831 ± 142	574–1056	249–332
< 0.6	599 ± 105	475–760	180–240

Questo studio ha rilevato dei dati che possono essere considerati di riferimento per la popolazione dei Paesi industrializzati. In maniera più specifica, è stato visto che in una dieta in grado di assicurare un'intake proteico ottimale di 1-1.2 g/kg/die, l'intake obbligato di P è di 778-1444 mg/die. Considerando che la quota media di fosforo rimossa con l'emodialisi è di 250-300 mg/die e che, se vengono utilizzati i chelanti del fosforo, la quota effettiva

<sup>178</sup> Coburn, Hartenbower, Brickman, Massry and Kopple, *Intestinal absorption of calcium, magnesium and phosphorus in chronic renal insufficiency*, 1977; Sheik, Maguire, Emmet, Santa Ana, Nicar and Schiller, *Reduction of phosphorus diet absorption by phosphate binders. A theoretical, in vitro and in vivo study*, J. Clin. Invest., 1989

d'assorbimento dell'elemento dalla dieta può scendere fino al 40%, è stato stimato che un'intake di 750 mg è il valore critico border-line al di sopra del quale il bilancio del P risulta positivo.

Il problema è che a questo valore corrisponde una dieta con un apporto proteico di 40-50 g/die. Si capisce bene allora che un bilancio del P neutro è difficile da raggiungere quando l'intake proteico è superiore ai 50 g/die, che equivale a valori  $> 0.8$  g/kg/die per un paziente di 60 kg di peso.

La conclusione a cui questo studio ci porta è che nella maggioranza dei pazienti la normale quota di rimozione del P con un trattamento standard di emodialisi non può bilanciare la quota assorbita da una dieta con un adeguato intake proteico, nonostante l'impiego della terapia con chelanti. D'altra parte non dovrebbe essere mai proposto come provvedimento per prevenire l'iperfosfatemia un'ingestione subottimale di proteine ad alto valore biologico, dato che essa può compromettere seriamente lo stato nutrizionale del paziente.

Questa conclusione però non ha lo scopo di svalutare la figura del dietista nell'elaborazione ed attuazione del management nutrizionale del paziente uremico in trattamento di emodialisi, e allo stesso modo non deve essere interpretata a sfavore della terapia dietetica giudicandola inefficace. Al contrario, il counselling dietetico che il dietista svolge in maniera individuale può migliorare grandemente il controllo del fosforo. La dieta rimane perciò un importante pilastro del controllo del fosforo al fianco degli altri interventi terapeutici.

### **3.5.2 La rimozione del fosfato per mezzo della dialisi**

Il fosfato è considerato una delle più pericolose tossine uremiche. Esso non è distribuito in maniera uniforme nei diversi compartimenti corporei e la maggior parte della quota rimossa durante l'emodialisi proviene dal citoplasma cellulare.

#### *Distribuzione del fosfato nel corpo umano*

	Fosfato (mmol)	Totale ( % )
Ossa	19000	85
Tessuti molli	3200	14

Denti	100	0.5
Fluidi interstiziali	10	0.05
Eritrociti	6.5	0.03
Plasma	3.5	0.02

Perché l'elemento possa essere eliminato nel bagno di dialisi è necessario che avvenga il suo trasferimento dallo spazio intracellulare al plasma. Per cui l'intera cinetica del trasporto che avviene durante una seduta dialitica comprende sia il trasferimento del fosfato tra i compartimenti corporei che quello attraverso la membrana di dialisi.

La rimozione delle tossine uremiche, compreso il P, e perciò l'efficacia del trattamento emodialitico, dipendono sia dalle condizioni della dialisi (tempo e frequenza del trattamento, tipo di dializzatore) che dalle caratteristiche del paziente (volume di distribuzione, dieta, età, presenza di altre patologie). La clearance del  $PO_4$  ottenuta per mezzo del dializzatore è efficace solo nella fase iniziale del trattamento perché in seguito il passaggio del fosfato dall'ambiente intracellulare a quello plasmatico risulta limitato. Un modesto miglioramento del passaggio è stato ottenuto tramite la correzione dell'acidosi, ma esiste la convinzione che un significativo progresso possa essere raggiunto aumentando la frequenza del trattamento dialitico.

Uno studio condotto da Mucsi e Hercz<sup>179</sup> rivolto a valutare un tipico bilancio del P nei pazienti in emodialisi, ha stimato che l'intake giornaliero dell'elemento tramite la dieta è compreso tra valori di 18 e 36 mmol; assumendo valori tra 40 e 80% come effettivo assorbimento intestinale, il reale intake sarebbe di 10-30 mmol/die o anche 100-210 mmol/settimana. Per un paziente senza funzione renale residua il  $PO_4$  rimosso durante la seduta dialitica è compreso tra i 20 e i 40 mmol e perciò tra i 60 e i 120 mmol/settimana. Si può allora ben comprendere perché per i pazienti in emodialisi sia uno standard avere un bilancio del fosforo positivo.

Il fosfato si trova prevalentemente nel compartimento intracellulare e solamente una piccola percentuale è distribuita in quello extracellulare. Sapendo che di soli 3.5 mmol è la concentrazione plasmatica disponibile ad essere rimossa, si può ben comprendere che, anche

---

<sup>179</sup> Mucsi and Hercz, *Control of serum phosphate in patients with renal failure: new approaches*, Nephrol. Dial. Transplant, 1998

migliorando l'eliminazione del fosfato con la procedura di dialisi, l'approccio risulta piuttosto complesso dal momento che il plasma (compartimento idrico intravascolare) rappresenta il pool più esiguo dell'elemento.

Preso in considerazione il fatto che durante una seduta dialitica vengono rimosse dalle 20 alle 40 mmol di  $\text{PO}_4$ , significa che la maggior parte del fosfato proviene dal compartimento dei fluidi interstiziali (circa 10 mmol) e dallo spazio intracellulare. Prima del trattamento di dialisi le concentrazioni di fosfato sono distribuite in modo diseguale tra il compartimento intra- e quello extracellulare: nel primo la concentrazione risulta quasi 50 volte superiore rispetto al secondo, ciò indica la poca permeabilità delle membrane cellulari all'elemento. Quando ha inizio l'emodialisi, la concentrazione plasmatica del fosfato si riduce rapidamente entro una prima fase del trattamento, che può variare dai 60 ai 90 minuti. Dopo questa prima fase, l'abbassamento della concentrazione plasmatica provoca una riduzione del gradiente di diffusione attraverso la membrana di dialisi e in questo modo si ottiene il fosfato totale rimosso per unità di tempo dal dializzatore per il resto del trattamento. Il punto limitante in questa seconda fase non è la clearance del  $\text{PO}_4$  ottenuta dal dializzatore, ma il passaggio dal compartimento intracellulare a quello extracellulare. Dopo che il trattamento emodialitico è stato completato, il trasferimento dell'elemento continua fino a quando giunge ad una situazione di equilibrio, impiegando sicuramente qualche ora. La cinetica appena descritta è utile per poter definire un miglior controllo del P nel paziente in trattamento emodialitico; sulla base di quanto detto è possibile formulare tre metodi che potrebbero contribuire ad un aumento della quantità di  $\text{PO}_4$  rimossa durante la dialisi, e sono:

- aumentare la clearance del dializzatore per il  $\text{PO}_4$  aumentando il flusso del sangue o utilizzando membrane con una più alta permeabilità al fosfato<sup>180</sup>;
- aumentare il passaggio di  $\text{PO}_4$  dal compartimento intracellulare a quello extracellulare attraverso la correzione dell'acidosi, dal momento che riduce l'iperparatiroidismo<sup>181</sup>;
- aumentare il tempo e/o la frequenza del trattamento di dialisi.

---

<sup>180</sup> Chauveau, Poignet, Kuno, Bonete, Kerembrun, Naret, Delons, Man and Rist, *Phosphate removal rate: a comparative study of five high-flux dialysers*, Nephrol. Dial. Transplant, 1991

<sup>181</sup> Harris, Yuill and Chesher, *Correcting acidosis in hemodialysis: effect on phosphate clearance and calcification risk*, J. Am. Soc. Nephrol., 1995

Accorgimenti utilizzati allo stesso scopo, quali la concentrazione di calcio nel bagno di dialisi, l'utilizzo di acetato o bicarbonato, il modificare il tipo di membrana o l'incremento del trasporto convettivo, non si sono dimostrati efficaci.

La terza ipotesi è allora per evidenza clinica e sperimentale la più attendibile e la più facilmente realizzabile. E' noto infatti che prolungando il tempo di dialisi l'eliminazione delle tossine uremiche migliora. Il fosfato però, a causa della sua particolare cinetica, si comporta in modo diverso: la quota eliminata è massima nella prima ora e si riduce nella fase successiva, ciò significa che la quantità di  $PO_4$  rimossa durante l'emodialisi non è direttamente proporzionale al tempo di trattamento. Al contrario, una frequenza di dialisi che sia superiore allo standard delle tre volte a settimana e che raggiunga le 6 o 7 sedute settimanali, cioè circa 1 volta al giorno, permette un più facile controllo della concentrazione del fosfato nel paziente perché si avvicina alla condizione fisiologica del rene. Diversi studi<sup>182</sup> sono stati condotti per valutare le conseguenze di un trattamento più frequente. Un gruppo di ricerca canadese ha confrontato lo schema di trattamento convenzionale (4 ore per 3 volte a settimana) con il trattamento emodialitico domiciliare notturno che permetteva di sottoporre i pazienti ad 8-10 ore di dialisi per 6-7 giorni alla settimana. E' stato osservato che quest'ultimo trattamento apportava miglioramento al metabolismo del fosforo: l'eliminazione del fosforo era più graduale e fisiologica e veniva evitato il veloce re-innalzamento della fosfatemia dopo la dialisi, inoltre settimanalmente veniva rimossa una quantità di fosforo maggiore più del doppio rispetto allo standard. Aumentando la quota rimossa si veniva a ridurre anche la concentrazione plasmatica, tanto che in tutti i pazienti fu interrotto l'uso dei chelanti.

Concludendo, nei pazienti con patologia renale all'ultimo stadio l'incremento della frequenza del trattamento emodialitico è la misura più efficace nel miglioramento della rimozione del fosforo e perciò del controllo dell'iperfosfatemia.

---

<sup>182</sup> Mucsi, Hercz, Uldall, Ouwendyk, Francoeur and Pierratos, *Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis*, *Kidney Int.*, 1998, Traeger, Sibaj-Galland, Delawari and Arkouche, *Daily versus standard hemodialysis: one year experience*, *Artif. Organs*, 1998

## 3.6 LA RICHIESTA DI MINERALI, VITAMINE ED ACQUA NEL PAZIENTE IN EMODIALISI

### 3.6.1 Apporto di potassio

Le alterazioni dell'omeostasi potassica sono ancora un importante causa di morte e di morbosità per i pazienti in trattamento sostitutivo. Secondo i dati registrati negli Stati Uniti, l'iperkaliemia incide per il 3.4% delle morti nella popolazione di dializzati.

La concentrazione del potassio nei compartimenti extra- ed intracellulare è influenzata dall'equilibrio acido-base e da alcuni ormoni: l'acidosi tende a far uscire il K dalle cellule, mentre l'insulina e le catecolamine  $\beta$ -adrenergiche ne favoriscono l'ingresso.

Di questo elettrolita non è pericolosa solo la sua elevata concentrazione plasmatica, ma anche le sue rapide variazioni. L'organismo umano infatti tollera solo le piccole variazioni, e in particolare rientrano nel range di massima tollerabilità i valori di concentrazione plasmatica compresi tra 2.5 e 7 meq/l.

La condizione di iperpotassiemia viene definita da una concentrazione plasmatica del K  $> 5.5$  meq/l. Nel paziente affetto da IRC l'iperpotassiemia è dovuta sia alla ridotta escrezione renale di potassio, sia al passaggio del potassio dalle cellule al liquido extracellulare dovuto alla perdita di massa magra, come nel caso di presenza di acidosi, ipercatabolismo, necrosi cellulare o emorragia interna.

L'effetto più grave dell'iperpotassiemia è la comparsa di aritmie cardiache, fino all'arresto cardiaco. I disturbi del ritmo cardiaco indotti dalle variazioni della kaliemia richiedono solitamente ospedalizzazioni e trattamenti supplementari, specialmente nei pazienti anziani e in quelli che sono sottoposti ad emodialisi da molti anni.

I principali interventi per trattare l'iperpotassiemia nel paziente in emodialisi sono:

- a. ridotto intake di potassio con la dieta ( $< 2-3$  g/die);
- b. correzione dell'acidosi;
- c. eliminazione del K tramite il trattamento dialitico.
- d.

### 3.6.2 Apporto di sodio

Il DASH Trial (Dietary Approaches to Stop Hypertension) dimostrò che una dieta ricca in intake di frutta, verdura, farinacei, pesce, carne magra e legumi, associata ad un ridotto intake di sodio e di alcool e ad una diminuzione del peso corporeo, aveva un grande valore sia nella prevenzione che nel trattamento dell'ipertensione. Questi risultati sono stati inseriti successivamente nelle dietary guidelines dell'American Heart Association (AHA) per la prevenzione delle malattie cardiovascolari: la riduzione del rischio si ottiene addizionando alla dieta equilibrata uno stile di vita salutare che comprenda lo svolgimento abituale di attività fisica, l'eliminazione del fumo di sigaretta e il mantenimento del peso corporeo ideale.

Il DASH Trial, inoltre, ha valutato l'effetto di una dieta con diversi apporti sodici (alto, intermedio e basso) in diverse tipologie di soggetti (genere, età, razza, presenza o assenza di ipertensione) confrontandola con gli effetti della dieta standard americana di cui è stato valutato un intake di sodio pari circa a 150 mmol.

I risultati ottenuti hanno mostrato che una riduzione nell'intake di sodio con la dieta ha maggior effetto sulla pressione arteriosa nei neri rispetto ai bianchi, negli ipertesi rispetto ai normotesi e nelle donne rispetto agli uomini<sup>183</sup>. Ciò non vuol dire che la dieta equilibrata ed iposodica sia efficace solo nei gruppi menzionati; al contrario i benefici della "DASH diet" sono estesi anche ai giovani adulti, ai soggetti senza ipertensione e ai bianchi. Per questo motivo gli autori hanno sottolineato che i risultati ottenuti possono essere applicabili alla maggior parte della popolazione statunitense ed è auspicabile, per migliorare il controllo e la prevenzione dell'ipertensione, che si realizzi un'adozione diffusa di uno stile di vita salutare, come definito dalle AHA dietary guidelines, a tutta la popolazione.

---

<sup>183</sup> Sacks, Svetkey, Vollmer, Appel, Bray, Harsha, Obarzanek, Conlin, Miller, Simons-Morton, Karanja and Lin for the DASH-sodium collaborative research group, *Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet*, The new England Journal of Medicine, 2001

*Escrezione urinaria e peso corporeo in relazione all'apporto di sodio con la dieta (da Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension diet, 2001)*

Variabili	livello ALTO di sodio		livello INTERMEDIO		livello BASSO	
	DASH diet	Control diet	DASH diet	Control diet	DASH diet	Control diet
<b>SODIO</b>						
mmol/die	144±58	141±55	107±52	106±44	67±46	64±37
g/die	3.3±1.3	3.3±1.3	2.5±1.2	2.4±1.0	1.5±1.0	1.5±0.8
<b>POTASSIO</b>						
mmol/die	75±27	40±14	81±31	41±14	81±29	42±14
g/die	2.9±1.1	1.6±0.5	3.2±1.2	1.6±0.5	3.2±1.1	1.6±0.5
<b>FOSFORO</b>						
mg/die	778±285	666±248	825±350	646±264	783±286	672±243
<b>AZOTO UREICO</b>						
g/die	11.5±4.0	9.6±3.2	12.4±4.5	9.7±3.4	11.8±4.1	10.0±3.3
<b>CREATININA</b>						
g/die	1.4±0.5	1.5±0.5	1.5±0.6	1.5±0.6	1.4±0.5	1.6±0.6
<b>PESO CORPOREO</b>						
kg	82.3±14.5	85.3±15.6	82.1±14.4	85.1±16.0	82.2±14.5	85.0±15.7

Livello di apporto sodico con la dieta:

ALTO 150 mmol/die = 3.5 g/die

INTERMEDIO 100 mmol/die = 2.3 g/die

BASSO 50 mmol/die = 1.2 g/die.

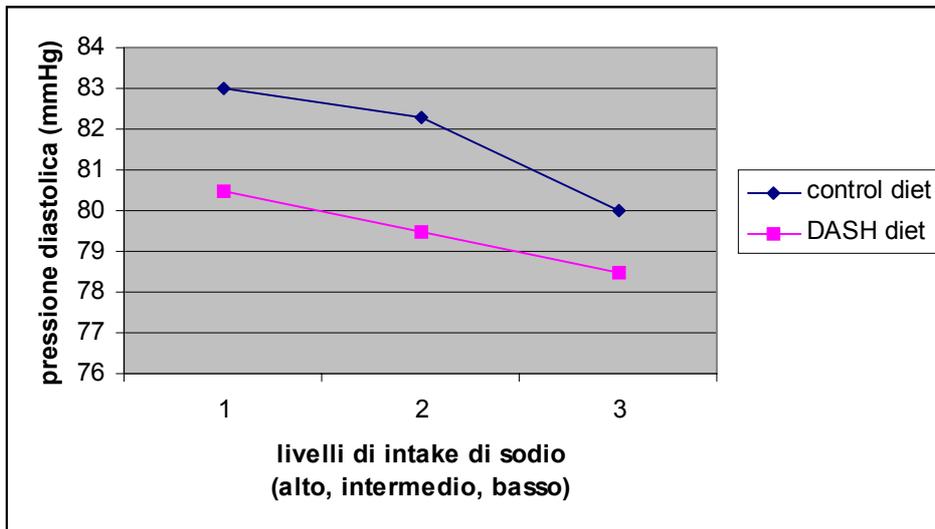
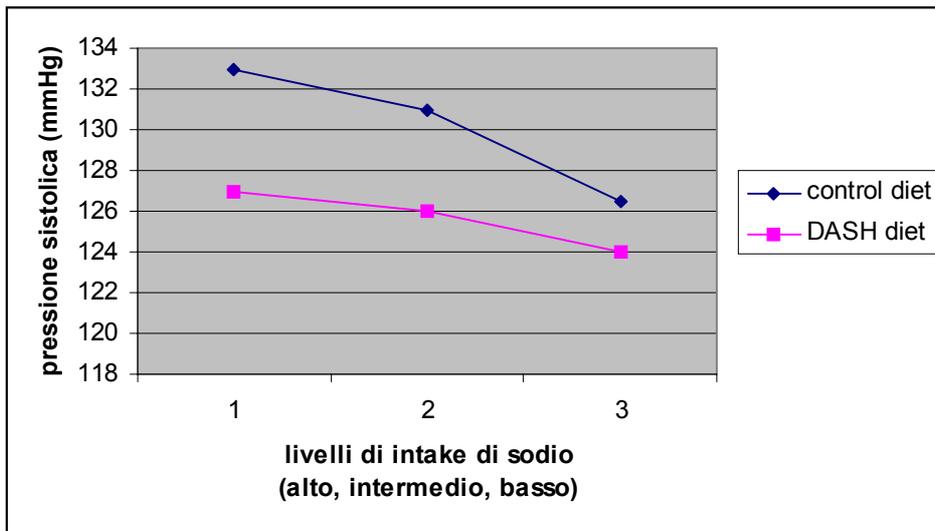
Il livello alto riflette l'apporto tipico della popolazione statunitense; l'apporto intermedio riflette il limite massimo descritto dalle raccomandazioni; il livello basso è quello ipotizzato come fattore in grado di ridurre maggiormente la pressione arteriosa.

Leggendo i dati riportati in tabella si nota che:

- i valori di escrezione renale di potassio, fosforo e azoto ureico sono maggiori nei soggetti che seguono la dieta DASH rispetto al gruppo di controllo; le escrezioni urinarie di potassio, fosforo e azoto ureico riflettono rispettivamente l'intake di frutta e verdura, dei derivati del latte e delle proteine;

- l'escrezione di sodio invece risulta pressochè identica per tutti e tre i livelli (alto, intermedio e basso);
- il peso corporeo è rimasto stabile.

Lo studio ha anche dimostrato che esiste una maggiore risposta della pressione arteriosa sistolica e diastolica al progressivo abbassamento dell'intake di sodio.



I grafici mettono in evidenza che:

- la dieta DASH, paragonata a quella di controllo, mostra valori di pressione sistolica significativamente più bassi a qualsiasi livello di intake di sodio;
- la dieta DASH mostra valori di pressione diastolica significativamente più bassi rispetto alla dieta di controllo quando il livello di intake del sodio è alto o intermedio;
- la dieta DASH a basso intake di sodio, confrontata con la dieta di controllo ad alto intake di sodio, induce una riduzione delle pressioni sistolica e diastolica maggiore rispetto alla sola dieta DASH, quindi con alto intake di sodio, o alla sola diminuzione dell'intake di sodio dalla dieta di controllo (validità di un ridotto apporto di sodio con la dieta).

Inoltre la differenza di pressione sistolica tra la dieta di controllo ad alto intake di sodio e la dieta DASH a basso intake di sodio è risultata essere di 11.5 mmHg nei soggetti ipertesi, 7.1 mmHg nei normotesi, 6.8 mmHg negli uomini e 10.5 mmHg nelle donne<sup>184</sup>. Perciò la combinazione di una dieta equilibrata con un ridotto apporto sodico offre risultati maggiori nei soggetti ipertesi piuttosto che sui normotesi, sulle donne piuttosto che sugli uomini.

La validità della dieta iposodica è stata confermata dal fatto che una diminuzione di pressione diastolica di 2 mmHg si riflette in una riduzione del 17% nella prevalenza dell'ipertensione, del 6% nel rischio di sviluppo della malattia coronaria e del 15% nel rischio di infarto e angina<sup>185</sup>.

Le linee guida dell'AHA, destinate a tutta la popolazione, raccomandano l'adozione di una dieta tipo DASH caratterizzata da un intake di sale, perciò cloruro di sodio, inferiore ai 6 g/die, cioè circa 2.3 g/die di sodio.

Nel paziente emodializzato l'apporto di sodio con la dieta viene consigliato < 2 g/die.

E' difficile raggiungere questo valore senza la cooperazione dell'industria alimentare, dal momento che la maggior parte del sale ingerito con la dieta proviene dai cibi preparati piuttosto che dal sale aggiunto in cucina o a tavola<sup>186</sup>.

---

<sup>184</sup> Sacks, Svetkey, Vollmer, Appel, Bray, Harsha, Obarzanek, Conlin, Miller, Simons-Morton, Karanja and Lin for the DASH-sodium collaborative research group, *Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet*, The new England Journal of Medicine, 2001

<sup>185</sup> Cook, Cohen, Hebert, Taylor and Hennekens, *Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention*, Arch. Intern. Med., 1995

<sup>186</sup> Mattes and Donnelly, *Relative contributions of dietary sodium sources*, J. Am. Coll. Nutr., 2000

### 3.6.3 Il bilancio idrico

Il controllo dell'equilibrio idrico del paziente in trattamento di emodialisi è molto importante. Dal mantenimento di questa omeostasi dipendono infatti:

- il controllo della pressione arteriosa;
- il mantenimento del buon funzionamento dell'apparato cardio-respiratorio;
- la tolleranza e l'adeguatezza del trattamento emodialitico, dal momento che se il paziente necessita di disidratazioni spinte l'apparato cardiocircolatorio viene sottoposto a maggiore stress, con conseguenze a breve termine (ipotensioni, ipovolemia acuta) e a lungo termine (disturbi del ritmo, scompenso cardiaco).

L'apporto di liquidi non può essere concesso libero per questi motivi appena elencati.

Se si segue lo schema standard dell'HD viene considerato ottimale un incremento di peso tra una seduta e l'altra di 1-1.5 kg, tenendo in considerazione che nel periodo interdialitico più lungo il paziente tende ad aumenti più elevati.

La quantità di liquidi concessa è pari a 500 ml a cui va sommata la diuresi residua.

#### *Bilancio idrico nel soggetto normale*

Entrate		Uscite	
Bevande	1200 ml (500-1700)	Urine	1400 ml (600-1600)
Acqua alimentare	900 ml (800-1000)	Perspiratio cutanea e polmonare	900 ml (850-1200)
Acqua endogena di ossidazione	300 ml (200-400)	Feci	100 ml (50-300)
Totale	2400 ml (1500-3000)	Totale	2400 ml (1500-3000)

*Bilancio idrico nel soggetto in emodialisi con anuria o diuresi residua limitata*

Incremento ponderale ottimale/die	500 g
Incremento ponderale giornaliero	Acqua introdotta – diuresi residua
Acqua introdotta	Acqua alimentare + bevande
Acqua extra-alimentare consentita	500-600 ml + diuresi residua dal momento che l'acqua alimentare è pari a quella che viene eliminata generalmente con la perspiratio (900 ml)

### **3.6.4 Supplementazioni di vitamine ed elementi traccia**

#### Vitamine idrosolubili

I pazienti uremici non dializzati e trattati con diete a ristretto contenuto proteico presentano spesso un inadeguato intake di vitamine idrosolubili, e questa deficienza diventa più severa dopo l'inizio della dialisi a causa della loro perdita nel bagno di dialisi. In diversi studi effettuati sui pazienti in HD è stata sottolineata la presenza di bassi valori plasmatici di piridossina (B<sub>6</sub>), tiamina, acido folico e acido ascorbico.

In uno studio longitudinale<sup>187</sup> su pazienti clinicamente stabili in trattamento di HD di mantenimento, le concentrazioni nel sangue delle vitamine del gruppo B, comprese la piridossina e l'acido folico, rientravano entro il range di normalità e non diminuivano col tempo.

Esistono dati che suggeriscono che la richiesta giornaliera di piridossina è maggiore nei pazienti in HD rispetto ai soggetti normali, e che perciò tali pazienti dovrebbero essere trattati con un supplemento minimo di 10 mg/die<sup>188</sup>.

Supplementazioni alla dieta sono state raccomandate anche per l'acido ascorbico, dal momento che la clearance del dializzatore per questa vitamina è alta e che è stato dimostrato che i

<sup>187</sup> Ramirez et al., *The plasma and red cell vitamin B levels of chronic hemodialysis patients : a longitudinal study*, Nephron., 1986

<sup>188</sup> Kopple et al., *Dialy requirement of pyridoxine supplements in chronic renal failure*, Kidney Int., 1981

pazienti in HD mostrano bassi valori plasmatici e leucocitari. Le supplementazioni vanno programmate tenendo ben presente che dosi eccessivamente alte di acido ascorbico possono aggravare l'iperossalemia del paziente.

Gli enzimi vitamina B<sub>6</sub> dipendenti, tra cui il gruppo delle transaminasi, svolgono un ruolo vitale in ogni aspetto dell'utilizzazione degli amminoacidi. La deficienza di vitamina B<sub>6</sub>, infatti, sconvolge la sintesi, l'interconversione e il catabolismo degli amminoacidi; il fabbisogno di B<sub>6</sub> è particolarmente critico se l'intake proteico è ridotto. I veloci e positivi mutamenti del profilo amminoacidico plasmatico e dei livelli delle lipoproteine HDL dopo la correzione della carenza di B<sub>6</sub> nei pazienti in HD, indica l'importanza di questa vitamina nella patogenesi degli squilibri del metabolismo amminoacidico e lipidico.

### Vitamine liposolubili

Nella condizione di insufficienza renale la vitamina A tende ad accumularsi potendo portare potenzialmente ad effetti nocivi. Per questo motivo le somministrazioni o supplementazioni di vitamina A dovrebbero essere evitate.

La vitamina D e le sue forme attive (calcitriolo e 1- $\alpha$ -coleciferolo) non dovrebbero essere prescritte come routine, ma in base alla valutazione reale del metabolismo calcio-fosforo e dello stato osseo considerando il rischio di iperfosfatemia e ipercalcemia.

I livelli di vitamina E nel sangue dei pazienti in HD risultano normali o alti. Nonostante ciò è stato dimostrato che la somministrazione di questa vitamina riduce la perossidazione lipidica plasmatica ed eritrocitaria e il danno ossidativo nelle cellule mononucleari del sangue.

Non è stata osservata nessuna deficienza di vitamina K nei pazienti con insufficienza renale.

### Selenio

Anche il selenio ha un ruolo protettivo nei confronti dei radicali liberi in quanto agisce da antiossidante per la "neutralizzazione" di questi ultimi. I pazienti in HD presentano spesso uno stato di deficienza di questo minerale; la somministrazione di selenio aumenta i bassi valori plasmatici e l'attività della glutatione perossidasi.

## Zinco

E' stato osservato che i pz in HD presentano ridotti livelli di zinco nel siero, nei leucociti e nel muscolo. La deficienza di zinco è associata a ipogeusia, cioè a ridotta capacità di percezione delle papille gustative, ad anoressia, iperprolattinemia e impotenza. Questi sintomi possono essere alleviati con la somministrazione del minerale. Tuttavia per i pazienti in HD risultano ancora controversi il ruolo della sua carenza e le richieste per le supplementazioni.

### *Supplementazioni di vitamine ed elementi traccia nel paziente in HD*

*(da Nutritional status in dialysis patients: a European consensus 2002)*

Vitamine ed elementi traccia	Supplementazioni
folati	1 mg/die quando inizia il trattamento con EPO 5-10 mg/die riduce di 2/3 i livelli plasmatici di omocisteina
vit B6 (piridossina)	10 mg/die di piridossina idrocloride
acido ascorbico	50 mg/die
vit E (tocoferolo)	800 IU/die - non ancora certe -
vit B1 (tiamina)	1-5 mg/die di tiamina idrocloride
ferro	300 mg per 3 volte/die quando inizia la terapia con EPO
zinco	2.2 mg/die di zinco solfato
selenio	- non ancora definite -

### **3.7 LE DIFFERENTI RACCOMANDAZIONI**

Vengono di seguito riportati gli apporti raccomandati dalle diverse associazioni che si occupano di terapia dietetica del paziente emodializzato, e in particolare sono state prese in esame le linee guida di:

ADA (American Dietetic Association)

DOQI (Dialysis Outcome Quality Iniziative)

BDA (British dietetic association)

EDTNA (European Dialysis and Transplant Association)

ESPEN (European Society Parenteral enteral nutrition).

### Apporto energetico

Kcal/kgIBW/die

ADA	DOQI	BDA	EDTNA	ESPEN
$\geq 35$	35 età <60 anni 30 età >60 anni	n/d	35	$\geq 35$

### Apporto proteico

g/kgIBW/die

ADA	DOQI	BDA	EDTNA	ESPEN
1.1 - 1.4	1.2	1 - 1.2	1 - 1.2	1.2 - 1.4

Di cui una quota > al 50% di alto valore biologico

### Apporto fosforico

mg/kgIBW/die

ADA	DOQI	BDA	EDTNA	ESPEN
$\leq 17$ mmol	n/d	n/d	1000 - 1400	800 - 1000

### Apporto potassico

mg/kgIBW/die

ADA	DOQI	BDA	EDTNA	ESPEN
2 – 3 g	n/d	39	2000 - 2500	1 mmol/kg

1 mmol = 39 mg di K

### Apporto sodico

g/die

ADA	DOQI	BDA	EDTNA	ESPEN
2 - 3	N/d	1.8 – 2.3	1.8 – 2.5	2.6 – 4.6

1 g di NaCl = 17 mmol di sodio

1 mmol di Na = 23 mg di sodio

### Apporto di liquidi

ml/die

ADA	DOQI	BDA	EDTNA	ESPEN
500 - 700	N/d	500 - 700	1000	N/d

## 3.8 LA FUNZIONE ENDOCRINA NEL PAZIENTE IN EMODIALISI

### 3.8.1 L'iperparatiroidismo secondario

E' stato riconosciuto per molti anni che i pazienti con un iperparatiroidismo primario possono presentare un evidente perdita di peso, debolezza e atrofia muscolare. Non è conosciuto però se tutto ciò sia causato da uno specifico effetto del PTH sulla sintesi delle proteine, o sia indirettamente mediato dal suo effetto generalizzato nel causare affaticamento, anoressia, disturbi neuropsichiatrici, miopatia e malattia ossea. Indicativi a tal proposito sono degli studi che mostrano che un eccesso di PTH risulta nell'uomo in associazione a un bilancio

azotato negativo e in vitro abbinato ad un aumentato rilascio di alanina e glutamina dal muscolo. Il PTH riduce la risposta insulinica al carico di glucosio, e l'iperparatiroidismo può perciò essere un fattore contribuente allo sviluppo dell'intolleranza al glucosio. Si può anche supporre che il PTH possa rientrare nella patogenesi dell'iperlipemia nell'insufficienza renale, ma rimane da dimostrare sperimentalmente.

La condizione severa di iperparatiroidismo secondario è una comune complicanza nei pazienti con IRC trattati con HD di mantenimento. L'intake di fosforo con la dieta riveste un ruolo cruciale nel suo sviluppo. E' stata dimostrata una correlazione diretta tra i livelli plasmatici del fosforo con la secrezione dell'ormone PTH, e inoltre nei pazienti con moderata insufficienza renale il livello serico dell'elemento viene ritenuto il maggior indice prognostico della severità dell'alterazione endocrinologica. In questi casi lo stato nutrizionale migliora vistosamente dopo intervento di paratiroidectomia, anche se non è stato dimostrato che l'iperparatiroidismo agisce favorendo il catabolismo proteico.

### **3.8.2 L'ipoparatiroidismo associato all'osso adinamico**

Uno stato di ritenzione del fosforo è la principale causa dello sviluppo di un iperparatiroidismo secondario, che provoca la comparsa di osteite fibrosa, la forma di malattia all'osso più frequentemente osservata in passato nella popolazione dializzata. Oggi, in maniera parallela, si sta diffondendo la sindrome dell'osso adinamico associata ad un relativo ipoparatiroidismo.

L'ipofosfatemia è un potenziale fattore eziologico della sindrome, perché può deprimere la formazione e mineralizzazione dell'osso, o probabilmente l'ipofosfatemia favorisce lo sviluppo di un relativo ipoparatiroidismo che causa un ridotto turnover dell'osso.

Contemporaneamente si deve prendere in considerazione che i pazienti anziani e diabetici rappresentano ora la maggior parte della popolazione uremica sottoposta alla terapia di emodialisi di mantenimento (MHD). Sebbene venga ampiamente accettato che l'età avanzata, il diabete e la dialisi peritoneale siano associati con un relativo ipoparatiroidismo, il meccanismo specifico rimane ancora poco chiaro, soprattutto nella popolazione più anziana. Nei pazienti anziani sottoposti ad MHD esiste una diminuzione spontanea dell'intake proteico e

calorico sia per l'inattività fisica che per la fisiologica diminuzione della massa magra. Dal momento che l'intake di fosforo con la dieta è strettamente correlato con l'intake proteico, è stato ipotizzato da uno studio effettuato nel 2001<sup>189</sup> che i bassi valori di PTH osservati in questi pazienti di età avanzata potevano essere dovuti in parte alla spontanea diminuzione di intake proteico.

Lo scopo di questo studio è stato quello di dimostrare che un ridotto intake proteico tipico della popolazione anziana in MHD era associato con una riduzione dei livelli plasmatici del fosforo e perciò con un miglioramento nel controllo dell'iperparatiroidismo secondario. E inoltre che l'alta incidenza di un relativo ipoparatiroidismo e della sindrome dell'osso adinamico può essere attribuito in parte al cambiamento delle abitudini alimentari dei pazienti anziani emodializzati.

*Dati clinici ed intake nutrizionali nei pazienti in MHD*

Age Groups (year)	< 50	50-59	60-69	70-80	All patients
No. of patients	47	28	71	61	207
Time on dialysis	77 ± 61 (59-94)	86 ± 83 (54-118)	52 ± 45 (41-62)	48 ± 35 (39-57)	61 ± 55 (53-68)
Without binders (% of patients)	4	4	13	13	10
Calcium binders (% of patients)	77	75	76	82	79
Aluminum hydroxide (% of patients)	46	35	32	19	32

<sup>189</sup> Lorenzo, Martin, Rufino, Jimenez, Sci, Malo, Sanchez, Hernandez, Rodriguez and Torres, *Protein intake, control of serum phosphorus, and relative low levels of parathyroid hormone in elderly hemodialysis patients*, Am. J. Kidney Dis., 2001

Percentage of diabetics	12	12	37	39	24
Nutrient intake (no. of patients studied)	26	17	29	23	95
Protein intake (g)	74.4 ± 20 (66-82)	71.4 ± 28 (57-86)	59.7 ± 20 (52-67)	52.4 ± 17 (45-60)	64.1 ± 22 (59-69)
Protein intake/kg body weight	1.29 ± 0.3 (1.16-1.40)	1.10 ± 0.4 (0.80-1.19)	0.88 ± 0.29 (0.77-0.99)	0.84 ± 0.36 (0.69-0.99)	1.0 ± 0.37 (0.93-1.08)
Caloric intake/kg body weight	30.9 ± 9.2 (27.2-34.6)	22.6 ± 5.9 (19.5-25.6)	21.8 ± 5.9 (19.5-24.0)	22.8 ± 7.4 (19.6-26.0)	24.7 ± 8.2 (23.0-26.4)

NOTE. Results are expressed as mean ± SD (95% confidence interval).

*Valori di fosforemia nelle diverse classi d'età dei pazienti in MHD*

Normal range of serum phosphorus 2.8-4.5 mg/dl

*Livelli plasmatici di PTH nelle diverse classi d'età dei pazienti in MHD*

Normal range of PTH levels 10- 65 pg/ml

*Valori plasmatici del calcio nelle diverse classi d'età dei pazienti in MHD*

Normal range of serum calcium 8.8- 10.4 mg/dl

Dalla tabella e dai grafici si comprende che:

- le concentrazioni plasmatiche di fosforo e PTH diminuiscono significativamente con l'aumentare dell'età;
- non c'è una significativa differenza nella concentrazione plasmatica del calcio tra le varie classi d'età;
- la percentuale di pazienti che riceve un trattamento con chelanti a base di calcio è simile in tutti i gruppi d'età;
- al contrario, la percentuale di pazienti che riceve chelanti a base di alluminio decresce gradualmente con l'avanzare dell'età;
- i pazienti più giovani hanno un più alto intake calorico e proteico rispetto ai più anziani;
- i pazienti più giovani mostrano una più alta fosfatemia e perciò vengono sottoposti a più alte dosi di chelanti del fosforo.

Lo stesso gruppo di studio ha successivamente eseguito un'ulteriore analisi: sono stati messi a confronto i pazienti con una fosforemia < 4 mg/dl con quelli con valori  $\geq$  4 mg/dl.

*Age, biochemical data, and protein and caloric intake in patients grouped according to serum phosphate levels*

Fosforemia	$\geq$ 4 mg/dl	< 4 mg/dl
n. pazienti	161	46
Età (anni)	58 $\pm$ 15	68 $\pm$ 9
Calcio (mg/dl)	9.8 $\pm$ 0.8	9.7 $\pm$ 0.8
PTH (pg/ml)	290 $\pm$ 345	102 $\pm$ 155
Proteine (g/kg body weight)	1.05 $\pm$ 0.4	0.86 $\pm$ 0.3
Calorie	25.7 $\pm$ 8.3	21.9 $\pm$ 7.4

(kcal/kg body weight)		
-----------------------	--	--

Normal range of serum calcium 8.8- 10.4 mg/dl

Normal range of PTH levels 10- 65 pg/ml

Si conferma perciò che esiste un'importante correlazione inversa tra l'età e l'intake proteico-calorico e i livelli plasmatici di PTH. In più esiste una rapporto positivo tra il livello di PTH e la fosforemia. Se la fosforemia riesce ad essere controllata si riescono a controllare di conseguenza anche i livelli di PTH. Per questo motivo l'età può essere considerata un buon indice prognostico dei livelli plasmatici di PTH e fosforo. I risultati ottenuti da questo studio devono essere interpretati comunque con prudenza, dal momento che rimane da dimostrare se anche la condizione di diabete possa essere un fattore predisponente ai bassi valori di PTH riscontrati nella popolazione anziana emodializzata.

Riassumendo, i pazienti con età superiore ai 60 anni presentano una più alta incidenza di sindrome dell'osso adinamico, mostra livelli più bassi di PTH, e richiede più ridotte dosi di chelanti per raggiungere un adeguato controllo del fosforo. Un recente studio<sup>190</sup> ha mostrato che la condizione di ipoparatiroidismo è associata con un aumentato rischio di fratture dell'anca e con una riduzione di un anno della sopravvivenza di questa popolazione. Indubbiamente più conoscenze devono essere raggiunte in futuro sui livelli ottimali del fosforo e del PTH nei pazienti anziani in MHD.

### 3.8.3 Anemia ed eritropoietina

L'anemia è solitamente presente nella maggior parte dei pazienti in HD, e può presentarsi in maniera grave soprattutto in quei pazienti che non hanno funzionalità renale residua o che non sono adeguatamente dializzati.

L'anemia conduce a conseguenze sfavorevoli, quali affaticamento, diminuita capacità di agire, inattività fisica, che possono contribuire al deperimento muscolare e allo sviluppo di uno stato di malnutrizione. E' stato rilevato che lo stato nutrizionale di alcuni pazienti in HD migliora correggendo l'anemia con l'uso di eritropoietina umana ricombinata (rH-EPO), e che

---

<sup>190</sup> Coco and Rush, *Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone*, Am. J. Kidney Dis., 2000

soprattutto migliora lo stato amminoacidico del paziente<sup>191</sup>. Presumibilmente ciò è dovuto alla ripresa dell'appetito e della capacità fisica e lavorativa, e ad un riacquistato benessere conseguente alla correzione dell'anemia piuttosto che da uno specifico effetto della rH-EPO.

#### **3.8.4 Insulina e glucagone dopo l'inizio della dialisi**

I pazienti uremici presentano disturbi nel metabolismo del glucosio con un quadro clinico caratterizzato da intolleranza al glucosio, iperinsulinemia e ridotta sensibilità periferica all'insulina. La resistenza periferica all'insulina si riavvicina alla normalità dopo dieci settimane dall'inizio dell'HD e migliora anche dopo il trattamento con una dieta ipoproteica, suggerendo che l'accumulo di sostanze tossiche provenienti dal metabolismo proteico è responsabile dell'intolleranza al glucosio.

Nei pazienti uremici sono presenti un'alta concentrazione plasmatica di glucagone e un'aumentata sensibilità all'ormone. Il glucagone può produrre un effetto catabolico sulle proteine stimolando nel fegato la gluconeogenesi. Poiché l'HD normalizza la risposta del glucosio rispetto al glucagone, è stato osservato sui pazienti in trattamento dialitico che ne consegue una diminuzione del valore plasmatico dell'alanina.

---

<sup>191</sup> Barany et al., *Nutritional assessment in anemic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin*, Clin. Nephrol., 1991

## ***Capitolo 4. LA MALNUTRIZIONE CALORICO-PROTEICA NEL PAZIENTE IN EMODIALISI***

### **4.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLA MALNUTRIZIONE**

Uno stato nutrizionale ottimale è generalmente associato ad uno stato di buona salute, ad una normale vita di relazione e ad una regolare crescita o mantenimento. Tutte le volte che l'apporto dei nutrienti non corrisponde alle reali necessità energetiche dell'organismo, si può verificare o un eccesso calorico, che conduce ad uno stato di sovrappeso e obesità, oppure al contrario un'iponutrizione che è causa di magrezza. Nel paziente con patologia renale l'apporto diviene inadatto a causa dei cambiamenti dei bisogni. I disturbi provocati dalla malattia, e non la malattia renale in quanto tale, determina specifiche alterazioni metaboliche ed ormonali e disordini nutrizionali.

La malnutrizione s'instaura quando esiste nell'organismo uno stato di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo conseguente alla discrepanza tra fabbisogni nutrizionali specifici e introito o utilizzazione dei nutrienti. Si intende perciò che essa sia uno stato morboso che si sviluppa quando non possono essere soddisfatti i bisogni quantitativi e qualitativi di un organismo.

La malnutrizione può essere allora definita come “lo stato di alterazione derivante da deficit o eccesso primitivo o secondario di nutrienti qualitativamente o quantitativamente insufficiente o eccessivo nel soddisfare i fabbisogni attuali del soggetto”.

Gli stati di malnutrizione vengono classificati nella seguente maniera:

#### **A. Malnutrizioni per difetto:**

- malnutrizione calorico-proteica (tipo kwashiorkor)
- malnutrizione calorica (tipo marasma)
- sindromi carenziali (deficit di vitamine, sali minerali ed oligoelementi)

#### **B. Malnutrizioni per eccesso:**

- sovrappeso e obesità
- da eccessiva o abnorme assunzione di vitamine, sali minerali ed altri nutrienti

La malnutrizione calorico-proteica rappresenta la forma più classica di malnutrizione per difetto ed è caratterizzata da una progressiva riduzione della massa magra e del tessuto adiposo. Compare quando l'apporto proteico è severamente ridotto, nonostante un intake calorico adeguato o quasi. Le riserve del tessuto adiposo e le proteine somatiche rimangono a lungo integre, per questa ragione il paziente che ne è affetto mostra un aspetto normale e non emaciato. Le proteine viscerali invece sono le prime ad essere coinvolte insieme ad una ridotta risposta immunitaria. Gli esami di laboratorio indicano una grave ipoalbuminemia ( $< 2.8$  g/dl) che provoca edemi, e ridotti valori di transferrina serica ( $< 150$  mg/dl).

Nei pazienti con IRC ci sono fondamentalmente due tipi di malnutrizione. Il primo tipo è correlato con un ridotto intake proteico-calorico. In questo caso la diminuzione dell'albumina serica può essere lieve e la malnutrizione può essere recuperata con una nutrizione adeguata e con il supporto della dialisi. Al contrario, il secondo tipo è associato allo stato d'infiammazione. Questo tipo è generalmente molto più difficile da recuperare con il supporto nutrizionale e con la terapia dialitica, anche se le condizioni di co-patologia che possono esserne all'origine e la risposta infiammatoria cronica possono essere adeguatamente trattate.

Una stretta correlazione è stata notata tra malnutrizione, in particolare il secondo tipo, malattia cardiovascolare e infiammazione. In particolare, nei pazienti con IRC l'infiammazione sistemica cronica, caratterizzata da alti livelli serici di CRP (C-reactive protein), è generalmente associata con il rischio di sviluppo di malnutrizione e malattia cardiovascolare e mortalità. Attualmente però risulta ancora determinare se l'infiammazione sia la causa o piuttosto la conseguenza della malattia cardiovascolare.

## **4.2 LA MALNUTRIZIONE NEL PAZIENTE IN EMODIALISI E NEL PAZIENTE IN DIALISI PERITONEALE**

La malnutrizione calorico-proteica è presente in una larga percentuale di pazienti con IRC ed è un problema serio strettamente connesso all'outcome dei pazienti in dialisi. Lo sviluppo di questo stato può essere la conseguenza di molteplici fattori inclusi l'alterazione del

metabolismo energetico e proteico, le alterazioni ormonali, le infezioni, la presenza di patologie associate, oppure un ridotto introito di cibo da parte del paziente per uno stato di anoressia o per la presenza continua di disturbi quali nausea e vomito causati dalla tossicità uremica.

La malnutrizione si riscontra nuovamente nei pazienti dopo l'inizio del trattamento con emodialisi di mantenimento.

In vari studi<sup>192</sup>, svolti su pazienti in emodialisi, sono stati rilevati una bassa percentuale del peso corporeo ideale o bassi valori di BMI (10-30% dei pazienti), una riduzione dello spessore della plica tricipitale (20-60% dei pazienti) e della circonferenza del braccio (0-44% dei pazienti). Sono stati inoltre osservati anche bassi valori di albumina serica (13-70% dei pazienti) e di concentrazione serica della transferrina (30-60% dei pazienti).

Nel 1995 in Italia è stato portato a termine uno studio comparato su larga scala valutando lo stato di nutrizione calorico-proteica in 244 pazienti sottoposti a CAPD (dialisi peritoneale continua ambulatoriale) e 263 sottoposti a MHD (emodialisi di mantenimento)<sup>193</sup>.

Effettivamente, nonostante l'evidenza clinica di uno stato di malnutrizione comune ai pazienti sottoposti all'una o all'altra terapia dialitica, non esistevano in Italia, prima di questo importante studio, dati sperimentali che la accertassero.

I pazienti in CAPD, presi in esame dallo studio, erano leggermente più anziani rispetto a quelli in MHD ( $60.2 \pm 14.2$  anni i primi, contro  $56.3 \pm 15.1$  dei secondi), sono stati sottoposti a dialisi per minor tempo ( $2.32 \pm 2.10$  anni per i primi, contro  $3.66 \pm 2.66$  per i secondi) e avevano una funzione renale residua maggiore ( $1.83 \pm 2.29$  ml/min, contro  $0.27 \pm 0.91$  ml/min).

I risultati ottenuti sono stati i seguenti:

- la comparsa dell'azoto proteico era  $60.5 \pm 16.6$  g/die e  $61.9 \pm 16.5$  g/die rispettivamente nei pazienti in CAPD e MHD;

---

<sup>192</sup> Bergstrom and Alvestrand, *Therapy with branched chain amino acids and keto acids in chronic uremia*, Blood Purif., 1985; Bilbrey and Cohen, *Identification and treatment of protein calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients*, Dial. Transplant, 1989; Guarnieri et al., *Muscle biopsy studies in chronically uremic patients: evidence for malnutrition*, Kidney Int. Suppl., 1983; Jacob et al., *IGF-I, a marker of undernutrition in hemodialysis patients*, Am. J. Clin. Nutr., 1990; Lowrie and Lew, *Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities*, Am. J. Kidney Dis., 1990

<sup>193</sup> Il team di ricerca era composto da: Cianciaruso, Brunori, Kopple, Traverso, Panarello, Enia, Strippoli, De Vecchi, Querques, Viglino et al.

- nei pazienti in CAPD, al contrario di quelli in MHD, le proteine seriche totali e l'albumina tendevano ad essere più basse;
- la transferrina serica e la circonferenza del braccio erano simili;
- il peso corporeo relativo, lo spessore della plica e la percentuale di massa grassa stimata tendevano ad essere maggiori. Questi valori aumentati nei pazienti in CAPD erano particolarmente evidenti in quelli che avevano 65 anni o ancora più anziani;
- anche la glicemia, il colesterolo totale e i trigliceridi erano maggiori nei pazienti in CAPD;
- la valutazione degli stati nutrizionale individuali indicavano una significativa maggior percentuale di malnutrizione nei pazienti in CAPD rispetto a quelli in MHD (42.3% contro 30.8%). La più alta prevalenza di malnutrizione nei pazienti in CAPD diminuiva con l'età. I pazienti in MHD con più di 76 anni erano più predisposti a essere malnutriti rispetto ai pazienti in CAPD. Ma nei pazienti con meno di 65 anni la malnutrizione calorico-proteica era più presente nei pazienti in CAPD rispetto a quelli in MHD.

Per una più rapida comparazione visiva:

Dati biochimici e antropometrici	CAPD	MHD
Azoto proteico	60.5 ± 16.6 g/die	61.9 ± 16.5 g/die
Proteinemia totale	↓	↑
Albumina	↓	↑
Transferrina	=	=
Glicemia	↑	↓
Colesterolemia totale	↑	↓
Trigliceridemia	↑	↓
Peso corporeo relativo	↑	↓
% massa grassa	↑	↓
Spessore pliche	↑	↓
Circonferenza del braccio	=	=

MALNUTRIZIONE	42.3%	30.8%
Predisposizione alla malnutrizione	già prima dei 65 anni	dopo i 76 anni

Questi dati indicano che l'emodialisi è il trattamento che risulta più efficace nel mantenere un migliore stato di nutrizione del paziente.

#### 4.3 INTAKE IPOPROTEICO, MALNUTRIZIONE E OUTCOME CLINICO

E' certo che uno stato nutrizionale subottimale è in grado di aumentare la morbosità, ritardare la riabilitazione e peggiorare la qualità della vita del paziente.

Non vi è alcun dubbio che nei pazienti in emodialisi un ridotto intake proteico e uno stato di malnutrizione sono importanti fattori di rischio per morbosità e mortalità.

Con il National Cooperative Dialysis Study, un importante studio americano svolto allo scopo di definire l'adeguatezza del trattamento emodialitico agli inizi degli anni 80, si è stabilito che l'indice ProteinCatabolicRate (PCR), calcolato per mezzo del modello cinetico dell'urea, doveva essere usato per valutare l'intake proteico<sup>194</sup>.

$\text{PCR} = (\text{PesoCorporeo} \times 0.031 + \text{N ureico}) \times 6.25$
$\text{N Ureico} = \text{N totale} / 2.14$

1 gr di N = 6.25 gr di proteine

1 gr di N = 2.14 gr di urea

L'indice PCR riflette l'intake proteico nei pazienti metabolicamente stabili.

E' stato osservato che valori di PCR al di sotto di 0.8 gr/kg di peso corporeo/die sono associati ad un trattamento senza successo. Il National Cooperative Dialysis Study ha mostrato

---

<sup>194</sup> Harter, *Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recommendations*, Kidney Int. Suppl., 1983

che un PCR al di sopra di 1.0 gr/kg/die era associato con una ridotta morbosità quando la concentrazione nel sangue di urea era adeguatamente controllata.

Gotch e Sargent<sup>195</sup> hanno elaborato le informazioni dello studio appena descritto, fornendo un nomogramma che ora è ampiamente accettato per valutare l'efficacia della dialisi. Questo nomogramma mette in relazione i valori di metà settimana di BUN, PCR e Kt/V (indice sull'efficacia della dialisi) con una regione definita "adeguata": se il paziente svolge un trattamento dialitico adeguato i suoi valori dovrebbero rientrare in questa regione grafica. In base a questo nomogramma il limite minimo per un adeguato PCR è di 0.8 gr/kg/die.

Va puntualizzato che il periodo studiato dal National Cooperative Dialysis Study è stato solo dalle 24 alle 52 settimane e perciò potrebbe essere troppo breve per rilevare le possibili conseguenze a lungo termine di un intake proteico definibile di borderline e critico per la mortalità (parametro più tangibile per valutare l'outcome). Inoltre sono stati usati criteri di selezione molto ristretti escludendo i pazienti con più di 70 anni e quelli con diabete, malattia cardiaca, ipertensione incontrollabile, aumento eccessivo di peso e altre condizioni patologiche. Risulta perciò discutibile se i risultati ottenuti da questo studio possano essere applicati anche a questa tipologia di pazienti che peraltro costituiscono oggi la maggior parte della popolazione in dialisi.

Occorre anche sottolineare che i valori di PCR riflettono l'intake proteico solo sotto condizione che lo stato del paziente sia stabile e che il PCR sottostima l'intake proteico con una quota che può essere variabile e che nel paziente uremico non è ben definita.

La ragione per cui si può fare questa puntualizzazione sta nello studio effettuato da Borah et al.<sup>196</sup> per il quale il PCR era ricavato come 6.25 volte la perdita di azoto misurata nel dialisato, nelle urine e nelle feci, senza far rientrare nella quota le perdite non misurabili (sudore, cute, respiro ecc.), che nell'adulto sano risulta di circa 0.5 gr N/die corrispondenti ad un catabolismo proteico di circa 0.05 gr/kg/die. Nei pazienti uremici, che presentano una concentrazione molto più elevata di composti azotati nei liquidi corporei, le perdite di azoto non misurabili dovrebbero essere considerevolmente maggiori rispetto ai soggetti non uremici.

---

<sup>195</sup> Gotch and Sargent, *A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study*, *Kidney Int. Suppl.*, 1985

<sup>196</sup> Borah et al., *Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia*, *Kidney Int.*, 1978

Ecco perché il PCR sottostima l'intake proteico e risulta in realtà più alto rispetto ai valori pubblicati.

Su 120 pazienti in terapia di HD, Acchiardo et al.<sup>197</sup> trovarono che il gruppo con un intake proteico di 0.63 gr/kg/die mostravano una percentuale di mortalità pari al 14% l'anno, mentre gli altri gruppi di pazienti con un maggior intake (0.93, 1.02, e 1.29 gr/kg/die) presentavano una percentuale di mortalità rispettivamente del 4%, 3% e 0%. Anche il numero di ospedalizzazioni per anno risultava molto più alto nei pazienti con il più basso intake proteico, e così pure più frequenti le malattie cardiache, le pericarditi, le infezioni e i disturbi gastrointestinali.

Più recentemente Lowrie e Lew<sup>198</sup> hanno dimostrato, su una popolazione di più di 12000 pazienti in HD, una forte correlazione tra bassi valori di albumina serica e mortalità: il rischio annuale di morte per i pazienti con valori di albumina serica al di sotto di 30 gr/l è sette volte più alto rispetto a coloro che presentano invece valori superiori a 40 gr/l. Il rischio di mortalità è inoltre inversamente proporzionale ai livelli serici di creatinina stimati nel periodo predialitico, dal momento che questi ultimi sono un marker della valutazione della massa muscolare. Corrono un considerevole aumentato rischio di morte anche i pazienti con i più bassi valori di azoto ureico plasmatico (BUN), suggerendo che anche il ridotto intake proteico è un fattore di rischio.

Sono state documentate nei pazienti in HD anergia cutanea e alterazioni dell'immunità molto simili a quelle osservate in malnutrizione, indicando con ciò che la malnutrizione calorico-proteica aumenta il rischio di infezione e setticemia.

Si deve tener presente che la relazione tra malnutrizione e mortalità non è necessariamente di causa-effetto, considerato che molti dei pazienti in HD presentano copatologie, quali una grave malattia cardiovascolare, complicanze vascolari dovute al diabete, patologie gastrointestinali o epatiche, e altre malattie sistemiche con prognosi sfavorevole.

L'importanza di ciò è che la malattia cardiovascolare risulta tuttora la più comune causa di morte nei pazienti dializzati, seguita da setticemia e infezione.

---

<sup>197</sup> Acchiardo, Moore and Latour, *Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients*, *Kidney Int. Suppl.*, 1983

<sup>198</sup> Lowrie and Lew, *Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: relationship among them and to death risk*, *Semin. Dial.*, 1992

Lo stato di cachessia è caratterizzato da anoressia, astenia, calo ponderale, deplezione della massa muscolare e insufficienza funzionale di organi o apparati; si tratta di uno stato quasi sempre irreversibile, spesso resistente a trattamento di sostegno nutrizionale e mortale se il calo ponderale supera il 30% del peso corporeo iniziale. La European Dialysis and Transplant Association e la European Renal Association Registry (EDTA/ERA) hanno rilevato che muore per cachessia il 3% dei pazienti con IRC con età compresa tra 15 e 64 anni e il 9% dei pazienti con età superiore ai 64 anni: la cachessia è quindi da considerare una rara causa di morte nel paziente dializzato. Così pure nella rivista scientifica annuale dell' U.S. Renal Data System la cachessia e la malnutrizione non vengono menzionate come causa di morte.

Resta comunque la certezza che la malnutrizione alimenta l'alta percentuale di morte per infezione.

#### **4.4 IL RIDOTTO APPORTO CALORICO**

Gli studi sul metabolismo hanno indicato che l'utilizzazione delle proteine è strettamente dipendente all'apporto energetico; quindi un ridotto apporto energetico riduce l'utilizzazione delle proteine, mentre un alto intake calorico ha un effetto *protein-saving*.

E' stato dimostrato che la stessa affermazione è applicabile ai pazienti in HD. In 6 pz con un apporto proteico costante di 1.13 gr/kg di peso ideale/die, il bilancio azotato risultava negativo quando l'intake energetico era di 25 kcal/kg/die e invece bilanciato o positivo con valori di 35 o 45 kcal/kg/die.

E' stato osservato però che la maggior parte dei pazienti in HD ingeriscono meno di 35 kcal/kg/die, e da ciò si può affermare che la deficienza energetica è uno degli importanti fattori che contribuiscono alla diminuita utilizzazione delle proteine assunte con la dieta.

#### **4.5 BASSO INTAKE NUTRIZIONALE E ANORESSIA**

Prendendo in considerazione che la richiesta proteica nei pazienti in HD è accresciuta e che un adeguato apporto energetico è indispensabile per mantenere le riserve energetiche e per

ottimizzare l'utilizzazione delle proteine ingerite, è evidente che bassi intake calorico-proteici sono per questo tipo di pazienti particolarmente dannosi.

E' difficile coprire la richiesta nutrizionale quando il paziente in dialisi tende a perdere l'appetito e spontaneamente riduce il proprio apporto calorico-proteico.

I fattori che possono contribuire ad un basso intake nutrizionale possono essere:

- la tossicità uremica (dialisi inadeguata)
- diete inadeguate o con scarsa palatabilità
- gastropatia
- infiammazione, infezione, sepsi
- copatologie associate
- effetti della terapia di HD:
  - instabilità cardiovascolare
  - nausea e vomito
  - debolezza post-dialisi
- fattori psicosociali e socioeconomici, soprattutto nei pazienti più anziani:
  - solitudine
  - depressione
  - ignoranza
  - povertà
  - abuso di alcool e droghe.

La nausea e il vomito durante e immediatamente dopo la seduta emodialitica, frequentemente associati a instabilità cardiovascolare e debolezza, possono spingere il paziente ad un ridotto introito di cibo durante i giorni della dialisi.

I segni dell'intossicazione uremica includono l'anoressia, la nausea e il vomito e il calo ponderale. Questi sintomi risultano ridotti o inesistenti quando la terapia dialitica inizia, ma compaiono nei pazienti che vengono sottoposti ad un'inadeguata dialisi con un trattamento subottimale. Quest'ultima condizione non si manifesta immediatamente con l'inizio della terapia, ma si sviluppa gradualmente con il diminuire della funzionalità renale residua.

Recentemente Lindsay e Spanner<sup>199</sup> hanno osservato che esiste una relazione tra la quota di efficacia della dialisi (Kt/V) e il PCR; la relazione varia in base al tipo di membrane usate nella dialisi. Il PCR aumenta con l'uso di membrane maggiormente permeabili e biocompatibili. Ciò suggerisce che c'è un feedback negativo mediato da una o più tossine uremiche “anoressizzanti” di grandezza molecolare maggiore rispetto all'urea. Gli agenti inibiscono l'appetito influenzando negativamente l'apporto proteico e forse anche energetico.

L'alimentazione del paziente può variare considerevolmente in funzione dello schema di dialisi. L'intake di cibo, infatti, viene ridotto spontaneamente nelle ore che precedono la seduta dialitica e può essere ulteriormente diminuito nei tre giorni settimanali di intervallo. Riducendo il tempo interdialitico si può allora ottenere un miglioramento dell'intake nutrizionale. Ciò è stato dimostrato da uno studio di ricerca<sup>200</sup> che ha preso in esame otto pazienti: è stato messo a confronto il loro stato nutrizionale e i loro intake nella condizione di un trattamento di HD standard (4 ore tre volte a settimana) e successivamente con un programma di sedute giornaliere di 2 ore. I risultati ottenuti mostrano che il trattamento dialitico breve permetteva ai pazienti un intake di cibo e bevande più regolare, con conseguente incremento nell'apporto calorico e proteico rispettivamente del 13% e del 24% e miglioramento degli indici nutrizionali. Questo studio ci aiuta a capire l'entità del disagio che il paziente si trova ad affrontare ogni qualvolta che lo schema di trattamento emodialitico viene cambiato.

Un altro importante fattore da non trascurare è la riduzione dei pasti consumati che avviene quando il paziente viene ospedalizzato; diverse possono essere le ragioni, ad esempio il digiuno prima e dopo un intervento chirurgico, la sepsi, il dolore o il senso di stanchezza che segue la seduta dialitica. Secondo l'esperienza clinica l'ospedalizzazione provoca un calo dell'assunzione dei pasti all'incirca del 20% e una perdita energetica di circa 2800 kcal nell'arco di una settimana.

---

<sup>199</sup> Lindsay and Spanner, *A hypothesis: the protein catabolic rate is dependent upon the type and the amount of treatment in dialyzed uremic patients*, Am. J. Kidney Dis., 1989

<sup>200</sup> Galland, Traeger, Arkouche, Delawari and Foque, *Short daily hemodialysis and nutritional status*, Am. J. Kidney Dis., 2001

## **4.6 INATTIVITA' FISICA**

Molti dei pazienti sottoposti a terapia di sostituzione renale sono fisicamente inattivi per varie ragioni, ad esempio per affaticabilità e debolezza, anemia, disagio scheletrico-muscolare o per fattori psicologici. L'inattività fisica conduce a deperimento muscolare e favorisce un bilancio azotato negativo.

## **4.7 LA DIETA IPOPROTEICA SEGUITA DAL PAZIENTE PRIMA DELL'INIZIO DELLA DIALISI PUÒ ESSERE CAUSA DI MALNUTRIZIONE?**

Che la dieta ipoproteica migliori la sintomatologia uremica riducendo i livelli di tossine uremiche provenienti per la maggior parte dal metabolismo proteico, e che rallenti la progressione della perdita della funzione renale è una certezza. Così pure è indubbio che sia in grado di ritardare, o migliorare se già presenti, le specifiche complicanze dell'IRC, quali l'acidosi metabolica, l'osteodistrofia renale, l'iperkaliemia e l'ipertensione, dal momento che una dieta con ristretto intake proteico apporta quantità ridotte di solfati, fosfati, potassio e sodio.

Queste considerazioni spiegano il perché la dieta ipoproteica sia stata utilizzata per decenni nel trattamento dei pazienti uremici. La recente discussione intorno all'affermazione *"la dieta ipoproteica dovrebbe essere prescritta con cautela nei pazienti in pre-dialisi"* nasce da due osservazioni:

1. alcuni pazienti con IRC riducono spontaneamente il loro intake proteico quando la funzione renale scende del 25% rispetto al normale;
2. l'ipoalbuminemia nei pazienti in HD è associata con un aumentato rischio di mortalità.

L'affermazione può essere confutata per due ragioni. Innanzitutto con un corretto management nutrizionale i pazienti con IRC che seguono una dieta ipoproteica mostrano un bilancio azotato neutro e dopo un anno dimostrano di mantenere normali valori delle proteine plasmatiche e una normale massa magra. Secondo motivo, il meccanismo che causa ipoalbuminemia nel paziente in HD sembra essere dovuto più allo stato di infiammazione che ad una dieta inadeguata.

Il successo/buon esito della dieta ipoproteica nel paziente con IRC si ottiene assicurando che le richieste dei diversi nutrienti siano garantite dalla dieta e valutando in maniera completa e qualificata lo stato nutrizionale del paziente nel tempo. E' ovvio che queste diete risultano valide solo se vengono coperte le richieste di amminoacidi essenziali e di calorie. I pazienti con IRC trattati con una dieta altamente ipoproteica, e cioè 0.3 g/kg/die, supplementati con ketoanaloghi, hanno mostrato durante un anno di terapia di avere un bilancio azotato neutro, stabili valori antropometrici della massa muscolare e livelli plasmatici stabili di albumina e transferrina (indici delle riserve proteiche viscerali). A conferma del valore della dieta ipoproteica, i pazienti che hanno iniziato la terapia nutrizionale con ridotta concentrazione di proteine plasmatiche hanno mostrato successivamente valori normali.

La dieta a ristretto intake proteico può risultare inadeguata solo se non c'è compliance da parte del paziente e se il monitoraggio nutrizionale non qualitativamente accettabile; solo in queste condizioni il paziente è a rischio di perdere massa magra.

L'intake proteico dei pazienti con IRC può essere facilmente stimato l'azoto di scarto derivato dalla degradazione delle proteine, viene convertito principalmente in urea. Di conseguenza la quota apparente di azoto ureico (escrezione dell'urea + urea accumulata nei liquidi corporei) è strettamente connessa all'apporto proteico. Al contrario, l'escrezione dell'azoto non ureico, quale la componente azotata della creatinina urinaria, l'acido urico, l'ammoniaca, i peptici e l'azoto contenuto nelle feci, non variano in modo significativo con l'intake proteico; la sua escrezione assume infatti un valore medio di 0.031 gN/kg/die. Quando il bilancio azotato è neutro, significa che l'intake d'azoto, e perciò proteico, con la dieta eguaglia l'escrezione della quota apparente d'azoto ureico (U) e dell'azoto non ureico. Se il paziente si trova in uno stato stabile, cioè presenta valori costanti di azoto ureico plasmatico e di peso, la quota apparente di azoto ureico (U) sarà uguale all'escrezione dell'azoto ureico delle 24 ore (UNN).

Per valutare la compliance del paziente basta confrontare l'apporto proteico prescritto con la dieta con l'intake proteico stimato, se si eguagliano significa che il paziente è compliant alla terapia nutrizionale. Se la quota eliminata è maggiore del 25% di quella prescritta con la dieta, esistono tre possibilità:

1. c'è uno stimolo catabolico che causa la degradazione delle proteine corporee e fa aumentare la produzione di azoto di scarto;
2. c'è un'emorragia gastrointestinale;
3. non c'è compliance alla dieta.

Sapendo che i soggetti normali rispondono alla variazione dell'apporto proteico con la dieta attivando un meccanismo adattativi per promuovere il bilancio azotato neutro, Motil et al.<sup>201</sup> hanno misurato nei soggetti normali l'ossidazione degli amminoacidi, la sintesi proteica e la degradazione delle proteine al variare dell'intake proteico (1.5, 0.6 e < 0.6 g/kg/die). I risultati di questo studio sono stati:

- diminuendo l'intake proteico si verifica una riduzione progressiva nell'ossidazione degli amminoacidi, che dovrebbero promuovere l'utilizzazione degli amminoacidi essenziali;
- quando l'intake proteico è di 0.6 g/kg/die si attiva un'altra risposta che diminuisce la degradazione delle proteine;
- i cambiamenti che riguardano la sintesi proteica risultano meno logici.

*Adattamento metabolico in risposta alla restrizione proteica*

<b>Risposta</b>	<b>Cause che determinano la risposta</b>	<b>Benefici</b>
Riduzione dell'ossidazione degli amminoacidi	Ridotto intake proteico con la dieta Proteinuria	Promuove l'utilizzazione degli amminoacidi essenziali
Riduzione della degradazione proteica	L'intake proteico è al di sotto delle richieste minime giornaliere	Viene minimizzata la perdita di massa magra
Stimolazione alla sintesi proteica	Aumenta durante la nutrizione	Rimpiazza le proteine perse durante il digiuno

<sup>201</sup> Motil, Matthews, Bier, Burke, Munro and Young, *Whole-body leucine and lysine metabolism: response to dietary protein intake in young men*, Am. J. Physiol., 1981

I pazienti con IRC senza condizione di catabolismo attivano la medesima risposta metabolica alla restrizione proteica con la dieta. La reazione di adattamento viene alterata quando sono presenti una o più delle seguenti condizioni: acidosi metabolica, infiammazione o infezione, diabete e anoressia.

In conclusione si può quindi affermare che la dieta ipoproteica è vantaggiosa per il paziente con IRC poiché riduce l'accumulo dei prodotti azotati, diminuisce la probabilità di sviluppo dell'acidosi metabolica, della comparsa dell'iperfosfatemia e perciò dell'iperparatiroidismo secondario, dell'iperkaliemia e, se l'apporto di sodio viene ridotto, l'ipertensione risulta meno severa. La dieta ipoproteica quindi allontana nel tempo l'inizio del trattamento dialitico. Un'analisi sull'outcome dei pazienti con IRC trattati per un lungo periodo di tempo con una dieta ipoproteica, mostra che questi pazienti riescono a mantenere valori normali delle proteine plasmatiche, in contrasto con i risultati ottenuti da un'ampia popolazione di pazienti stabili in trattamento dialitico.

*Indici nutrizionali nei pazienti in periodo pre-dialitico ed emodialitico*

Pazienti	Albumina serica (g/dl)	Intake proteico (g/kg/die)
<i>Pre-dialisi</i>	4.1	0.5
<i>Emodialisi</i>	3.7	0.94

L'intake proteico nel paziente in HD risulta < 1.0 g/kg/die nel 61% dei pazienti

#### **4.8 L'INADEGUATEZZA DELLA DIALISI COME CAUSA DI MALNUTRIZIONE**

Le origini della convinzione comune agli specialisti della pratica dialitica sull'importanza della clearance dell'urea come un indice predittivo dell'outcome clinico del paziente, risalgono al National Cooperative Dialysis Study (NCDS) nato con lo scopo di valutare l'adeguatezza dell'HD e portato a termine nel 1981 dopo circa tre anni di ricerca. Oggi, nonostante ne venga riconosciuta l'importanza apportata alla letteratura nefrologica, quello studio risulta in parte sorpassato.

L'NCDS ha preso in esame quattro gruppi di pazienti sottoposti a schemi di dialisi diversi; è stato poi deciso che i gruppi dovessero raggiungere una concentrazione plasmatica di azoto ureico (BUN) di 50 mg/dl o di 100 mg/dl, ottenuti modificando alcuni parametri della procedura dialitica, quali il flusso del sangue, il flusso del bagno di dialisi, la direzione dei flussi e il tipo di dializzatore. I dati ottenuti possono essere così riassunti:

Gruppi	Tempo di dialisi (ore)	BUN da raggiungere (mg/dl)	BUN raggiunto (mg/dl)	URR	Kt/V	BUN predialisi (mg/dl)
I	4.29 ± 0.03	50	51.3 ± 1.1	0.57	0.85	71.2 ± 1.4
II	4.30 ± 0.03	100	87.7 ± 1.4	0.35	0.47	104.9 ± 1.7
III	3.19 ± 0.03	50	54.1 ± 1.1	0.55	0.80	73.1 ± 1.4
IV	3.14 ± 0.03	100	89.6 ± 1.2	0.30	0.45	109.1 ± 1.5

To convert blood urea nitrogen (BUN) to mmol/L, divide by 2.8; Kt/V approximations assume an nPNA of 1.0 g/kg/day (which was the mean nPNA achieved in NCDS). For nPNA range of 0.6 to 1.2, the estimated Kt/V range is as follows: for groups I and III, Kt/V range is 0.4 to 1.05; for groups II and IV, Kt/V range is 0.2 to 0.6

URR approximations assume ultrafiltration and urea generation rate of 0

Gruppi	Ritiri dopo 1 anno (%)	Non ospedalizzati dopo 1 anno (%)
I	18	86
II	45	46
III	6	69
IV	62	31

Risultava quindi dai dati raccolti dall'NCDS che i gruppi II e IV, con più alto valore di azoto proteico nel sangue (BUN), mostravano dopo un anno più alte percentuali di ritiri e di ospedalizzazioni. Un'analisi successiva dimostrò che a più alti valori di BUN corrispondevano anche più alte percentuali di mortalità.

Arrivati a queste conclusioni, lo studio indirizzò verso un'associazione tra più brevi dialisi con maggiori ospedalizzazioni. Questa tendenza però non si è dimostrata statisticamente significativa.

I limiti di questo importante studio sono stati commentati nell'articolo "Adequacy of dialysis revisited" pubblicato nel 2003<sup>202</sup>. Si legge che lo studio NCDS ha escluso nella scelta dei pazienti da esaminare quella che oggi rappresenta la maggioranza della popolazione in HD; sono stati infatti esclusi i pazienti con età superiore ai 70 anni, i pazienti diabetici o con coronaropatia. Inoltre i gruppi con più alti valori di BUN, il II e il IV, raggiungevano valori di URR e Kt/v che rappresentano il livello di HD che non verrà mai amministrato nella pratica clinica.

L'NCDS ha comunque introdotto il modello cinetico dell'urea come la migliore misura della dose di dialisi. Nel 1985 Gotch e Sargeant<sup>203</sup>, partendo da questo studio, introdussero il parametro Kt/V alla nefrologia, facendo della dialisi una pratica più scientifica. Oggi il **Kt/V**, insieme all'**URR** (urea reduction rate), permette di valutare contemporaneamente la clearance dell'urea in rapporto al suo volume di distribuzione nei fluidi corporei e la quota di riduzione dell'urea tra il pre- e il post-dialisi, e perciò vengono considerati un indice attendibile dell'adeguatezza della dialisi. L'uso clinico di questi parametri ha permesso di superare i limiti insiti nella valutazione della sola clearance o del livello di BUN; questi ultimi infatti non offrivano informazioni utili per poter distinguere un paziente dializzato in maniera adeguata da quello malnutrito.

---

<sup>202</sup> Blake, *Adequacy of dialysis revisited*, Kidney International, 2003

<sup>203</sup> Gotch and Sargeant, *A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS)*, Kidney Int., 1985

Nonostante non esista un'evidenza sulla quota di dialisi necessaria per preservare o migliorare lo stato nutrizionale dei pazienti in emodialisi e sulla validità del Kt/V come indice di adeguatezza, la nefrologia ha accettato questo modello e lo ha introdotto come pratica di routine. L'emodialisi adeguata viene definita al momento secondo le DOQI guidelines da un **Kt/V > 1.2** (Dialysis Outcome Quality Initiative), che corrisponde a un **URR di 0.65**. Molti pensano che occorra alzare il valore di Kt/V di riferimento per poter migliorare lo stato nutrizionale.

Maggiori informazioni sono state rese disponibili dall' HEMO Study. Questo studio ha messo a confronto la dialisi con Kt/V di 1.6 associata ad un URR di 0.75 con la dialisi di riferimento proposta dalle DOQI guidelines, e perciò con Kt/V di 1.2 e URR di 0.65, in una popolazione di pazienti con età compresa tra i 18 e gli 80 anni, e ne ha valutato i risultati ottenuti dopo un periodo di 6.5 anni.

Sebbene non sia disponibile un'evidenza definitiva sull'importanza della qualità dell'acqua per lo stato nutrizionale e per l'outcome clinico, vi sono indicazioni che la contaminazione batterica e pirogena del bagno di dialisi può contribuire alla reazione infiammatoria durante il trattamento emodialitico. In alcuni studi è stato espresso che uno stato nutrizionale migliore si possa ottenere con membrane di dialisi maggiormente biocompatibili, ma lo stesso non è stato confermato in altri. Attualmente il ruolo della biocompatibilità delle membrane di dialisi non è chiaro, perciò non possono essere fatte raccomandazioni specifiche.

#### **4.9 OUTCOME CLINICO: INFLUENZA DELLA NUTRIZIONE E DELL'ADEGUATEZZA DELLA DIALISI**

I fattori nutrizionali e l'adeguatezza del trattamento dialitico sono strettamente correlati con l'outcome dei pazienti emodializzati, ma restano ancora controversi i loro relativi contributi/partecipazioni, in particolare quando la dialisi risulta attinente alle raccomandazioni e perciò adeguata (Kt/V >1.2).

La malnutrizione è ora riconosciuta come un importante indice prognostico nei pazienti in emodialisi. Diversi sono i parametri nutrizionali che devono essere presi in considerazione e differenti sono i loro valori prognostici. L'nPCR (normalized Protein Catabolic Rate), che

valuta l'intake proteico del paziente, e l'efficacia della dialisi sembrano essere le maggiori determinanti dello stato nutrizionale del paziente. Nei pazienti che ricevono un'adeguata dialisi il livello di prealbumina risulta essere il parametro nutrizionale più sensibile<sup>204</sup>. Mentre è stato ben dimostrato che gli indici nutrizionali, quali albumina e prealbumina, sono predittivi della morte nei pazienti all'ultimo stadio della malattia renale (ESRD)<sup>205</sup>. Allo stesso modo molti altri studi hanno mostrato che la dose di dialisi e i tempi di trattamento influenzano anch'essi l'outcome del paziente<sup>206</sup>. Nel 1996 è stato fatto uno studio<sup>207</sup> su 1610 pazienti trattati con emodialisi in 20 centri francesi e ne sono stati tratti dati importanti sulla sopravvivenza, sulle condizioni cliniche e nutrizionali in un periodo di 2.5 anni.

*Principali caratteristiche cliniche dei 1610 pazienti all'inizio dello studio*

Età (anni)	59.6 ± 16.5	
Sesso (M/F)	943/667	
Tempo di dialisi (mesi)	63 ± 64	
Kt/V	1.34 ± 0.34	min 1.13
nPCR (g/kg/die)	1.10 ± 0.30	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 4.5	min 19.9
Obs/exp LBM	0.86 ± 0.23	min 0.71
Albumina (g/L)	39.4 ± 5.3	min 36.4
Prealbumina (g/L)	0.33 ± 0.09	min 0.27
Glomerulonefrite cronica	29%	
Nefrite interstiziale	16%	

<sup>204</sup> Aparacio, Cano, Chauveau, Azar, Canard, Flory, Laville and Le verve, *Nutritional status of hemodialysis patients: a French national cooperative study*. French Study Group for Nutrition in Dialysis, Nephrol. Dial. Transplant, 1999

<sup>205</sup> Bergstrom and Lindholm, *Malnutrition, cardiac disease, and mortality*, Perit. Dial. Int., 1999; Cano, Stroumza, Lacombe and Labastie-Coeyrehourcq, *Plasma prealbumin in hemodialysis patients*, Am. J. Kidney Dis., 1994; Kaysen, *Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD*, Am. Soc. Nephrol., 1998

<sup>206</sup> Lowrie and Lew, *Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities*, Am. J. Kidney Dis., 1990; Parker, Husni, Huang, Lew and Lowrie, *Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis*, Am. J. Kidney Dis., 1994

<sup>207</sup> Combe, Chauveau, Laville, Fouque, Azar, Cano, Canard, Roth, Le verve, Aparicio and the French Study Group for Nutrition in Dialysis, *Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1610 french patients*, Am. J. Kidney Dis., 2001

Nefrosclerosi	16%	
Diabete	11%	
Rene policistico	9%	
Altre o sconosciuta	19%	

Obs/exp LBM = rapporto tra massa magra osservata e massa magra attesa

58% ancora in dialisi

24% deceduti

8% trapianto durante il follow-up

6% abbandono del follow-up

4% cambio del centro di dialisi

*Caratteristiche cliniche e biologiche nei tre principali casi di outcome*

*(da Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1610 French patients, 2001)*

<b>Parametri</b>	<b>Deceduti (24%)</b>	<b>Ancora in HD (58%)</b>	<b>Trapianto (8%)</b>
Sesso (M/F)	246/147	524/410	86/49
Età (anni)	69.6 ± 11.2	58.4 ± 15.6	40.9 ± 13.9
Tempo di dialisi (mesi)	59.9 ± 59.4	70 ± 69	42 ± 46
Durata settimanale dell'HD (ore)	11.8 ± 1.7	12.3 ± 1.8	12.4 ± 1.8
Peso corporeo (kg)	62.4 ± 14.1	63.3 ± 13.6	62.9 ± 13.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 ± 4.6	23.2 ± 4.6	22.5 ± 4.2
Obs/exp LBM	0.77 ± 0.17	0.88 ± 0.24	0.93 ± 0.19
Urea pre-dialisi (mmol/L)	22.1 ± 6.7	23.8 ± 6.6	26.8 ± 6.5
Creatinina pre-dialisi (µmol/L)	723 ± 188	828 ± 229	910 ± 207
Bicarbonato (mmol/L)	23.8 ± 3.6	23.2 ± 3.6	22.9 ± 3.7

Albumina (g/L)	37.2 ± 5.2	39.9 ± 4.8	42.5 ± 5.3
Prealbumina (g/L)	0.30 ± 0.09	0.34 ± 0.08	0.39 ± 0.1
Emoglobina (g/L)	10.3 ± 1.5	10.4 ± 1.5	10.4 ± 1.2
Kt/V	1.31 ± 0.3	1.36 ± 0.35	1.33 ± 0.35
nPCR (g/kg/die)	1.01 ± 0.29	1.11 ± 0.37	1.20 ± 0.30

Si può perciò affermare che:

- i parametri nutrizionali più significativi (urea, creatinina, albumina, prealbumina, nPCR e massa magra) risultano più bassi nel gruppo dei pazienti deceduti rispetto agli altri due gruppi;
- il valore del bicarbonato al contrario è più alto nei pazienti deceduti rispetto al gruppo che è stato sottoposto a trapianto renale durante il follow-up;
- risulta minore la durata settimanale dell'emodialisi nei pazienti che successivamente sono morti; la stessa affermazione non vale per l'indice Kt/V;
- peso corporeo e BMI non mostrano differenze tra i diversi gruppi;
- il valore dell'emoglobina non cambia, ma lo studio non ha preso in considerazione il trattamento con l'eritropoietina (EPO);
- lo stato nutrizionale dei pazienti sottoposti a trapianto renale risulta migliore rispetto agli altri due gruppi di pazienti: le concentrazioni di albumina e prealbumina sono più alte, così pure i valori di nPCR e di obs/exp LBM;
- il rapporto M/F non si differenzia tra i tre gruppi;
- la morte dei pazienti emodializzati è strettamente connessa alla causa dell'ESRD, risultando più frequente nei pazienti affetti da diabete e da nefrosclerosi.

Lo studio francese citato ha effettuato anche un'analisi sulla sopravvivenza dei pazienti in trattamento dialitico, estrapolando dai dati i fattori che la influenzano in maniera significativa. Risultano perciò determinanti: età, rapporto obs/exp LBM, concentrazione dell'urea prima della dialisi, creatinina, albumina, prealbumina, nPCR e presenza di diabete<sup>208</sup>. Al contrario la

---

<sup>208</sup> Cfr. allegato

sopravvivenza non è influenzata dal BMI, dalla durata settimanale della dialisi, dall'URR (urea reduction ratio), dal Kt/V, dalla concentrazione di bicarbonato prima della dialisi e dall'emoglobina<sup>209</sup>.

<b>Fattori che influenzano la sopravvivenza in HD</b>	<b>Fattori che non influenzano la sopravvivenza in HD</b>
Età Obs/exp LBM Urea pre-dialisi Creatinina pre-dialisi Albumina Prealbumina nPCR Diabete	BMI Durata settimanale dell'HD Tempo di dialisi URR Kt/V Bicarbonato pre-dialisi Emoglobina

La sopravvivenza dei pazienti emodializzati dopo 1 anno di studio risultava pari all'89.7% ± 0.8%, e dopo 2 anni del 78.4% ± 1.1%. La sopravvivenza però non è associata alla lunghezza del tempo di dialisi, ma piuttosto allo stato nutrizionale che può peggiorare con l'avanzare dell'età a causa della comparsa di complicanze o di altre malattie, oppure per i mutamenti nel modo di alimentarsi e nella composizione corporea che sopraggiungono con l'età. Non è da sottovalutare che il paziente anziano potrebbe trovare più difficoltà nel gestirsi e quindi potrebbe venir meno la compliance al trattamento terapeutico.

La poca influenza dell'adeguatezza della dialisi sulla sopravvivenza, dimostrata dallo studio francese e valutata tramite gli indici Kt/V e URR, non ha trovato tutti d'accordo, in parte perché esistono in letteratura lavori che mostrano come essa sia invece un forte fattore predittivo della sopravvivenza del paziente<sup>210</sup>, e in parte perché lo studio ha utilizzato un Kt/V

<sup>209</sup> Combe, Chauveau, Laville, Fouque, Azar, Cano, Canard, Roth, Le verve, Aparicio and the French Study Group for Nutrition in Dialysis, *Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1610 french patients*, Am. J. Kidney Dis., 2001

<sup>210</sup> Owen, Lew, Liu, Lowrie and Lazarus, *The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis*, N. Engl. J. Med, 1993; Salahudeen, Fleishmann and Bower, *Impact of lower*

superiore a 1.2 e ciò potrebbe influenzare positivamente lo stato nutrizionale<sup>211</sup> e perciò l'outcome.

Comunque sta di fatto che sicuramente i parametri utilizzati nella valutazione dello stato proteico, in particolare i livelli di albumina e prealbumina, hanno valore predittivo sull'outcome dialitico poiché variano riflettendo la composizione corporea attuale del paziente ma non della dose di dialisi. Inoltre, nella popolazione ben dializzata, l'adeguatezza della dialisi non ha influenza sulla sopravvivenza ma essa dipende soprattutto dall'età e dallo stato nutrizionale.

Perciò si può concludere dichiarando che il miglioramento dello stato nutrizionale dei pazienti in trattamento emodialitico si riflette in una sopravvivenza a più lungo termine.

Argomento di discussione è risultato anche il non riconoscimento dell'obesità ( $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e quindi di un aumento della massa grassa come fattore influenzante la sopravvivenza. La critica che viene fatta risiede nella bassa percentuale di casi di obesità presi in considerazione dallo studio francese (6.9%), troppo bassa da poterla assumere come variabile di valore per uno studio scientifico e statistico, anche se nella realtà clinica scarsi sono i casi di obesità tra i pazienti sottoposti ad emodialisi. La disapprovazione si basa sui risultati ottenuti da un altro studio che risale al 1999<sup>212</sup> in cui è stato visto che la percentuale di mortalità diminuisce nei pazienti emodializzati che sono in sovrappeso. In direzione contraria giunge la dimostrazione che i pazienti in sovrappeso sono meno adatti ad una dialisi adeguata e ciò comporterebbe una situazione di sotto-dialisi capace di influenzare negativamente la sopravvivenza di questi pazienti<sup>213</sup>.

Inoltre il migliore stato nutrizionale osservato nei pazienti sottoposti a trapianto renale potrebbe dipendere dalla più giovane età dei pazienti interessati.

---

*delivered Kt/V on the survival of overweight patients on hemodialysis*, Kidney Int., 1999; Lowrie, Chertow, Lew, Lazarus and Owen, *The urea product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose*, Kidney Int., 1999

<sup>211</sup> Marcus, Cohl and Uribarri, *Protein intake seems to respond to increases in Kt/V despite baseline Kt/V greater than 1.2*, Am. J. Nephrol., 1999

<sup>212</sup> Kopple, Zhu, Lew and Lowrie, *Body weight-for-height relationship predict mortality in maintenance hemodialysis patients*, Kidney Int., 1999

<sup>213</sup> Salahudeen et al., *Impact of lower delivered Kt/V on the survival of overweight patients on hemodialysis*, Kidney Int., 1999

Nel 1993 è stato svolto un grosso studio di ricerca su 13473 pazienti in emodialisi<sup>214</sup> in cui è stata dimostrata la correlazione tra livelli dell'albumina serica e dell'URR con il rischio di mortalità. E da allora si sa che:

- la concentrazione plasmatica dell'albumina ha un potere predittivo del rischio di morte 21 volte superiore all'indice URR;
- a valori di albumina serica compresi tra 3.5 – 3.9 g/dl corrisponde il rischio di morte di 1.48; se invece rientrano tra i 3 – 3.4 g/dl il rischio è di 3.13 (la malnutrizione calorico-proteica mostra valori di albumina serica < 2.8 g/dl;
- i pazienti emodializzati affetti da diabete mostrano valori più bassi sia di albumina serica che di URR rispetto ai pazienti non diabetici;
- una bassa URR durante la dialisi è associata con un aumento del rischio di morte e la situazione peggiora se la nutrizione è inadeguata.

#### **4.10 LA GESTIONE NUTRIZIONALE DEL PAZIENTE IN HD COME IL GIUSTO EQUILIBRIO TRA APPORTO DI NUTRIENTI, DOSE DI DIALISI E STATO NUTRIZIONALE**

A conclusione di quanto detto in questo capitolo sulla malnutrizione del paziente emodializzato, risulta indubbio che essa rappresenti un problema serio e diffuso e che sia strettamente correlata con l'outcome dei pazienti stessi.

Lo stato nutrizionale dei pazienti in trattamento dialitico è determinato principalmente dalla quota di intake dei nutrienti. L'energia che viene ricavata dall'organismo dai carboidrati e dai grassi ingeriti può risultare insufficiente e innescare la risposta di adattamento che comporta l'utilizzo delle proteine a scopo energetico e non plastico. Nei pazienti con IRC la situazione è maggiormente complessa perché un apporto proteico aumentato rispetto alle raccomandazioni è responsabile dell'accumulo nell'organismo dei prodotti del metabolismo, e cioè di urea e fosforo, e dell'aggravamento dell'acidosi metabolica. Tutto ciò comporta la richiesta da parte del paziente di una maggiore dose di dialisi e perciò più frequente e di maggiore durata. Esiste inoltre la possibilità che un aumentato intake proteico non contribuisce direttamente al

---

<sup>214</sup> Owen, Lew, Liu, Lowrie and Lazarus, *The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis*, N. Engl. J. Med, 1993

miglioramento della concentrazione serica dell'albumina<sup>215</sup>. Inoltre gli svantaggi di un'eccessiva quota di intake proteico in questi pazienti sono l'accumulo delle tossine uremiche e l'accelerazione dell'acidosi che conducono a iperfosfatemia. E' perciò essenziale per il trattamento dei pazienti in dialisi che venga garantito il giusto equilibrio tra l'apporto dei nutrienti, lo stato nutrizionale e la dose di dialisi.

Tuttavia non va sottovalutato l'intake energetico. E' stato dimostrato come vi sia una diretta correlazione tra il livello di apporto di energia con la dieta e i cambiamenti dei parametri nutrizionali, quindi peso corporeo, circonferenza del braccio, massa magra e massa grassa, bilancio azotato e concentrazione delle proteine plasmatiche. Infatti ad un intake di energia pari a 25 kcal/kgIBW erano associati un bilancio azotato negativo e indici nutrizionali più bassi, anche se l'intake proteico era di  $1.13 \pm 0.02$  g/kg/die; mentre l'apporto energetico medio necessario a mantenere il bilancio azotato neutro e la composizione corporea immutata è di circa 35 kcal/kg/die<sup>216</sup>.

Il valore dell'azoto ureico plasmatico (BUN) è attribuibile all'intake proteico del periodo interdialitico piuttosto che all'efficacia della dialisi<sup>217</sup>. Poiché è stato dimostrato che la dieta ipoproteica normocalorica non provoca effetti deleteri allo stato nutrizionale del paziente con IRC, si potrebbe mantenere uno stato di nutrizione buono e prevenire una richiesta maggiore di dialisi fornendo al paziente una dieta ipoproteica che però assicuri il giusto intake energetico tramite carboidrati e grassi.

Per cui più alti intake di proteine richiedono maggiore dose di dialisi (*high frequency – long time*), un più basso intake proteico con sufficiente intake energetico sono associati a minore dose (*low frequency – short time*), ed entrambe possono dare gli stessi effetti sullo stato nutrizionale.

---

<sup>215</sup> Marcus, Cohl and Uribarri, *Protein intake seems to respond to increases in Kt/V despite baseline Kt/V greater than 1.2*, Am. J. Nephrol., 1999

<sup>216</sup> Slomowitz, Monteon, Grosvenor et al., *Effect of energy intake on nutritional status in maintenance hemodialysis patients*, Kidney Int., 1989

<sup>217</sup> Nakao, Matsumoto, Okada, Kanazawa, Yoshino, Nagaoka and Takeguchi, *Nutritional management of dialysis patients: balancing among nutrient intake, dialysis dose and nutritional status*, Am. J. Kidney Dis., 2003

## ***Capitolo 5. LA VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE IN HD***

### **5.1 DEFINIZIONE E SCOPI**

Lo stato di nutrizione è “la condizione biologica riscontrabile all’atto dell’osservazione che può considerarsi come la risultante dell’equilibrio dinamico che in ciascun momento si realizza tra richieste nutrizionali ed il loro soddisfacimento e che dipende dall’apporto di energia e di nutrienti, dalla loro biodisponibilità ed efficienza di utilizzazione e da ogni altro fattore dell’ambiente esterno ed interno che può su di essi esercitare qualche influenza.

Lo scopo della valutazione dello stato di nutrizione è di rilevare su gruppi di soggetti e su singoli pazienti la prevalenza e/o incidenza di stati di nutrizione inadeguati per difetto o per eccesso a livello biochimico, antropometrico e clinico. A livello del singolo paziente essa permette di formulare in modo appropriato la prognosi e monitorare gli effetti del supporto nutrizionale e della terapia.

Molte sono le difficoltà che si incontrano per ottenere i dati significativi sullo stato di nutrizione, dato che l’organismo ha ampie potenzialità di adattarsi a condizioni avverse, per cui i cambiamenti delle caratteristiche biochimiche e funzionali sono evidenziabili solo quando l’alterazione è di entità tale da superare le capacità di adattamento. Pertanto i metodi di valutazione debbono essere altamente sensibili e specifici. Inoltre, poiché l’interazione tra inadeguatezza della dieta, stato di alterazione o malattia e variabili soggettive ed ambientali è estremamente complessa, è molto difficile individuare se la compromissione dello stato di salute è da attribuire completamente alla dieta o è secondaria a disturbi di altra natura”<sup>218</sup>.

Riassumendo, gli obiettivi della valutazione dello stato di nutrizione sono:

- ✓ Identificare i soggetti a rischio nutrizionale, sia per eccesso che per difetto;
- ✓ Impostare l’intervento nutrizionale adeguato alla singola condizione;
- ✓ Monitorare nel tempo l’efficacia dell’intervento;
- ✓ Valutare la compliance del paziente alla dietoterapia.

---

<sup>218</sup> Fidanza Flaminio, *Valutazione dello stato di nutrizione e rilevamento dei consumi alimentari*, Gnocchi editore 1996

Nel valutare lo stato di nutrizione del paziente con IRC sottoposto a trattamento emodialitico devono essere presi in considerazione diversi parametri (antropometrici, biochimici ed immunologici) e devono essere interpretate le loro strette interrelazioni. Una raccolta delle informazioni è tanto più utile in senso clinico quanto più esse vengono ricercate ed esaminate con metodo analitico. Per questo motivo la valutazione dello stato nutrizionale non può risultare una pratica rapida e semplice, né allo stesso modo può essere condotta con superficialità e trascuratezza. La conoscenza attenta delle condizioni generali nutritive del paziente è indispensabile per l'impostazione del programma diagnostico-terapeutico. Dal momento che la valutazione nutrizionale comprende la ricerca dei parametri non solo antropometrici, ma anche biochimici e immunologici, e poiché questi parametri sono in stretta relazione tra loro, essa deve essere portata avanti dal team medico, di cui fa parte il dietista, in clima di totale collaborazione ed integrazione al fine di potenziare l'efficacia del supporto sia medico che nutrizionale.

La valutazione dello stato di nutrizione assume il suo pieno valore quando ingloba in sé la caratteristica di essere:

- Valutazione di tipo **diagnostico**, cioè individua i compartimenti corporei compromessi e ne ricerca le cause allo scopo di rimuoverle;
- Valutazione di tipo **dinamico**, cioè viene ripetuta regolarmente nel tempo al fine di stimare l'efficacia della dietoterapia.

I pazienti in emodialisi che presentano uno stato di malnutrizione calorico-proteica mostrano una riduzione sia della massa magra che della massa grassa. Per questa ragione nella pratica clinica sono molto importanti la valutazione del tessuto adiposo sottocutaneo e della massa muscolare, oltre alla storia del peso. E' però vero che è la perdita della massa magra ad indicare la deplezione delle proteine muscolari e viscerali, la diminuzione della reazione immunitaria e infine la ridotta capacità d'adattamento dell'organismo.

## 5.2 IL PRIMO APPROCCIO

Nonostante l'importanza dei parametri antropometrici e delle indagini alimentari, non si può trascurare il valore della raccolta delle primissime informazioni di base. Alcuni quesiti essenziali da formulare al paziente al primo incontro potrebbero essere:

- Ha perso peso? Quanti kg e in quanto tempo?
- Si sente di aver perso l'appetito? E da quanto tempo?
- Accusa disturbi gastroenterici (nausea, vomito, diarrea, stitichezza)?
- Ha problemi di deglutizione o di masticazione?
- Quanti pasti mangia al giorno?
- Sta seguendo una dieta? Da chi le è stata prescritta?
- Ha seguito delle diete in passato?
- Vive solo? Chi cucina in casa?
- Mangia spesso fuori casa?
- Quali cibi consuma con più frequenza?
- Ci sono dei cibi che le procurano disturbi?
- Beve caffè? E vino e birra?
- Usa integratori vitaminici o prodotti dietetici?
- L'alvo è regolare?
- Usa prodotti erboristici?
- Usa farmaci?
- Svolge attività fisica?

Queste semplici domande permettono di avere un quadro generale della situazione del paziente. Inoltre sono estremamente importanti per instaurare immediatamente una relazione terapeutica efficace.

## 5.3 INFORMAZIONI ANTROPOMETRICHE

Le misure antropometriche permettono di rilevare informazioni attinenti alla taglia corporea, alla configurazione scheletrica e allo sviluppo dei tessuti molli, e il loro rapporto con

la malattia. Nel soggetto malato le misure antropometriche ci rivelano la reale condizione del paziente e i cambiamenti positivi o negativi che si verificano nel tempo.

Nel percorso evolutivo della malnutrizione, gli esami antropometrici appaiono clinicamente significativi solo dopo che l'organismo non è più in grado di adattarsi alle alterazioni metaboliche e fisiologiche. In questo senso i dati biochimici sono più precoci, dal momento che risultano alterati in corrispondenza delle modificazioni delle riserve corporee.

Un altro importante aspetto da non trascurare è quello di tenere in considerazione i segni clinici di una carenza che sono evidenti al solo atto d'osservazione razionale del paziente. Infatti l'attenzione non deve essere rivolta solo alle alterazioni che conseguono alla perdita di massa magra e grassa, perché esaminando il paziente secondo quello che prende il nome di esame clinico obiettivo si possono estrapolare altre informazioni utili soprattutto per quel che riguarda il metabolismo di vitamine e minerali.

**A. *Peso corporeo e variazioni nel tempo (kg e  $\Delta$  kg)***

Il rilevamento del peso corporeo dovrebbe essere effettuato in condizioni costanti, e in particolare a digiuno, a soggetto scalzo con indosso il vestiario minimo. Lo strumento utilizzato è la bilancia a stadera.

La storia del peso non sempre è già a disposizione al momento del primo incontro con il dietista. In ogni caso il rilevamento del peso assume un ulteriore significato quando, registrato nel tempo, viene interpretato a fini clinici. Infatti, le oscillazioni di peso devono essere interpretate come segue:

<b>Calo di peso</b>	<b>Significato</b>
↓ 10% in 6 mesi	Indice prognostico negativo
↓ 30% in 15 giorni	Può essere letale
↓ 500 g/die	Capacità massima di calo reale della massa magra
> 500 g/die	Perdita di liquidi

## ***B. Peso ideale (IBW)***

### Formula di Lorentz

Nei maschi            Altezza (cm) – 100 – (altezza – 150 /4)

Nelle femmine        Altezza (cm) – 100 – (altezza – 150 /2)

### Formula di Broca

Nei maschi            Altezza (cm) - 100

Nelle femmine        Altezza (cm) – 104

## ***A. Altezza (m)***

Il suo rilevamento è fondamentale per l'identificazione del peso ideale e del BMI.

La misurazione viene effettuata sul soggetto scalzo, in posizione eretta con il dorso perfettamente allineato all'altmetro e con il capo posto in modo tale da mantenere la linea di visione orizzontale.

## ***B. BMI (kg/m<sup>2</sup>)***

L'indice di massa corporea indica la relazione tra peso ed altezza tramite un modello matematico molto semplice. E' il metodo più semplice per stabilire il grado di sovrappeso o di magrezza.

L'indice BMI risulta però molto più utile nella valutazione del sovrappeso e dell'obesità piuttosto che per la malnutrizione.

< 16	III grado di carenza energetica cronica
16 – 17.5	II grado di carenza energetica cronica
17.5 – 18.5	I grado di carenza energetica cronica
18.5 – 24.9	Peso ottimale

25 - 30	Sovrappeso
30 - 40	Obesità di I grado
> 40	Obesità di II grado

In particolare, se il BMI scende al di sotto del peso ottimale aumenta il rischio di :

- Disfunzioni cardiache
- Disfunzioni polmonari
- Shock ipovolemico
- Cachessia.

I rischi, invece, collegati ad un BMI al di sopra del peso ottimale sono:

- Disfunzioni cardiovascolari
- Ipertensione
- Aterosclerosi
- Diabete
- Disfunzioni respiratorie
- Carcinoma gastrico
- Carcinoma del colon.

### ***C. Pliche cutanee***

La misurazione dello spessore delle pliche cutanee (tricipitale, bicipitale, sottoscapolare e sovrailiaca) viene effettuata tramite il plicometro ed è utile per valutare la distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo (50% del totale corporeo) e per un'indicazione dello stato nutrizionale energetico.

Lo strumento utilizzato per la misurazione è il calibro per la plica cutanea o plicometro che, dopo aver esercitato una pressione costante sulla plica, ne permette direttamente la lettura dello spessore in millimetri.

La misurazione delle pliche deve essere:

- ripetuta in ogni parte più volte (almeno tre) per evitare un eccessivo errore sperimentale da parte dell'esecutore,
- lasciando la presa con pollice ed indice dalla plica, e riposizionando le dita dopo un tempo sufficiente a rimuovere l'acqua della cute<sup>219</sup>,
- prendendo come dato definitivo la media delle misurazioni ripetute.

Rilevamento della plica *tricipitale*. Per individuare il punto in cui effettuare la valutazione, si deve misurare nel paziente in posizione eretta con avambraccio sinistro flesso ad angolo retto, il punto intermedio fra l'estremo dell'olecrano e l'estremo del processo acromiale. Il punto viene segnato con matita dermografica sulla parte posteriore del braccio. A questo punto si prende la plica tricipitale tra il pollice e l'indice 1 cm al di sopra del punto trovato e si effettua la misurazione facendo mantenere al paziente il braccio disteso.

Rilevamento della plica *bicipitale*. Sulla parte anteriore del braccio all'altezza già indicata per la tricipitale, la misurazione si effettua facendo mantenere al paziente il braccio disteso ma con il palmo della mano rivolto in avanti.

Rilevamento della plica *sottoscapolare*. La plica viene presa sotto l'angolo della scapola sinistra ad una inclinazione infero-laterale che forma un angolo di 45° con il piano orizzontale.

Rilevamento della plica *sovrailiaca*. La plica viene presa a livello della cresta iliaca con una inclinazione infero-mediale di circa 45° rispetto al piano orizzontale.

#### **D. Circonferenze**

La misura delle circonferenze viene utilizzata per calcolare la massa muscolare.

La più utile in questo contesto è la *circonferenza del braccio (CB)*, che viene rilevata all'altezza indicata anche per le pliche.

---

<sup>219</sup> Blumenkrantz J, Kopple JD, Chan YK, Roberts C, Gandhi V, Gutman RA et al: Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. Am J Clin Nutr 33:1567-1585:1980

Da questa misura si può giungere al calcolo dell'*area muscolare del braccio (AMA)* come di seguito, che indica uno stato di ipo- o ipertrofia muscolare:

$$AMA = CB - (3.14 \times \text{plica tricipitale})^2 / 4 \times 0.314$$

*Area muscolare del braccio (cm<sup>2</sup>) nel soggetto anziano*

### ***E. SGA (subjective global assessment)***

E' un metodo soggettivo che si basa sull'esperienza clinica dello specialista. L'esame fisico si prefigge l'obiettivo di individuare manualmente le seguenti condizioni: la perdita di grasso sottocutaneo, la riduzione della massa muscolare, e la presenza di edema o ascite.

La perdita del tessuto adiposo sottocutaneo viene misurata attraverso la valutazione tattile della plica tricipitale e bicipitale e del cuscinetto di grasso perioculare. La prima zona da esaminare per identificare i depositi di grasso è il braccio. Per determinare la consistenza si dovrà piegare il braccio del paziente e pizzicarne la cute in corrispondenza del tricipite e bicipite. Occorre fare attenzione a non pizzicare la massa muscolare, ma solo i depositi adiposi che si trovano immediatamente sotto la cute. Il cuscinetto adiposo sotto-oculare è un'altra area importante perché nei soggetti che seguono una dieta adeguata i corpi adiposi suboculari presentano un lieve rigonfiamento. Viceversa nei soggetti affetti da malnutrizione grave è possibile riscontrare una depressione o talvolta un colorito più scuro.

Per valutare l'atrofia muscolare il quadricipite e il deltoide sono zone specifiche insieme a clavicola, spalla, costole, scapole, ginocchio e muscolo della coscia. La struttura prominente delle ossa, l'infossamento delle aree, esprimono il dimagrimento del muscolo. L'atrofia muscolare è spesso più visibile nei muscoli della parte superiore del corpo perché più soggetti al processo di riduzione.

L'ultima parte dell'esame fisico è l'esame della presenza di ascite o edema da valutare nei pazienti in emodialisi dato che la dialisi peritoneale potrebbe contraffare l'ascite. La determinazione dell'ascite o edema è difficile da valutare nei pazienti dializzati dal momento che la loro quantità di liquidi corporei può variare enormemente da un giorno all'altro. Se il

paziente sta sempre seduto si può vedere un edema a livello sacrale, se il paziente cammina nella parte bassa delle gambe.

In ogni parte dell'SGA il paziente riceve un punteggio che classifica i singoli aspetti esaminati secondo tre gradi di valutazione dello stato nutrizionale:

- A stato di adeguata nutrizione,
- B lieve o moderata malnutrizione,
- C grave malnutrizione.

Quando l'esame fisico e la storia clinica sono stati completati si può definire lo stato nutrizionale del paziente attraverso la somma dei diversi punteggi. L'SGA è basato più su una valutazione soggettiva piuttosto che numerica.

Il limite di questa tecnica è la soggettività che può ridurre la riproducibilità.

#### **5.4 STRUMENTI UTILIZZATI PER LA VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA NEL PAZIENTE IN HD**

La misura della composizione corporea si basa su modelli a compartimenti del corpo umano. Il modello a due compartimenti (massa alipidica e massa lipidica) non prevede la suddivisione tra lo spazio intracellulare ed extracellulare, perciò risulta inadeguato per la comprensione delle alterazioni che caratterizzano il paziente con malattia renale e dializzato, quali le rapide variazioni di volumi di questi compartimenti.

Il modello a tre compartimenti prevede invece la suddivisione del corpo umano in massa grassa e massa magra, e quest'ultima a sua volta comprende la massa intracellulare e la massa extracellulare. Gli strumenti che vengono ora descritti utilizzano questo modello.

### 5.4.1 La bioimpedenzometria

Il BMI, l'SGA e la plicometria possono essere molto tardivi nel diagnosticare uno stato di malnutrizione, di conseguenza possono condurre ad un ritardo dell'intervento terapeutico. L'utilizzo della bioimpedenzometria (BIA) sembra invece ovviare a questo problema.

La BIA è una tecnica che è entrata nella pratica clinica negli ultimi anni. I suoi vantaggi sono la non invasività, la rapidità e la semplicità d'esecuzione, la riproducibilità dei dati rilevati e il basso costo. Questa tecnica permette di valutare la composizione corporea per via indiretta, cioè tramite modelli matematici: l'apparecchiatura misura la resistenza che i diversi compartimenti (massa magra, massa grassa, struttura scheletrica e liquidi) offrono al passaggio di una corrente elettrica di bassa intensità (800  $\mu$ A) e con un segnale di frequenza di 50 KHz dalla mano destra al piede destro.

L'impedenza umana è composta da due componenti elettriche:

- La resistenza (R)

che risulta minima per la componente alipidica del corpo a causa della presenza di acqua ed elettroliti, al contrario risulta massima per la componente lipidica e ossea;

- La reattanza (Xc)

che viene definita come la forza che si oppone al passaggio di una corrente elettrica a causa di una capacità o condensatore, come ad esempio la membrana cellulare.

Per queste ragioni la resistenza permette di calcolare l'acqua totale corporea, mentre la reattanza viene utilizzata per calcolare la quantità della massa cellulare corporea.

Quindi la BIA calcola in maniera specifica la quantità di acqua totale del corpo (TBW) che si distribuisce uniformemente nella massa alipidica (73% della TBW o  $TBW/0.73$ ), e indirettamente per sottrazione dal peso corporeo ricava la massa grassa.

La BIA permette inoltre di calcolare l'angolo di fase, che misura linearmente la relazione che esiste tra resistenza e reattanza.

Purtroppo questa pratica non misura le due masse in maniera accurata nei pazienti che hanno una composizione corporea che differisce dai giovani adulti in salute con un normale

BMI<sup>220</sup>. In questi soggetti che non rientrano nel range di normalità, le formule matematiche possono fornire risultati non veritieri. In special modo nel paziente sottoposto ad emodialisi, la BIA ricava valori non attendibili sulla composizione corporea perché si viene a perdere la supposizione di base che lo stato d'idratazione sia costante<sup>221</sup>.

I dati offerti dalla BIA prima e dopo la dialisi risultano molto utili se vengono interpretati correttamente, e cioè se si tengono in considerazione le rapide variazioni dei volumi idrici che si associano alla procedura di emodialisi.

#### **5.4.1.1 Modalità d'esecuzione**

La misurazione della resistenza e della reattanza viene effettuata applicando 4 elettrodi, di cui 2 (elettrodi di iniezione di color rosso) servono a far passare attraverso l'organismo la corrente elettrica, e gli altri 2 (elettrodi sensori di color nero) rilevano la differenza di potenziale elettrico che si viene a creare.

Gli elettrodi di iniezione vengono applicati ad una distanza fra di loro maggiore rispetto a quelli di rilevazione, in modo che questi ultimi si vengano a trovare sul percorso della corrente.

Allo stesso modo è essenziale che fra elettrodi di iniezione e di rilevazione si mantenga una certa distanza. I 4 elettrodi devono essere applicati sulla superficie dorsale di una mano e del piede omolaterale:

- gli elettrodi di iniezione vengono posizionati uno all'altezza dell'estremità distale dei metacarpi e l'altro a livello dell'estremità distale dei metatarsi;
- gli elettrodi sensori vengono posizionati uno sulle prominenze distali del radio e dell'ulna e l'altro tra il malleolo mediale e quello laterale della caviglia.

Il corretto posizionamento degli elettrodi è indispensabile per garantire la ripetitività della procedura.

---

<sup>220</sup> Deurenberg, van der Kooij, Evers and Hulshof, *Assessment of body composition by bioelectrical impedance in a population aged over 60 years*, Am. J. Clin. Nutr., 1990

<sup>221</sup> Woodrow, Oldroyd, Turney, Davies, Day and Smith, *Measurements of total body water by BIA in chronic renal failure*, Eur. J. Clin. Nutr., 1996

Il paziente dovrebbe presentarsi all'analisi della bioimpedenza in digiuno da 4-5 ore, senza aver ingerito alcolici da almeno 24 ore e senza aver praticato esercizi fisici da almeno 12 ore. Queste condizioni sono di grande importanza per la stima del metabolismo basale.

All'atto dell'analisi il paziente deve assumere la posizione supina e gli arti devono essere tenuti divaricati (angolo di 45° fra gli arti inferiori e di 30° fra l'arto superiore e il resto del corpo). Inoltre si porrà attenzione affinché il paziente non venga in contatto con materiali metallici, come ad esempio la struttura del letto.

#### **5.4.1.2 Valutazione pre-dialisi**

I dati ottenuti prima dell'inizio della seduta dialitica riflettono i cambiamenti che si sono gradualmente instaurati durante il periodo interdialitico. Solitamente si verifica un aumento dei fluidi organici, e in particolare dell'acqua totale corporea e del volume dei fluidi extracellulari; il paziente presenta perciò uno stato di *iperidratazione*. L'utilità della BIA risiede nell'esprimere la TBW e il volume di fluidi extracellulari in litri e percentuale di peso corporeo, di conseguenza i dati ottenuti indicano direttamente il calo ponderale da programmare per la seduta dialitica.

#### **5.4.1.3 Valutazione post-dialisi**

Una corretta valutazione post-dialisi andrebbe effettuata nell'intervallo di tempo compreso tra 1 ora e 5 ore dopo la fine della seduta dialitica, dal momento che i fluidi corporei raggiungono nuovamente l'equilibrio di distribuzione fra i vari compartimenti. In questo caso, i dati forniti dalla BIA dovranno indicare che il paziente si trova in uno stato di *normoidratazione* e quanto più vicino possibile al valore di idratazione ideale. Il peso secco o asciutto (*dry weight*) del paziente emodializzato può perciò essere definito come il peso post-dialisi con il quale il paziente si trova al punto di idratazione ideale nel nomogramma.

Si capisce bene perciò che la quantificazione del peso asciutto è importante ai fini della valutazione della composizione corporea del paziente sottoposto ad HD. Esso viene anche definito come il peso con il quale il paziente non presenta né una condizione di ipertensione né di ipotensione, in confronto alla sua abituale pressione arteriosa. Si verifica infatti che i pazienti, che mostrano un peso al di sopra del loro usuale peso asciutto, siano spesso in condizione di ipertensione; al contrario, i pazienti che hanno un peso al di sotto del loro usuale peso asciutto possano essere in ipotensione.

La BIA è in questo senso più affidabile e precisa rispetto alla consueta prassi di regolare il peso secco in base ai dati clinici (ematocrito, osmolarità plasmatica, protidemia) e permette di fornire al paziente un trattamento quanto più possibile personalizzato.

Allo stesso modo, il *GRAFO* di Piccoli<sup>222</sup> ottenuto tramite i valori forniti dalla BIA, si è dimostrato un metodo utile e valido, in grado di stimare i cambiamenti che riguardano i liquidi corporei del paziente, e perciò il suo stato d'idratazione e la sua composizione, limitando la ridotta intolleranza cardiovascolare che consegue alla sottrazione dei liquidi per processo emodialitico. Utilizzando la BIA, il grafo risulta ripetibile anche al letto del malato, non invasivo, non è dipendente dall'operatore e può essere effettuato regolarmente.

La validità del grafo deriva da uno studio italiano multicentro che ha esaminato 1367 pazienti con le seguenti caratteristiche:

età (anni)	16 - 89
BMI (kg/m2)	17 - 31
condizione	1116 pazienti asintomatici (stabili) 251 pazienti con ricorrente ipotensione (instabili)
genere	798 maschi 569 femmine

<sup>222</sup> Piccoli Antonio for the italian hemodialysis-bioelectrical impedance analysis Study Group, *Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis*, Kidney International, 1998

I risultati sono stati rappresentati graficamente attraverso la costruzione del vettore Z di impedenza, che risulta dalla relazione tra resistenza e reattanza attraverso i tessuti corporei.

Il vettore di impedenza, ottenuto valutando i pazienti immediatamente prima e dopo la seduta dialitica, è stato confrontato con quello ottenuto da 726 soggetti in salute con lo stesso range d'età e di BMI.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare:

- a. se l'eccesso e la rimozione di liquidi fossero associati con un modello di BIA ben determinato che potesse essere utilizzato nella prescrizione di dialisi;
- b. se i differenti modelli di BIA fossero associati con un differente rischio di morte dopo un periodo di follow-up di due anni.

I risultati ottenuti sono stati i seguenti:

*Grafo RXc nei tre gruppi: soggetti sani di controllo, pazienti emodializzati in condizioni stabili e pazienti emodializzati in condizioni instabili.*

- I vettori di impedenza dei pazienti sottoposti ad HD rispetto ai soggetti in salute sono significativamente più corti e più inclinati verso il basso;
- il gruppo dei pazienti instabili rispetto agli stabili presenta vettori più lunghi ma con un minor angolo di fase;
- la differenza del genere sul vettore è stata osservata in tutti e tre i gruppi: nelle donne il vettore di impedenza è più lungo e meno inclinato;
- la posizione del vettore non è influenzata dall'età dei soggetti;
- nella valutazione post-dialisi si verifica un atteso spostamento del vettore a causa della rimozione dei liquidi in eccesso. I vettori post-HD sono significativamente più lunghi

del normale in entrambi i gruppi, ma i pazienti instabili mostrano un vettore più corto e meno inclinato rispetto agli stabili;

- la quota di fluidi rimossa non differisce in modo significativo tra i pazienti stabili e gli instabili.

*Vettori di impedenza nei pazienti emodializzati con condizioni stabili, prima (ellisse in basso) e dopo (ellisse in alto) la rimozione dei fluidi.*

*Vettori di impedenza nei pazienti emodializzati con condizioni instabili, prima (ellisse in basso) e dopo (ellisse in alto) la rimozione dei fluidi.*

Le ellissi tratteggiate rappresentano la distribuzione del 50% dei vettori individuali prima e dopo l'HD, rispettivamente nei pazienti stabili (figura 2) e nei pazienti instabili (figura 3). Le ellissi di riferimento indicano il limite di tolleranza del vettore di impedenza del 50%, 75% e 95% nella popolazione in salute.

Dalle due figure riportate si può affermare che:

- la maggior parte dei vettori dei pazienti instabili prima dell'HD cade al di fuori dell'ellisse di riferimento del 75% di tolleranza. Ciò significa che, un paziente che all'inizio della seduta dialitica mostra un vettore al di fuori del limite destro dell'ellisse di riferimento del 75% di tolleranza, ha una maggiore probabilità di presentare durante il trattamento una condizione di ipotensione sintomatica;
- la maggior parte dei vettori dei pazienti instabile cade al di fuori dell'ellisse di riferimento del 75% di tolleranza anche alla fine della seduta dialitica;
- la differente e asimmetrica distribuzione dei vettori tra i pazienti stabili e gli instabili è più evidente alla fine della seduta dialitica.

In questo studio sono state prese in considerazione anche le variabili che riguardano i dati di laboratorio.

Questi i risultati:

- non esiste in nessun gruppo una correlazione ben precisa e stabile tra la distribuzione dei vettori e i dati biochimici;
- i valori dell'albumina e dell'emoglobina sono significativamente più bassi nei pazienti instabili (albumina=37 g/l e Hb=96 g/l) se paragonati ai pazienti stabili (albumina=40 g/l e Hb=101 g/l);
- nei pazienti instabili risultano più frequenti i casi di grave anemia (Hb < 80 g/l) e di ipoalbuminemia (albumina < 30 g/l) rispetto ai pazienti in condizione stabile.

A conclusione di quanto riportato sullo studio di Piccoli, si può affermare che un importante passo in avanti è stato compiuto. La prescrizione del peso asciutto sulla base dei sintomi indotti dalla rimozione inappropriata dei liquidi corporei rappresentava il dilemma clinico quotidiano a causa della mancanza di criteri oggettivi oltre a quello del peso corporeo. Da questo studio invece sono stati ottenuti importanti indici per il monitoraggio dello stato di idratazione del paziente indipendentemente da peso corporeo. Dalla misura dell'impedenza sono state tratte le seguenti regole:

1. i cambiamenti ciclici del *wet-dry weight* che si verifica per tre volte alla settimana è connesso allo spostamento ciclico del vettore di impedenza sulle aree ellittiche definite e riferite al grafico RXc. Inoltre il vettore si sposta in maniera parallela all'asse di riferimento della popolazione sana;
2. circa la metà dei pazienti uremici sottoposti ad HD rientra nel terzo quartile della distribuzione dei vettori di impedenza della popolazione sana;
3. circa il 20% dei pazienti con ricorrente ipotensione mostrano vettori più lunghi e meno inclinati rispetto ai pazienti in condizioni stabili, sia prima che dopo la seduta dialitica. I

loro vettori il più delle volte si trovano al di là del limite destro dell'ellisse di riferimento del 75% di tolleranza;

4. la differente posizione del vettore di impedenza dei pazienti instabili rispetto agli stabili è associata a più basse concentrazioni di albumina e di emoglobina, ad instabilità emodinamica e a malnutrizione.

Rimane da determinare se entrambi i gruppi di pazienti in HD, stabili e instabili, con distribuzione vettoriale entro l'ellisse *target* mostreranno una migliore tolleranza al trattamento emodialitico e una più lunga sopravvivenza.

#### 5.4.2 La dexa

Oltre alla pratica della BIA, un altro metodo molto attendibile per valutare la composizione corporea del paziente è la DEXA (assorbimetria a doppia energia a raggi X) che permette in 10-15 minuti di stimare la massa minerale ossea, la massa grassa e la massa magra. L'unico limite di questa tecnica, nata per diagnosticare l'osteoporosi, è che lo stato di idratazione del paziente influenza la stima della massa magra.

### 5.5 VALUTAZIONE DEI SEGNI CLINICI DA CARENZA NUTRIZIONALE E VITAMINICA: L'ESAME CLINICO OBIETTIVO

La valutazione scrupolosa dell'aspetto fisico del paziente offre importanti informazioni, soprattutto per quel che riguarda le forme carenziali di vitamine e minerali.

ORGANO	QUADRO CLINICO	PROBABILE CARENZA NUTRIZIONALE
Condizioni generali	Calo ponderale Aspetto emaciato Atrofia muscolare	Proteine ed energia
Cute	Petecchie, ecchimosi, desquamazione cutanea Seborrea	Vitamina C, K, biotina, riboflavina, acidi grassi essenziali Piridossina, biotina, zinco

	Ipercheratosi follicolare Dermatite	Vitamina A Vitamina A, proteine, zinco
Sottocute	Assottigliato Edema	Proteine ed energia Proteine, tiamina
Mucose	Pallide	Ferro, vitamina E
Unghie	Coilonichi	Ferro
Capelli	Alterazione della struttura e del colore Perdita di capelli	Proteine ed energia Zinco, acidi grassi essenziali, ferro
Occhi	Xeroftalma, emeralopia, chiazze di Bitot, cheratomalacia Iniezione pericheratica Oftalmoplegia Pallore congiuntivale	Vitamina A Riboflavina Tiamina Ferro
Labbra	Lesioni angolari bilaterali Cheilosi	Niacina, riboflavina, piridossina, acido folico, proteine, ferro
Gengive	Gengivite	Vitamina C
Lingua	Rossa, dolente, disepitelizzata, atrofia delle papille	Riboflavina, piridossina, niacina, acido folico, ferro
Tiroide	Tumefazione	Iodio
Struttura scheletrica	Rachitismo, osteomalacia Astenia, parestesie	Vitamina D Tiamina
Apparato gastroenterico	Diarrea	Niacina, acido folico
Fegato	Epatomegalia (statosi)	Proteine
Midollo osseo	Anemia megaloblastica	Acido folico, vitamina B12
Sistema nervoso	Ipogeusia Encefalopatia Cefalea, perdita di memoria Irritabilità, depressione Stato soporoso	Zinco Tiamina Niacina Piridossina Acidi grassi essenziali

## 5.6 LA VALUTAZIONE DELLE PROTEINE PLASMATICHE

Le proteine plasmatiche vengono utilizzate nella valutazione dello stato di nutrizione di un paziente per la loro caratteristica di essere sensibili ai cambiamenti riguardanti le riserve corporee.

Il pool delle proteine viscerali (circa il 15% della massa corporea di un individuo sano) viene esaminato con il monitoraggio della concentrazione sierica di alcune proteine circolanti specifiche. Infatti, la riduzione delle proteine plasmatiche può essere conseguenza di una riduzione della sintesi epatica o di un'iponutrizione soprattutto proteica. In aggiunta a ciò, lo stato catabolico e d'idratazione sono in grado di influenzare la concentrazione serica di queste proteine.

Le proteine monitorate si dividono in:

- proteine a lento turnover (albumina e transferrina);
- proteine a rapido turnover (prealbumina e RetinolBindingProtein).

<i>Proteine plasmatiche</i>	<i>Emivita</i>	<i>Normali valori plasmatici</i>
Prealbumina	2 giorni	10 – 40 mg/dl
Albumina	20 giorni	3.5 – 5.5 g/dl
Transferrina	8 – 10 giorni	270 – 400 µg/dl
RBP	10 – 12 ore	

<i>Proteine plasmatiche</i>	<i>Cause di valori ridotti</i>	<i>Cause di valori normali nonostante la malnutrizione</i>
Albumina	2.8 – 3.5 g/dl Compromissione nutrizionale < 2.8 g/dl	Disidratazione Malnutrizione di tipo marasmatico

	Probabile kwashiorkor Infezione Trauma Sovraccarico idrico Insufficienza cardiaca congestizia Insufficienza epatica grave Sindrome nefrosica	Infusione di albumina
Transferrina	< 270 µg/dl Compromissione dello stato proteico < 200 µg/dl Probabile kwashiorkor Età senile	Stato carenziale di ferro

## 5.7 L'INDAGINE ALIMENTARE

L'indagine alimentare permette di valutare l'introito di energia e nutrienti del paziente. Il *diario alimentare* è la registrazione della quantità e qualità di alimenti ingeriti riferiti ad un periodo di tempo compreso tra i 3 e i 7 giorni. Il paziente può essere aiutato nell'identificazione della quantità del cibo grazie all'impiego di un atlante fotografico in cui vengono rappresentate le porzioni standard di una portata (ad esempio si parla di grande, media e piccola porzione).

L'indagine alimentare permette perciò di:

- ✓ Correggere gli errori alimentari che il paziente inconsapevolmente commette con la sua dieta abituale;
- ✓ Quantizzare l'apporto calorico e proteico;
- ✓ Quantizzare la percentuale di proteine assunte ad alto valore biologico;
- ✓ Quantizzare la qualità di lipidi (saturi, insaturi, polinsaturi) e carboidrati (semplici, complessi) introdotti;
- ✓ Valutare l'apporto di sodio, potassio, fosforo, calcio, colesterolo e fibra;
- ✓ Interpretare le modifiche rilevate per mezzo dell'antropometria e dei valori biochimici;

- ✓ Valutare la compliance alla dieta prescritta;
- ✓ Modulare con il paziente la dieta prescritta;
- ✓ Potenziare la relazione terapeutica tra dietista e paziente.

Il diario alimentare, anche se offre un'accurata stima dei nutrienti, richiede molto tempo per la valutazione da parte del dietista e altrettanta disponibilità e collaborazione da parte del paziente.

Per questa ragione nella pratica clinica si preferisce utilizzare la *storia dietetica (DH)*, che consente una valutazione delle abitudini alimentari più rapida. Essa è un'intervista strutturata che mira a stabilire l'alimentazione del paziente nel corso dei 7-30 giorni precedenti, con l'ausilio dell'atlante fotografico.

Se il paziente ha difficoltà a ricordare la sua abituale alimentazione, risulta necessario optare per il *recall delle 24 ore precedenti (24HR)*. L'impiego ripetuto del 24HR permette ugualmente di ottenere una stima attendibile dell'alimentazione del paziente.

## **5.8 LA VALUTAZIONE DELL'INTERAZIONE FARMACI-NUTRIENTI**

Prendendo in considerazione i farmaci più comunemente impiegati nell'IRC, si può puntualizzare che:

- Gli ACE-inibitori possono causare disgeusia, specialmente ad alti dosaggi;
- I diuretici tiazidici possono causare disturbi gastrici, anoressia, IGT, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipokaliemia, ipercalcemia e ipomagnesiemia;
- I diuretici dell'ansa possono indurre anoressia, nausea, vomito, diarrea, iponatriemia, ipokaliemia ed ipomagnesiemia;
- I calcio-antagonisti possono causare disturbi gastrointestinali;
- Gli antipertensivi ad azione centrale possono condurre a secchezza delle fauci, diarrea o stipsi;
- Gli antigottosi possono produrre disturbi gastrointestinali e diarrea;
- Gli antistaminici possono provocare secchezza delle fauci e iperoressia.

## 5.9 LA VALUTAZIONE IMMUNOLOGICA

Poiché lo stato di malnutrizione può essere associato non solo ad un ridotto apporto calorico-proteico, ma anche ad una condizione che somma uno stato di infiammazione alla presenza di altre patologie oltre a quella renale.

La patogenesi dell'infiammazione nei pazienti dializzati non è ancora chiara, ma di sicuro si aggiunge ad un già complesso quadro clinico caratterizzato da ipercatabolismo, malnutrizione, insufficienza cardiaca cronica con edema e aterosclerosi. Inoltre si possono riscontrare in questi pazienti infezioni croniche quali da *Chlamydia pneumoniae* o gengiviti. Nei pazienti con IRC i livelli sierici di IL-1, IL-6 e TNF-  $\alpha$  risultano aumentati già prima dell'inizio della dialisi, suggerendo che sia la malattia renale per se a contribuire alla comparsa.

Non è inoltre da escludere che possano contribuire a mantenere lo stato di infiammazione sistemica altri fattori legati alla procedura dialitica, come la biocompatibilità delle membrane di dialisi o l'uso del bagno di dialisi non sterile.

In ogni caso l'infezione e la sepsi sono la seconda maggior causa di morte nella popolazione dializzata.

La valutazione dello stato immunitario del paziente comprende che vengano monitorati:

C-reactive protein (CRP)	> 10 mg/l Marker dell'infiammazione legata alla malnutrizione
Linfociti totali v.n. > 1500/mm <sup>3</sup>	< 1500 Possibile immunocompromissione associata a malnutrizione calorico-proteica Terapia con corticosteroidi Tumore al colon
Dosaggio delle IgM, delle IgG e della frazione 3 del Complemento	

Skin-test	Valuta la reattività mediata da cellule
-----------	---

## ***Capitolo 6. Applicazione dell'analisi della bioimpedenza post-dialisi ad un campione di 106 pazienti umbri***

### **METODO**

#### *Pazienti*

Hanno partecipato allo studio 106 pazienti in trattamento nel centro di dialisi dell'Azienda Ospedaliera Silvestrini di Perugia, di cui 33 di sesso femminile e 73 di sesso maschile (perciò con una presenza rispettivamente del 31% e del 69%).

Non sono stati utilizzati né criteri d'esclusione né d'inclusione per i pazienti. La scelta del campione è stata infatti casuale analizzando i valori di bioimpedenza dei pazienti che hanno frequentato il centro di dialisi nei mesi di agosto-settembre-ottobre.

Dei pazienti sono stati considerati dati rilevanti al fine dello studio: età, peso, altezza e BMI.

#### *Apparecchiatura utilizzata per il rilevamento dei dati*

L'analisi bioimpedenziometrica (BIA) è stata eseguita con apparecchio AKERN (Firenze-Italia) in conformità alla tecnica standard tetrapolare total-body (mano-piede) utilizzando un analizzatore a singola frequenza di 50 kHz (BIA-101; Akern-RJL Systems, Florence, Italy).

#### *Rilevamento dei dati*

Il rilevamento della bioimpedenza è stato effettuato su ogni paziente con le modalità standard della valutazione della composizione corporea tramite BIA, e perciò ponendo particolare attenzione al giusto posizionamento degli elettrodi e del paziente, e all'eliminazione di fattori limitanti la validità della misura.

In particolare, la misurazione della resistenza e della reattanza è stata effettuata applicando i 4 elettrodi, di cui 2 elettrodi di iniezione di color rosso e gli altri 2 elettrodi sensori di color nero, sulla superficie dorsale di una mano e del piede omolaterale, selezionando la mano del braccio senza fistola AV:

- gli elettrodi di iniezione sono stati posizionati uno all'altezza dell'estremità distale dei metacarpi e l'altro a livello dell'estremità distale dei metatarsi;
- gli elettrodi sensori, invece, sono stati posizionati uno sulle prominenze distali del radio e dell'ulna e l'altro tra il malleolo mediale e quello laterale della caviglia.

Si è fatta attenzione perciò a collocare gli elettrodi di iniezione ad una distanza fra di loro maggiore rispetto a quelli di rilevazione, in modo che questi ultimi si venissero a trovare sul percorso della corrente. Allo stesso modo ci si è assicurati che fra gli elettrodi di iniezione e quelli sensori si mantenesse una giusta distanza.

Tutte le valutazioni sono state eseguite dopo la seduta dialitica di metà settimana, in particolare 20 minuti dopo la fine della dialisi per permettere il riequilibrio dei liquidi corporei.

All'atto dell'analisi si è fatta premura di far assumere al paziente la posizione supina corretta, cioè tenendo gli arti divaricati (angolo di 45° fra gli arti inferiori e di 30° fra l'arto superiore e il resto del corpo). Inoltre si è fatta attenzione affinché il paziente non venisse in contatto con materiali metallici (collane, anelli, orologio, struttura del letto).

## RISULTATI

numero	sesso	peso	altezza	eta'	BMI	R	AF	Xc
1	F	46,3	142	68	22.9	687	4,91	59
2	M	73,8	164	59	27.4	531	6,45	60
3	M	86,5	158	65	34.6	515	6,21	56

4	M	71,5	169	55	25	431	4,12	31
5	M	62,5	162	54	23.8	523	2,96	27
6	M	58	163	57	21.8	406	5,07	36
7	M	65,3	167	79	23.4	505	5,66	50
8	F	67,7	158	74	27.1	434	6,18	47
9	M	76,7	171	69	26.2	506	4,63	41
10	M	100	158	66	40	347	4,12	25
11	M	84	168	49	29.7	614	6,97	75
12	M	86,2	164	75	32	487	7,61	65
13	M	70,8	165	60	26	500	1,26	11
14	M	66,5	173	62	22.2	500	5,83	51
15	M	89,6	173	63	29.9	475	5,53	46
16	M	72,4	164	59	26.9	404	5,24	37
17	M	81	172	59	27.3	477	7,05	59
18	M	57,3	158	67	22.9	584	5,19	53
19	M	96,4	178	69	30.4	378	2,88	19
20	M	68,8	177	61	21.9	484	3,67	31
21	F	65,5	155	85	27.2	680	3,03	36
22	F	66,2	154	70	27.9	461	3,48	28
23	M	85,5	166	60	31	510	5,60	50
24	M	59,4	161	60	22.9	474	6,50	54
25	F	82,5	167	57	29.5	518	5,95	54
26	M	63	178	46	19.8	475	5,18	43
27	F	62,4	161	17	24	557	5,74	56
28	M	68,5	173	55	22.8	478	5,14	43
29	M	80,3	170	69	27.7	481	3,45	29
30	F	45,8	153	79	19.5	532	4,30	40
31	M	71	161	79	27.3	470	2,56	21
32	F	50,8	152	75	21.9	603	6,25	66
33	F	63	162	52	24	633	6,31	70
34	F	41,5	150	70	18.4	658	3,48	40
35	M	62,1	168	26	22	440	9,80	76
36	M	62,2	178	69	19.6	645	5,58	63
37	F	52	167	23	18.6	707	5,58	69
38	M	50	155	77	20.8	490	1,75	15
39	M	49,5	156	64	20.3	515	4,00	36
40	M	60,3	166	59	21.8	602	5,51	58
41	M	78	174	57	25.7	475	7,20	60
42	M	71,4	169	79	24.9	506	4,18	37
<b>numero</b>	<b>sexso</b>	<b>peso</b>	<b>altezza</b>	<b>età</b>	<b>BMI</b>	<b>R</b>	<b>AF</b>	<b>Xc</b>
43	F	47,5	151	72	20.8	607	3,30	35
44	M	66,5	153	66	28.4	752	7,95	105
45	F	41	158	75	16.4	665	5,93	69
46	M	76,2	177	66	24.3	616	4,83	52
47	M	55,7	160	81	21.7	478	5,14	43

48	F	62	156	60	25.4	601	6,08	64
49	M	53	171	71	18.1	570	2,01	20
50	M	60,3	159	63	23.8	573	2,60	26
51	M	58	161	56	22.3	458	6,85	55
52	M	48,1	170	27	16.6	553	5,17	50
53	M	84	180	49	25.9	395	4,78	33
54	M	69	168	80	24.4	618	3,15	34
55	F	99,4	150	68	44.1	577	5,15	52
56	M	71,5	171	77	24.4	461	3,23	26
57	F	55	156	65	22.6	597	4,79	50
58	M	48,4	166	19	17.5	701	7,00	86
59	F	49	151	56	21.4	640	5,89	66
60	M	94,5	185	77	27.6	505	6,11	54
61	M	47	171,5	66	15.9	636	3,96	44
62	F	63	158	70	25.2	446	3,98	31
63	F	85,3	162	74	32.5	574	3,49	35
64	F	51	160	43	19.2	525	4,03	37
65	M	63,3	164	34	23.5	469	7,65	63
66	F	41	159	20	16.2	926	6,35	103
67	M	78	173	63	26	439	4,69	36
68	M	66,2	155	78	27.5	580	6,89	70
69	M	54,5	161	74	21	706	4,78	59
70	M	89	184	43	26.2	537	4,90	46
71	M	72	182,5	53	21.6	531	1,51	14
72	M	66,6	164	20	24.7	454	5,79	46
73	M	64	169	59	22.4	455	5,53	44
74	M	78,5	168	63	27.8	567	4,94	49
75	M	72,5	175	78	23.6	564	4,26	42
76	F	54,9	148	72	25	502	5,35	47
77	F	65	164	62	24.1	636	6,46	72
78	M	64	172	69	21.6	585	4,01	41
79	M	69	178	40	21.7	485	5,30	45
80	M	65,2	165	83	23.9	475	3,98	33
81	F	73,2	156	78	30	627	4,47	49
82	M	84,5	173	33	28.2	546	5,65	54
83	F	57,9	149	74	26	673	2,81	33
84	M	74	187	33	21.1	502	6,71	59
85	M	60	165	56	22	562	5,69	56
86	F	55,1	154	63	23.2	690	3,90	47
87	F	65,9	150	61	29.2	605	4,63	49
<b>numero</b>	<b>sezzo</b>	<b>peso</b>	<b>altezza</b>	<b>età</b>	<b>BMI</b>	<b>R</b>	<b>AF</b>	<b>Xc</b>
88	M	71,1	171	71	24.3	538	5,21	49
89	F	75	155	71	31.2	579	3,86	39
90	F	69,8	160	74	27.2	706	5,99	74
91	M	75,8	158	74	30.3	590	7,15	74

92	M	79	160	74	30.8	488	2,35	20
93	M	104	160	51	40.6	386	5,92	40
94	M	54,7	150	77	24.3	533	3,76	35
95	M	55,3	172	75	18.6	775	3,77	51
96	M	82,5	175	60	26.9	513	9,41	85
97	M	63,5	172	61	21.4	515	5,22	47
98	M	92,3	164	68	34.3	433	4,23	32
99	F	53,8	154	42	22.6	637	3,68	41
100	F	67,6	158	71	27	632	6,95	77
101	M	70,5	181	28	21.5	446	5,76	45
102	M	63,8	163	64	24	607	5,74	61
103	F	60,2	151	70	26.4	521	4,17	38
104	F	64	144	59	30.8	427	4,55	34
105	M	46,9	152	35	20.2	562	5,19	51
106	M	77	168	42	27.2	483	6,03	51

Lo studio è avanzato secondo tre fasi d'azione:

1. Calcolo delle medie dei dati ritenuti rilevanti al fine dello studio (età, peso, BMI ed angolo di fase) in base al genere e al totale complessivo dei pazienti esaminati.

	<b>F</b>	<b>M</b>	<b>Totale complessivo</b>
N° pazienti	33	73	106
Media di peso (kg)	60.61	70.11	65.36
Media di età (anni)	62.7	60.0	61.35
Media di BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0	24.8	24.9
Media di AF (gradi)	4.87	5.09	4.98

2. Elaborazione dei dati ottenuti sull'angolo di fase e successiva suddivisione del campione complessivo in 10 gruppi.

<b>gruppi</b>	<b>AF</b>	<b>Totale pazienti</b>	<b>M</b>	<b>F</b>
---------------	-----------	------------------------	----------	----------

1	0 – 0.99	0	0	0
2	1.00 – 1.99	3	3	0
3	2.00 – 2.99	7	6	1
4	3.00 – 3.99	17	8	9
5	4.00 – 4.99	22	14	8
6	5.00 – 5.99	32	24	8
7	6.00 – 6.99	16	9	7
8	7.00 – 7.99	7	7	0
9	8.00 – 8.99	0	0	0
10	9.00 – 10.00	2	2	0
n. totale		106	73	33

L'angolo di fase (AF) viene ottenuto dal rapporto fra resistenza e reattanza e viene misurato in gradi. Nel soggetto sano il range di normalità è compreso tra valori di 4° e 10°.

L'angolo di fase indica lo stato d'idratazione del paziente emodializzato dal momento che:

- un basso valore è dovuto ad una scarsa reattanza, indicando un'espansione del compartimento extracellulare e perciò una condizione di ritenzione idrica o di edema;
- un elevato valore è associato invece ad un'alta reattanza, indicando una riduzione del compartimento extracellulare e di conseguenza uno stato di disidratazione.

Nella lettura dei dati ottenuti dai pazienti dializzati si deve tener conto di quelli che vengono indicati come parametri ottimali di riferimento per l'angolo di fase (da *Semeiotica del rene e delle vie urinarie, a cura di Nicola Di Paolo, 1995*).

<b>Età (anni)</b>	<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>
-------------------	---------------	----------------

< 30	> 7	> 6
30 - 50	> 6	> 5
51 - 70	> 5	> 4.8

3. Inserimento dei dati riguardanti lo stato d'idratazione dei singoli pazienti nel grafico proposto da Piccoli<sup>223</sup>. Il grafico permette di evidenziare i singoli casi che mostrano un alterato stato d'idratazione (ipoidratazione o iperidratazione).

La posizione occupata dai singoli pazienti nel grafico viene interpretata come segue:

***Visualizzazione delle posizioni occupate dai pazienti analizzati  
in base al loro stato d'idratazione***

DISCUSSIONE

Al termine della raccolta dei dati e della loro lettura possiamo affermare che:

- la media dei BMI dei pazienti in trattamento emodialitico esaminati risulta nella norma;
- la media dei valori dell'angolo di fase nel periodo post-dialisi risulta nella norma;

---

<sup>223</sup> Antonio Piccoli for the Italian Hemodialysis-Bioelectrical Impedance Analysis (HD-BIA) Study Group, *Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis*, *Kidney International*, vol. 53, pp 1036-1043, 1998

- valutando singolarmente i pazienti dializzati si evidenzia che il 3% del campione mostra uno stato di iperidratazione nel post-dialisi (punti localizzati nella parte bassa del grafico), mentre il 9.5% si trova in una condizione di ipoidratazione (punti posizionati nella parte alta del grafico);
- si nota inoltre che sono pochi i singoli casi di alterata massa magra e di struttura (2%) e di pazienti cachettici (neanche il 2%).

Si può quindi concludere che lo studio dei 106 pazienti in trattamento di emodialisi non ha evidenziato una condizione generale di alterazione dello stato nutrizionale e della composizione corporea, indicando che la terapia dialitica che viene effettuata è adeguata e che la dietoterapia risulta efficace.

## ***Capitolo 7. IL RUOLO DEL DIETISTA NELLA GESTIONE NUTRIZIONALE DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO EMODIALITICO***

### **7.1 L'IMPORTANZA DEL DIETISTA "RENALE": A EUROPEAN CONSENSUS**

La grande importanza che la dietoterapia riveste nel paziente con IRC spiega completamente l'essenzialità della presenza all'interno del team medico della figura professionale del dietista.

Nel 2002 è stato pubblicato il documento che riguarda il consenso europeo raggiunto sullo stato di nutrizione del paziente in emodialisi, in cui viene definita la figura del "dietista renale" e il ruolo pilota che esso riveste nella programmazione e gestione nutrizionale<sup>224</sup>.

Si legge: "il dietista riveste un ruolo pilota nella gestione nutrizionale del paziente in dialisi. Il counselling dietetico dovrebbero essere fornito ai pazienti dall'inizio del trattamento sostitutivo, allo scopo di apportare con la dieta le quote raccomandate dei nutrienti. Il counselling dietetico può anche rivestire un ruolo importante nel trattamento integrato per il controllo dell'iperfosfatemia, sebbene la maggior parte dei pazienti necessita della terapia con chelanti del P per poter assicurare un adeguato intake proteico".

L'identificazione dei pazienti con malnutrizione calorico-proteica incipiente o conclamata è possibile solo se viene offerta ai pazienti la possibilità di essere supportati dal dietista che ne valuta periodicamente lo stato di nutrizione e svolge periodicamente attività di counselling dietetico; in questo senso il dietista può ridurre il rischio di un outcome sfavorevole del paziente. Difatti, non di rado lo stato di malnutrizione si instaura o peggiora, se già presente, perché viene data una dieta inadeguata a causa della tradizionale preferenza di prescrivere la restrizione nutrizionale piuttosto che fornire la counselling dietetica. Ma ogni giorno perso di un intake nutrizionale e calorico ottimale, necessiterà di settimane o mesi di sforzi perché uno stato nutrizionale adeguato possa essere raggiunto.

Si legge ancora nel documento a questo proposito: "gli intake ottimali di energia e proteine possono non essere facilmente raggiungibili per le seguenti ragioni:

---

<sup>224</sup> Locatelli, Fouque, Heimbürger, Drueke, Cannata-Andia, Horl and Ritz, *Nutritional status in dialysis patients: a European consensus*, Nephrol. Dial. Transplant, ERA-EDTA, 2002

- A. i pazienti possono presentarsi al trattamento dialitico già in stato di anoressia da un periodo di tempo più o meno lungo (mesi o settimane), in particolare se provengono da una condizione di *under-managed*;
- B. i cambiamenti nello stile di vita possono avere effetti psicologici e i pazienti potrebbero presentarsi ostili e non voler modificare il comportamento e le abitudini alimentari. Ciò è specialmente importante dal momento che qualsiasi ritardo o proroga nel provvedere ad un adeguato intake induce una perdita delle riserve energetiche e della massa magra-proteica, ed entrambe non risultano facilmente recuperabili.”

A proposito del ruolo del dietista nella compilazione ed attuazione del piano nutrizionale viene scritto:

“Per decenni i pazienti con insufficienza renale hanno seguito consigli dietetici che venivano modulati in base al grado di disfunzione renale e di funzione residua. I dati della letteratura nefrologica indicano che l'intake di energia ottimale è pari a 35 kcal/kgBW/die. L'intake ottimale di proteine può variare invece da 0.6 g/kgBW/die nei pazienti pre-dialisi in condizioni stabili a 1.3-1.5 g/kgBW/die in casi particolari quali nel periodo immediatamente successivo al trapianto o nella malattia acuta durante la dialisi di mantenimento. In aggiunta a ciò le individuali alterazioni della potassiemia e del metabolismo calcio-fosforo possono complicare ulteriormente le prescrizioni dietetiche. Le diete per l'insufficienza renale includono una specifica selezione dei cibi, e esiste un'ampia evidenza che, ad ogni stadio dell'IRC, un intake energetico sufficiente sia sempre il maggior goal terapeutico. Perciò la maggior parte dei pazienti, se non tutti, dovrebbero essere educati e supportati dal “dietista renale”.

Inoltre, poiché dall'esperienza degli autori circa il 30-50% dei pazienti entra in dialisi senza aver mai incontrato un dietista, il piano terapeutico dovrebbe iniziare il più presto possibile allo scopo di evitare o trattare un potenziale stato di malnutrizione entro le due settimane dall'inizio della dialisi.

A questo riguardo crediamo che la valutazione nutrizionale, comprensiva della compilazione del piano dietoterapeutico, dovrebbe essere effettuata non più tardi di 1-2 settimane prima dell'inizio della dialisi, e dovrebbe essere ripetuta periodicamente tramite l'adozione del diario alimentare compilato dal paziente nel suo ambiente di casa. La durata ottimale di registrazione

del diario alimentare dovrebbe essere di almeno 3 giorni, ma possibilmente di una settimana. L'ideale sarebbe che il monitoraggio dietetico venisse attuato dal "dietista renale" o dal nefrologo se il dietista specializzato non è disponibile per questo incarico.

Indirizzando alla scelta dei cibi, il dietista incoraggia il paziente a modulare attivamente e con compartecipazione la propria dieta, in modo che risulti il più possibile palatabile, e a non essere troppo spaventato dai problemi dell'iperkaliemia e del sovraccarico di liquidi. Questo consiglio dovrebbe essere fortemente rinforzato dal team medico, in particolare quando il paziente ha ancora la capacità di diuresi, magari attraverso l'adattamento della tecnica dialitica in base alle necessità individuali del singolo paziente.

La recente pratica clinica di programmi di dialisi giornaliera mostrano che una dieta più libera può essere prescritta ai pazienti che passano dallo schema standard delle 3 sedute settimanali a quello più breve di 2 ore tutti i giorni. Aderendo a questo programma terapeutico, il peso corporeo aumenta e la composizione corporea migliora in risposta all'aumento nell'intake di cibo, che procura un maggior apporto calorico e proteico rispettivamente del 13% e 24%<sup>225</sup>. La dialisi giornaliera non può però essere raccomandata ad ogni paziente, essa risulta opportuna come terapia di soccorso in certe gravi situazioni."

Infine, "il dietista raccoglierà importanti informazioni nutrizionali almeno tre volte all'anno, utilizzando anche il diario alimentare (che attualmente rappresenta l'unico strumento per la stima dell'apporto calorico), sulle misure antropometriche e, in collaborazione con lo staff medico, sull'nPNA, l'albumina serica, la prealbumina, il colesterolo totale, lo stato calcio-fosforo, il guadagno di peso nel periodo interdialitico e l'intake di sale."

Nelle nuove linee guida italiane viene scritto: "la valutazione e monitoraggio del paziente viene effettuato all'inizio del trattamento, ed in seguito con frequenza almeno semestrale a decisione da parte di un dietista, al fine di ottimizzare l'apporto delle sostanze nutrienti ed in special modo dell'apporto calorico"

---

<sup>225</sup> Galland, Traeger, Arkouche, Delawari and Fouque, *Short daily hemodialysis and nutritional status*, Am. J. Kidney Dis., 2001

In effetti molti articoli in letteratura<sup>226</sup> fanno riferimento al fatto che se la dieta ha un successo questo si deve all'intervento periodico di un dietista esperto in dietetica nefrologica, perché in grado di elaborare una dieta appropriata alla patologia e accettabile per il paziente.

Più avanti viene ricordato: “lo stato nutrizionale è correlato con la funzione renale: al ridursi del filtrato glomerulare si osserva un peggioramento degli indici nutrizionali”, ed ancora “si raccomanda tuttavia estrema attenzione all'introito di proteine e calorie del paziente in quanto, così come accade nel paziente nefropatico non a dieta, anche nei pazienti in terapia dietetica si osserva, nel tempo una spontanea tendenza alla riduzione dell'introito proteico-calorico.”

Riassumendo, sono competenze del dietista esperto in dietetica nefrologica:

- ✓ Effettuare periodicamente la valutazione nutrizionale del paziente allo scopo di delineare con precisione la condizione individuale del singolo e di diagnosticare precocemente la probabile insorgenza dello stato di malnutrizione;
- ✓ Identificare i pazienti a rischio di malnutrizione;
- ✓ Elaborare il piano alimentare personalizzato che risulti palatabile e vario;
- ✓ Gestire il controllo dell'iperfosfatemia con la dieta;
- ✓ Gestire il controllo dell'iperpotassiemia con la dieta;
- ✓ Gestire il controllo dell'ipertensione arteriosa e dell'apporto di sodio;
- ✓ Valutazione della compliance alla dieta;
- ✓ Modulare la dieta in modo tale da massimizzare la compliance coinvolgendo attivamente il paziente;
- ✓ Effettuare il monitoraggio regolare degli intake dei nutrienti e delle calorie tramite l'utilizzo del diario alimentare;
- ✓ Svolgere attività di counseling dietetico al paziente e ai familiari che ne hanno cura;
- ✓ Organizzare gli incontri di counseling in modo tale da assicurare una valutazione dello stato di nutrizione efficace;
- ✓ Motivare il paziente all'autogestione e alla scelta critica degli alimenti;
- ✓ Essere quanto più pratica possibile;

---

<sup>226</sup> Chaveau, Barthe, Rigalleau, Ozenne, Castaing, Delclaux, De Precigout, Combe and Aparicio, *Outcome of nutritional status and body composition of uremic patients on a very low protein diet*, Am. J. Kidney Dis., 1999

- ✓ Motivare il paziente ad una regolare, anche se moderata, attività fisica;
- ✓ Valutare, in caso di presenza di malnutrizione, la necessità di un intervento di nutrizione artificiale.

Attualmente è improbabile che tutti i pazienti emodializzati, o perlomeno quelli diagnosticati come più a rischio, stiano beneficiando di un tale piano terapeutico. E' perciò auspicabile che negli anni futuri vengano compiuti maggiori sforzi, perché prefiggendo come obiettivo sanitario un'ottima gestione nutrizionale per ogni paziente con IRC venga realizzato un piano organizzativo standard che possa servire da riferimento.

## **7.2 IL DIETISTA NELLE NKF K/DOQI GUIDELINES 2000**

### **C. APPENDICES (ADULT GUIDELINES)**

#### **Appendix IV. Role of the Renal Dietitian**

Implicit in many of the guidelines in this document is the availability to the patient of an individual with expertise in renal dietetics. Implementation of many of the guidelines concerning nutritional assessment (anthropometry, subjective global assessment, dietary interviews and diaries, and integration of the results of nutritional measurements) and nutritional therapy (developing a plan for nutritional management, counseling the patient and his/her family on appropriate dietary protein and energy intake, monitoring nutrient intake, educational activities, and encouragement to maximize dietary compliance) is best performed by an individual who is trained and experienced in these tasks. Although occasionally a physician, nurse, or other individual may possess the expertise and time to conduct such activities, a registered dietitian, trained and experienced in renal nutrition, usually is best qualified to carry out these tasks. Such an individual not only has undergone all of the training required to become a registered dietitian, including, in many instances, a dietetic internship, but has also received formal or informal training in renal nutrition. Such a person, therefore, is particularly experienced in working with MD patients as well as individuals with CRF.

There appears to be a general sense among renal dietitians, based on experience, that an individual dietitian should be responsible for the care of approximately 100 MD patients but

almost certainly no more than 150 patients to provide adequate nutritional services to these individuals. Because, in many dialysis facilities, the responsibilities of the renal dietitian are expanded beyond the basic care described in these guidelines (eg, monitoring protocols and continuous quality improvement), these facilities should consider a higher ratio of dietitians to patients. Randomized prospective controlled clinical trials have not been conducted to examine whether this is the maximum number of patients at which dietitians are still highly effective.

## I. ADULT GUIDELINES

### A. MAINTENANCE DIALYSIS

#### **1. Evaluation of Protein-Energy Nutritional Status**

##### R A T I O N A L E

Patients undergoing MHD or CPD frequently have low protein and energy intake. Evidence indicates that for patients ingesting low protein or energy intakes, increasing dietary protein or energy intake improves nutritional status. It is important, therefore, to monitor the dietary protein and energy intake of MHD and CPD patients. A number of studies in individuals without renal disease indicate that dietary diaries and interviews provide quantitative information concerning intake of protein, energy, and other nutrients. It is recommended, therefore, that

individuals undergoing MHD or CPD periodically maintain 3-day dietary records followed by dietary interviews conducted by an individual trained in conducting accurate dietary interviews and calculating nutrient intake from the

diaries and interviews, eg, a registered dietitian, preferably with experience in renal disease. When staffing conditions limit the time available to conduct more formal assessments of nutritional intake, a 24-hour dietary recall may be substituted for dietary interviews and/or diaries in nutritionally stable patients.

##### RECOMMENDATIONS FOR RESEARCH

1. Techniques to improve the reliability and precision of dietary interviews or diaries for MD patients are needed.

2. Other less laborious and more reliable methods to estimate nutrient intake, particularly energy intake, are needed. predictability of morbidity, mortality, or other clinical outcomes.

The advantages to using these individual nutritional measures are discussed in Guidelines 3 and 8 through 10 and in Appendices III, V, and VII. The combination of these measurements provides an assessment of visceral and somatic protein pools, body weight and hence fat mass, and nutrient intake.

Serum albumin is recommended for routine measurement because there is a large body of literature that defines the normal serum albumin values, characterizes the nutritional and clinical factors affecting serum albumin concentrations, and demonstrates the relationship between serum albumin concentrations and outcome. Body weight, adjusted for height, is proposed because of the clear association between body weight and body fat mass and because body weight is correlated with clinical outcome. SGA is recommended because it gives a comprehensive overview of nutritional intake and body composition, including a rough assessment of both muscle mass and fat mass, and because it is correlated with mortality rates. Assessment of nutrient intake is essential for assessing the probability that a patient will develop PEM, for evaluating the contribution of inadequate nutrient intake to existing PEM, and for developing strategies to improve protein-energy nutritional status. Also, nutrient intake is correlated with clinical outcome. nPNA provides an independent and less time consuming assessment of dietary protein intake (DPI). Dietary interviews and diaries can be used to assess intake not only of protein and energy but also of a variety of other nutrients as well as the pattern and frequency of meals (information that may aid in identifying the cause of inadequate nutrient intake). A low predialysis or stabilized serum urea level may indicate a low intake of protein or amino acids.

#### RECOMMENDATIONS FOR RESEARCH

1. Research is necessary to identify and validate the following:

- (a) The optimal panel of measures to screen for disorders in nutritional status.
- (b) The optimal panel of measures for a comprehensive assessment of nutritional status.
- (c) The optimal frequency with which these nutritional measures should be employed.

2. More information is needed concerning the appropriate parameters to be used for assessment of body composition (eg, for expressing dual energy x-ray absorptiometry [DXA] measurements, anthropometry, and the creatinine index).
3. Patient subgroups should be identified (eg, elderly, obese, severely malnourished, or physically very inactive individuals) for whom the use of specialized combinations of body composition measures are beneficial.

## C. APPENDICES (ADULT GUIDELINES)

### Appendix III. **Dietary Interviews and Diaries**

There are several methods for estimating dietary nutrient intake. The most common methods are food intake records and dietary recalls. The dietary recall (usually obtained for the previous 24 hours) is a simple, rapid method of obtaining a crude assessment of dietary intake. It can be performed in approximately 30 minutes, does not require the patient to keep records, and relies on the patient's ability to remember how much food was eaten during the previous 24 hours. Accurate quantification of the amounts of foods eaten is critical for the 24-hour recall. Various models of foods and measuring devices are used to estimate portion sizes. Advantages to the recall method are that respondents usually will not be able to modify their eating behavior in anticipation of a dietary evaluation and they do not have to be literate. Disadvantages of the 24-hour recall include its reliance on memory (which may be particularly limiting in the elderly), that the responses may be less accurate or unrepresentative of typical intakes, and that it must be obtained by a trained and skilled dietitian.

Dietary diaries are written reports of foods eaten during a specified length of time. A food-intake record, lasting for several days (3 to 7 days), provides a more reliable estimate of an individual's nutrient intake than do single-day records. Records kept for more than 3 days increase the likelihood of inaccurate reporting because an individual's motivation has been shown to decrease with increasing number of days of dietary data collection, especially if the

days are consecutive. On the other hand, records maintained for shorter times may not provide accurate data on usual food and nutrient intakes. The actual number of days chosen to collect food records should depend on the degree of accuracy needed, the day-to-day variability in the intake of the nutrient being measured, and the cooperation of the patient. When food records are chosen to estimate dietary energy and DPI in MD patients, it is recommended that 3-day food records be obtained for accuracy and to minimize the burden on the patient and/or his family. Records should include at least one weekday and one weekend day, in addition to dialysis and nondialysis days for MHD patients, so that variability in food intake can be estimated more accurately.

The validity and reliability of the dietary interviews and diaries depend on the patient's ability to provide accurate data and the ability of the nutritionist to conduct detailed, probing interviews. The intake of nutrients is generally calculated using computer-based programs. Food records must be maintained meticulously to maximize the accuracy of the diary. Food intake should be recorded at the time the food is eaten to minimize reliance on memory. Special data collection forms and instructions are provided to assist the individual to record adequate detail. Recording error can be minimized if instructions and proper directions on how to approximate portion sizes and servings of fluid are provided.

Food models are also helpful for instruction. The food record should indicate the time of day of any intake (both meals and snacks), the names of foods eaten, the approximate amount ingested, the method of preparation, and special recipes or steps taken in the food preparation. The dietitian should carefully review the food record with the patient for accuracy and completeness shortly after it is completed.

#### *Calculation and Expression of Protein and Energy Intake*

DPI can be expressed in absolute units such as grams of protein per day (g/d) or as a function of the patient's actual or adjusted body weight (eg, g/kg/d; Guideline 12). Dietary energy intake (DEI) refers to the energy yielded from ingestion of protein, carbohydrates, fat, and alcohol. DEI can be expressed in absolute units such as kilocalories per day (kcal/d) or as a function of the patient's actual or adjusted body

weight per day (kcal/kg/d). Consideration should be given to using the adjusted edema-free body weight (aBW ef, Guideline 12) to express DPI or DEI in individuals who are less than 95% or greater than 115% of SBW.

In CPD patients with normal peritoneal transport capacity, approximately 60% of the daily dialysate glucose load is absorbed, resulting in a glucose absorption of about 100 to 200 g of glucose per 24 hours. Another method of estimating the quantity of glucose absorbed is the following formula :

$$\text{Glucose absorbed (g/d)} = 0.89x \text{ (g/d)} - 43$$

where x is the total amount of dialysate glucose instilled each day. Both of the methods described above are based on the observation that (anhydrous) glucose in dialysate is equal to about 90% of the glucose listed. For example, dialysate containing 1.5% glucose actually contains about 1.30 g/dL of glucose and 4.25% glucose in dialysate actually contains 3.76 g/dL of glucose. It is probable that the relationship between dialysate glucose concentration and glucose absorbed may be different with automated peritoneal dialysis.

The net glucose absorption from dialysate should be taken into consideration when calculating total energy intake for PD patients.

### **7.3 IL VALORE DELLA DIETOTERAPIA NELL'EMODIALISI**

La dietoterapia è per il paziente affetto da IRC sottoposto a trattamento emodialitico, insieme al trattamento medico e farmacologico, la premessa di base in grado di migliorare la sua qualità della vita e di prolungarne la sopravvivenza.

Gli obiettivi che si vogliono raggiungere con il trattamento dietetico sono:

- ✓ Assicurare che l'introito calorico sia adeguato, per prevenire il processo catabolico e perciò la diminuzione del peso corporeo dovuto alla perdita di massa magra metabolicamente attiva;
- ✓ Provvedere ad un apporto proteico idoneo in grado di mantenere in equilibrio il bilancio azotato;
- ✓ Prevenire l'insorgenza di uno stato di malnutrizione calorico-proteica;

- ✓ Controllare l'ingestione di liquidi per evitare l'iponatriemia e l'eccesso di peso nel periodo interdialitico;
- ✓ Controllare l'apporto di sodio per ridurre l'edema, i valori della pressione arteriosa e la sensazione di sete;
- ✓ Modulare la scelta degli alimenti considerando il contenuto in fosforo e potassio.

In caso di malnutrizione:

- ✓ Il fabbisogno energetico risulta aumentato secondo il fattore di stress (0.85-1);
- ✓ La richiesta/esigenza di compliance è ancora più forte;
- ✓ Valutare se esiste la necessità di utilizzare supplementazioni orali in aggiunta alla dieta;
- ✓ Valutare se esiste il bisogno di utilizzare le formule contenenti lipidi, carboidrati e una larga quota di proteine ad elevato valore biologico, ma con basso contenuto in fosforo, potassio e sodio disciolti in una piccola quantità di liquido; queste formule possono essere assunte durante il pasto o sorseggiate nell'arco della giornata;
- ✓ Valutare la necessità di ospedalizzazione temporanea;
- ✓ Valutare se è necessario iniziare un trattamento di nutrizione artificiale: enterale o parenterale, temporanea o definitiva.

#### **7.4 ASPETTI GENERALI DELLA DIETOTERAPIA**

Oltre a fornire un'adeguata terapia di dialisi, dovrebbero essere adottate alcune misure generali per assicurare uno stato di nutrizione ottimale dei pazienti, o per migliorarlo se sono presenti i segni della malnutrizione già all'inizio del trattamento emodialitico. Ciò risulta particolarmente importante dal momento che esiste una stretta relazione tra la malnutrizione e un outcome sfavorevole per il paziente.

Innanzitutto dovrebbero essere realizzati vigorosi sforzi per eliminare i fattori che causano lo stato di anoressia e di nausea e vomito. Il dietista può aiutare il paziente a modificare le proprie abitudini alimentari dando consigli sulla scelta dei cibi e sui metodi di cottura migliori, evitando diete poco palatabili e monotone. E' importante coinvolgere nel

counselling dietetico non solo il paziente, ma anche il/la consorte e i familiari. Una particolare attenzione va posta al trattamento farmacologico e alle dosi perché potrebbero comportarsi come fattori aggravanti lo stato di anoressia. Allo stesso modo il paziente va educato al corretto apporto di liquidi al fine di evitare i possibili effetti dell'ipotensione o dell'instabilità cardiovascolare associati al trattamento dialitico che, procurando senso di nausea e vomito e persistendo per ore dopo la seduta, aumentano il rischio di anoressia.

Una dose adeguata di dialisi, decisa sulla base delle necessità individuali del paziente, favorisce perciò un intake migliore di nutrienti durante e immediatamente dopo la dialisi. Una dialisi insufficientemente adeguata è probabilmente il principale fattore che causa l'anoressia e il ridotto intake calorico-proteico.

Un basso apporto proteico riduce la produzione di urea e perciò riduce anche la sua concentrazione plasmatica nel periodo pre-dialisi. Troppo spesso questi parametri vengono mal interpretati credendoli l'indice di una dialisi adeguata o addirittura di una condizione di "sovradialisi". Se la quota di dialisi viene di conseguenza ridotta, l'anoressia aumenta. Per interrompere questo circolo vizioso, la durata della seduta dialitica dovrebbe essere aumentata e non diminuita, con lo scopo di ottenere un Kt/V di 1.4 o più. La creatinina serica è di piccolo aiuto per valutare se la quota di dialisi è adeguata, considerando che un suo livello basso prima della dialisi è più indicativo di una ridotta massa muscolare per deplezione proteica piuttosto che di un'adeguata dialisi.

Allo stesso modo dovrebbero essere compiuti sforzi anche per trattare qualsiasi altra condizione in grado di aumentare il processo catabolico, come l'infezione, l'insufficienza cardiaca e l'iperparatiroidismo, o per assicurare un controllo più appropriato del diabete.

L'acidosi metabolica dovrebbe essere evitata, poiché si comporta da acceleratore del catabolismo. La concentrazione plasmatica di bicarbonato ottimale non è ben definita per il paziente in HD, ma probabilmente non deve scendere al di sotto dei 22 mmol/l. È notevole che la sola acidosi contrassegnata da valori di bicarbonato al di sotto di 15 mmol/l è stata identificata come un fattore di rischio per la mortalità<sup>227</sup>.

---

<sup>227</sup> Lowrie and Lew, *Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: relationship among them and to death risk*, Semin. Dial., 1992

Per minimizzare il rilascio delle citochine (IL-1, TNF) per causa della procedura di HD, è raccomandabile che il contenuto di microrganismi e pirogeni nel bagno di dialisi risulti il più basso possibile.

Un cenno va fatto anche a riguardo dell'inattività fisica. I pazienti sedentari, che rappresentano la maggioranza della popolazione dializzata, dovrebbero essere incoraggiati ad adottare uno stile di vita attivo praticando regolarmente l'esercizio fisico, logicamente tenendo in considerazione le limitazioni imposte dalle condizioni mediche. L'attività fisica possiede un grande valore medico, infatti, è in grado di migliorare il metabolismo dei carboidrati, di alleviare la dislipidemia e, non meno importante, di migliorare lo stato depressivo e l'adattamento psico-sociale che potenziano la compliance<sup>228</sup>. La depressione si incontra di frequente in questi pazienti e può condurre ad un ridotto intake di nutrienti e alla mancanza o perdita della compliance. In questo senso l'attività fisica può perciò creare le condizioni per un'adeguata nutrizione e riabilitazione.

## 7.5 LA DIETA NEL PAZIENTE IN HD

Dopo aver delineato la figura del dietista nell'ambito della patologia renale e gli obiettivi che si vogliono raggiungere con la dietoterapia, definiamo la dieta appropriata per il paziente in trattamento emodialitico.

ENERGIA	35 kcal/kg/die 30-35 kcal/kg/die sopra i 60 anni
PROTEINE	15% delle calorie totali 1.2 g/kgIBW/die prevalentemente ad alto valore biologico
GLUCIDI	55% delle calorie totali prevalentemente carboidrati complessi

<sup>228</sup> Davis et al., *Effects of exercise training on muscle protein catabolism in uremia*, Kidney Int., 1983; Goldberg et al., *The metabolic and psychological effects of exercise training in hemodialysis patients*, Am. J. Clin. Nutr., 1980; Painter et al., *Effects of exercise training during hemodialysis*, Nephron, 1986

LIPIDI	30% delle calorie totali
ACQUA	Diuresi residua + 500 ml
SODIO	< 2 g/die
FOSFORO	< 15 mg/g di proteine
POTASSIO	< 2-3 g/die

Alcuni consigli pratici:

- Variare il più possibile l'alimentazione giornaliera, alternando tipi di carne, pesce e verdura, rispettando sempre la quantità e qualità degli alimenti indicati con la dieta.
- Suddividere i pasti in maniera equilibrata: colazione, pranzo, spuntino e cena.
- Limitando l'apporto di sodio, è possibile rendere saporiti i cibi utilizzando cipolla, aglio, spezie, erbe aromatiche, succo di limone e aceto.
- Fatta eccezione per la frittura, in cucina possono essere utilizzati tutti gli altri metodi di cottura: al vapore, alla griglia, al forno e al cartoccio.
- Cuocere le verdure in due acque consecutive o in acqua abbondante per diminuire il loro contenuto in potassio e fosforo.
- Allo stesso modo lessare le patate in due acque consecutive.
- Considerare i caffè nel calcolo dei liquidi consentiti.

## 7.6 LA GESTIONE DIETETICA DELL'IPERFOSFATEMIA

I provvedimenti per raggiungere il controllo dell'iperfosfatemia nei pazienti con IRC includono la gestione dietetica, la prescrizione dei farmaci chelanti il fosfato e l'intensificazione della procedura di dialisi.

La dieta può dare profondi benefici ed evita il rischio di malnutrizione se il paziente ha a disposizione un regolare counselling dietetico con il dietista specializzato e se è sotto stretta supervisione medica. Infatti è ora chiaro che una troppo drastica limitazione dell'intake di fosforo con la dieta riduce inevitabilmente l'apporto proteico. Il rapporto fosforo/proteine è difatti piuttosto costante, cioè di 10-13 mg di P/g di proteine. Una dieta basata su un intake proteico ottimale implica un apporto giornaliero di fosfato di circa 1000 mg. Perciò, se si vuole

assicurare ai pazienti in dialisi un apporto proteico adeguato, la maggior parte di essi necessita dell'uso di chelanti allo scopo di prevenire l'innalzamento della fosfatemia e la concomitante diminuzione nella concentrazione serica di PTH.

Il counselling dietetico allora riveste un ruolo importante nel trattamento integrato dell'iperfosfatemia perché aiuta i pazienti a scegliere gli alimenti a basso contenuto in fosforo.

Per questi motivi è più che mai importante il ruolo della dietista nell'educare i pazienti a modulare una dieta che non sconvolga completamente le proprie abitudini e il proprio stile di vita, ma che ponga attenzione al contenuto in fosforo dei cibi e privilegi la scelta degli alimenti isoproteici con minor contenuto in P. La dieta viene manipolata allo scopo di ridurre l'intake di fosforo assicurando un adeguato intake proteico. Anche se la dieta ha un esiguo impatto nella popolazione in dialisi dal momento che non può da sola controllare l'iperfosfatemia di questi pazienti, il counselling dietetico ai pazienti svolto in maniera individuale può migliorare grandemente il controllo del fosforo. Per raggiungere questo obiettivo terapeutico è necessaria una stretta collaborazione tra nefrologo e dietista per motivare i pazienti, e quindi supportare la compliance, e per far sì che ogni intervento dietetico sia un intervento di successo.

In conclusione, tutti i pazienti, specialmente se giovani adulti, dovrebbero avere la possibilità di usufruire dell'intervento da parte del dietista basato sull'educazione alimentare e sul counselling, perché il controllo del fosforo tramite la dieta è un'importante componente di un approccio terapeutico integrato volto al controllo della ritenzione del fosfato e all'iperfosfatemia nella malattia renale giunta all'ultimo stadio.

## **7.7 LA GESTIONE DEI FATTORI CATABOLICI**

L'acidosi metabolica è un importante stimolo al catabolismo proteico nei pazienti con IRC. La relazione tra la concentrazione plasmatica standard di bicarbonato e lo stato nutrizionale nei pazienti in trattamento dialitico è generalmente scarsa e non esistono ampi studi che dimostrano chiaramente miglioramenti nutrizionali dalla correzione dell'acidosi. Tuttavia il livello standard di bicarbonato dovrebbe essere perlomeno di 22 mmol/l, soprattutto sulla base dell'opinione degli esperti e dell'esperienza clinica.

Esiste invece una stretta relazione tra la malnutrizione da una parte, e le condizioni di co-patologie e infiammazione dall'altra. Se il CRP (C-reactive protein) serico è  $> 10$  mg/l è importante ricercarne e se possibile trattarne la causa. Le cause di infiammazione nell'IRC la malattia infiammatoria e l'infezione persistente cronica come la Chlamydia pneumonite, Cytomegalovirus e infezioni dentali e gengivali. La malattia cardiovascolare, in particolare la malattia ischemica e l'insufficienza cardiaca cronica, sono comuni nei pazienti con IRC, e possono anche rappresentare importanti fattori all'origine dell'infiammazione sistemica. Sia l'infiammazione che la malnutrizione possono predire l'outcome dei pazienti, e coloro con sindrome di totale MIA hanno la prognosi peggiore.

## **7.8 ACCORGIMENTI DA ADOTTARE PRIMA E DURANTE LA SEDUTA DIALITICA**

Una buona regola è quella di aver mangiato almeno 2 ore prima dell'inizio del trattamento in modo da prevenire l'ipotensione da digestione durante la seduta dialitica.

Durante la seduta emodialitica è importante non dormire e non mangiare. Si può bere caffè, tè o altro, ma sempre nei limiti del consentito. Poiché la tecnica dialitica sottrae i liquidi in eccesso fino a raggiungere un peso ideale o peso asciutto, è consigliabile che nel periodo interdialitico non vengano ingeriti molti liquidi che, aumentando di molto il peso, costringerebbero ad una sottrazione più spinta. Se sono stati ingeriti liquidi in quantità eccedente durante il periodo interdialitico si può verificare una sottrazione troppo brusca o in quantità troppo elevata, e ciò potrebbe provocare un'ipotensione grave associata a vomito, crampi agli arti inferiori e mal di testa. Per questo motivo è importante che il paziente si attenga a quanto prescritto con la dieta, in modo tale che la sottrazione avvenga in maniera dolce e non si manifesti alcun disturbo.

Un consiglio per regolarsi nella quantità di liquidi da poter ingerire è quello di riempire al mattino una bottiglia di acqua quanto consentito, e bere sempre dalla stessa per tutto il giorno, tenendo conto che quando si beve ad esempio un caffè si deve sottrarre una quantità di liquido equivalente dalla bottiglia.

Il massimo incremento di peso consentito nel periodo interdialitico è del 5% del peso corporeo. Cibi poco salati aiuteranno ad avere meno sete.

Una grande sottrazione di liquidi con la dialisi provoca un notevole aumento della sete.

Se il paziente lamenta una condizione di bocca asciutta perché l'uremia favorisce la sete e l'assenza di saliva, consigliare al paziente di inumidire frequentemente la bocca, di fare piccoli e frequenti sorsi di acqua ghiacciata, o di tenere in bocca pezzetti di ananas che stimolano la secrezione salivare.

## **7.9 LA PROGRAMMAZIONE DEGLI INCONTRI**

Il successo di un programma di dietetica nefrologica è fortemente dipendente dalla frequenza con cui i controlli metabolici e clinici vengono effettuati. Tuttavia il successo della dietoterapia dipende dall'assicurare che le richieste nutrizionali siano soddisfatte, in particolare i fabbisogni di amminoacidi e di energia, e che si possa valutare frequentemente lo stato nutrizionale del paziente.

Durante le visite di controllo deve essere assicurata la valutazione non solo dello stato nutrizionale, ma anche dell'equilibrio acido-base, della PA e dei fattori in grado di peggiorare lo stato di nutrizione. Se la dieta quindi non è in grado di assicurare abbastanza amminoacidi e calorie il bilancio azotato tenderà a divenire negativo.

Il counselling dietetico si prefigge i seguenti obiettivi:

- ✓ fornire informazioni al paziente e chiarirne gli eventuali dubbi;
- ✓ mantenere e migliorare i risultati ottenuti;
- ✓ accrescere l'autogestione del paziente;
- ✓ sostenere il paziente nelle scelte e nei comportamenti;
- ✓ potenziare la motivazione, e di conseguenza la compliance, del paziente alla dietoterapia;
- ✓ promuovere il supporto del nucleo familiare.

## 7.10 “NUMERI UTILI”

*Contenuto di proteine ad elevato valore biologico e di fosforo  
Valori riferiti a 100 g di parte edibile di alimento crudo*

### **Carne**

Petto di pollo	23.3 g	200 mg
Bovino adulto	21.1 g	200 mg
Agnello	20.8 g	190 mg
Vitello	20.7 g	192 mg
Maiale	20.2 g	260 mg
Tacchino	20.1 g	231 mg
Coniglio	19.9 g	237 mg
Pollo intero	19.0 g	160 mg
Coscia di pollo	18.5 g	-
Frattaglie		345 mg

### **Carni trasformate e conservate**

Prosciutto crudo magro	29.3 g	190 mg
Speck	28.3 g	-
Prosciutto crudo San Daniele	27.5 g	-
Salame Milano	26.7 g	356 mg
Prosciutto crudo di Parma	26.5 g	261 mg
Salame ungherese	24.2 g	-
Prosciutto cotto	19.8 g	250 mg
Salsiccia di suino fresca	15.4 g	173 mg
Wurstel	13.7 g	130 mg

### **Pesce**

Tonno in salamoia	25.1 g	264 mg
Tonno fresco	21.5 g	256 mg

Filetti di orata	20.7 g	-
Carpa	18.9 g	220 m
Salmone fresco	18.4 g	258 mg
Merluzzo o nasello fresco	17.0 g	194 mg
Sgombro	17.0 g	264 mg
Sogliola fresca	16.9 g	195 mg
Acciuga o alice fresca	16.8 g	196 mg
Dentice fresco	16.7 g	264 mg
Spigola	16.5 g	202 mg
Gamberetti surgelati	16.5 g	150 mg
Palombo	16.0 g	218 mg
Cefalo	15.8 g	220 mg
Trota	14.7 g	216 mg
Seppia	14.0 g	143 mg
Crostacei		250 mg

### **Latte e yogurt**

Yogurt intero	3.8 g	105 mg
Latte di vacca scremato	3.6 g	97 mg
Latte di vacca parzialmente scremato	3.5 g	94 mg
Yogurt parzialmente scremato	3.4 g	94 mg
Yogurt scremato	3.3 g	93 mg
Latte di vacca intero	3.3 g	93 mg

### **Formaggi**

Caciocavallo	37.7 g	590 mg
Grana	33.9 g	800 mg
Parmigiano	33.5 g	782 mg
Emmenthaler	28.5 g	690 mg

Provolone	28.1 g	536 mg
Caciotta romana di pecora	27.7 g	-
Pecorino	25.8 g	675 mg
Fontina	24.5 g	561 mg
Camembert	20.9 g	342 mg
Fior di latte	20.6 g	355 mg
Brie	19.3 g	390 mg
Gorgonzola	19.1 g	356 mg
Taleggio	19.0 g	328 mg
Mozzarella di vacca	18.7 g	300 mg
Stracchino	18.5 g	374 mg
Mozzarella di bufala	16.7 g	195 mg
Crescenza	16.1 g	263 mg
Formaggini	11.2 g	650 mg
Fiocchi di formaggio magro	9.7 g	75 mg
Ricotta di pecora	9.5 g	153 mg
Ricotta di vacca	8.8 g	270 mg

### **Uova**

Tuorlo	15.8 g	586 mg
Intero	12.4 g	205 mg
Albume	10.7 g	15 mg

*Contenuto di proteine ad elevato valore biologico incomplete e di fosforo  
Valori riferiti a 100 g di parte edibile di alimento crudo*

### **Legumi**

Soia	36.9 g	380 mg
Lenticchie	22.7 g	380 mg

Ceci	20.9 g	380 mg
Fagioli borlotti	10.2 g	180 mg
Piselli	5.5 g	97 mg
Fave	5.2 g	93 mg

*Contenuto di proteine a basso valore biologico e di fosforo  
Valori riferiti a 100 g di parte edibile di alimento crudo*

### **Cereali e derivati**

Pasta all'uovo	13.0 g	199 mg
Grissini	12.3 g	162 mg
Fette biscottate	11.3 g	124 mg
Pasta di semola	10.9 g	160 mg
Orzo perlato	10.4 g	189 mg
Crackers	9.4 g	-
Pane comune	9.0 g	63 mg
Farina di mais	8.7 g	99 mg
Riso brillato	6.7 g	94 mg
Biscotti secchi	6.6 g	140 mg
Cornflakes	6.6 g	58 mg
Pizza con pomodoro e mozzarella	5.6 g	48 mg

*Contenuto di fosforo negli alimenti  
mg di fosforo/100 g di alimento*

<b>Altissimo</b> <b>&gt; 400 mg</b>	<b>Alto</b> <b>300-400 mg</b>	<b>Medio</b> <b>200-300 mg</b>	<b>Basso</b> <b>&lt; 200 mg</b>
Grana Parmigiano Pecorino Emmenthaler Formaggini Fontina Lievito di birra Cacao	Legumi secchi Frattaglie Gorgonzola Camembert Brie Stracchino Salame	Mozzarella Ricotta Crescenza Uova Crostacei Tonno Sgombro Trota Palombo Dentice Maiale Coniglio Tacchino	Pane Pasta Pizza Grissini Biscotti secchi Fette biscottate Vitello Bovino Petto di pollo Prosciutto crudo magro Legumi freschi Latte e yogurt Fiocchi di formaggio magro Merluzzo Sogliola Seppia

*Contenuto di sodio negli alimenti  
mg di sodio/100 g di parte edibile*

<b>Elevato</b> <b>&gt; 500 mg</b>	<b>Medio</b> <b>200-500 mg</b>	<b>Basso</b> <b>&lt; 200 mg</b>
Crackers	Biscotti frollini	Cornflakes
Crackers non salati in sup.	Biscotti secchi	Pasta di semola
Grissini	Brioche	Riso
Pizza	Pane comune	Latte di vacca
Salmone affumicato	Legumi in scatola	Yogurt
Bresaola	Acciughe	Mozzarella di vacca
Carne in scatola	Cozze	Ricotta
Mortadella	Tonno sott'olio	Uova
Pancetta	Crescenza	Agnello
Prosciutto cotto	Formaggio spalmabile	Coniglio
Prosciutto crudo	Pecorino	Maiale
Salame	Groviera	Vitello
Salsiccia		Tacchino
Speck		Pollo
Wurstel		Merluzzo
Brie		Salmone
Caciotta		Sogliola
Gorgonzola		Trota
Grana		Tonno fresco
Parmigiano		Legumi freschi e secchi
Pecorino		Asparagi
Provolone		Bieta
Taleggio		Carciofi
Dadi per brodo		Carote

Patate fritte (in busta)		Cavolfiore
Salatini		Fagiolini
Ketchup		Finocchi
Salsa di soia		Funghi
		Lattuga
		Melanzane
		Patate
		Peperoni
		Pomodori
		Spinaci
		Zucchine
		Cipolle
		Frutta

*Contenuto di potassio negli alimenti  
mg di potassio/100 g di alimento*

<b>Altissimo</b> <b>&gt; 400 mg</b>	<b>Alto</b> <b>250-400 mg</b>	<b>Medio</b> <b>150-300 mg</b>	<b>Basso</b> <b>&lt; 150 mg</b>
Prugne secche	Melone	Ciliegie	Pere
Arachidi	Pesche	Lamponi	Mirtilli
Pinoli	Albicocche	Uva	Mele
Castagne	Cocomero	Ribes	Fragole
Banane	Fichi	Prugne	Melanzane
Kiwi	Melograno	More	Asparagi
Frutta oleosa	Nespole	Ananas	Cicoria
Funghi secchi	Cavolo	Cachi	Cipolle
Legumi secchi e freschi	Carciofi	Amarene	Cetrioli
Prezzemolo	Broccoli	Agrumi	
Spinaci	Indivia	Carote	
Patate	Zucchine	Pomodori	
Lievito di birra	Finocchi	Lattuga	
Cacao e cioccolata	Cavolfiori	Fagiolini	
Concentrato di pomodoro	Barbabietole	Peperoni	
Pane integrale		Rape	
Pasta integrale		Sedano	
Farina di soia			
Frattaglie			

*Contenuto di potassio nelle bevande  
mg di potassio/100 ml di bevanda*

<b>200-250 mg</b>	<b>150-200 mg</b>	<b>100-150 mg</b>	<b>50-100 mg</b>	<b>&lt; 50 mg</b>
Succo di: pomodoro carote	Succo di: mandarino arancia lampone	Succo di: pompelmo ananas limone uva mela Sidro	Succo di: ribes nero albicocca Caffè Vino rosso Porto Vino bianco Spumante	Aranciata Gassosa Cola Thè Vermouth Birra

## ***BIBLIOGRAFIA***

William E. Mitch e Saulo Klahr  
*Nutrition and the kidney second edition*  
Little, Brown and Company  
Boston, New York, Toronto, London  
1993

Maria Gabriella Gentile  
*Aspetti nutrizionali nel malato in dialisi*  
Da *Aspetti tecnici in nefrologia*  
Direttore della collana Vittorio E. Andreucci  
Grandangolo editore  
Genova  
1999

Nicola Di Paolo  
*Semeiotica del rene e delle vie urinarie*  
Wichtig editore  
Milano  
1995

Gunther Shonweiss  
*La dialisi*  
(manuale infermieristico)  
1975

Flaminio Fidanza et al.

*Alimentazione e nutrizione umana*

Gnocchi editore

Napoli

1996

ARTICOLI VISIONATI:

Peter G. Blake

*Adequacy of dialysis revisited*

Kidney International, vol. 63, pp. 1587-1599

2003

Toshiyuki Nakao, Hiroshi Matsumoto, Tomonari Okada, Yoshie Kanazawa, Maki Yoshino, Yume Nagaoka and Fumihiko Takeguchi

*Nutritional management of dialysis patients: balancing among nutrient intake, dialysis dose, and nutritional status*

American Journal of Kidney Disease, vol. 41, n. 3, suppl. 1, pp S133-S136

2003

Kirsten Johansen, George Kaysen, Belinda Young, Adriana Hung, Makani da Silva, and Glenn Chertow

*Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients*

American Journal of Clinical Nutrition, vol. 77, pp 842-846

2003

William E. Mitch

*Getting beyond cross-sectional studies of abnormal nutritional indexes in dialysis patients*

American Journal of Clinical Nutrition, vol. 77, pp 760-761

2003

Francesco Locatelli, Denis Fouque, Olof Heimbürger, Tilman Drueke, Jorge Cannata-Andia, Walter Horl and Eberhard Ritz

*Nutritional status in dialysis patients: a European consensus*

Nephrology Dialysis Transplantation, 17: 563-572

2002

Michael Rocco, Lata Paranandi, Jerrilynn Burrowes, David Cockram, Johanna Dwyer, John Kusek, June Leung, Rhoda Makoff, Bradley Maroni and Diane Poole for the HEMO Study Group

*Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline*

American Journal of Kidney Disease, vol. 39, n.2, pp 245-256

2002

Marco Lombardi

*Il tallone d'Achille della moderna emodialisi*

Giornale di tecniche nefrologiche e dialitiche, anno XIV, n. 2, suppl. 3

Wichtig editore

2002

Christian Combe, Philippe Chauveau, Maurice Laville, Denis Fouque, Raymond Azar, Noel Cano, Bernard Canaud, Hubert Roth, Xavier Lerverve, Michel Aparicio and the French Study Group for Nutrition in Dialysis

*Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 french patients*

American Journal of Kidney Disease, vol. 37, n. 1, suppl. 2, pp S81-S88

2001

Frank Sacks, Laura Svetkey, William Vollmer, Lawrence Appel, George Bray, David Harsha, Eva Obarzanek, Paul Conlin, Edgar Miller, Denise Simons-Morton, Njeri Karanja and Pao-Hwa Lin for the DASH-Sodium Collaborative Research Group

*Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet*

New England Journal of Medicine, vol.344, n.1

2001

Robert Pohlmeier and Jorg Vienken

*Phosphate removal and hemodialysis conditions*

Kidney International, vol. 59, suppl. 78, pp S190-S194

2001

Cupisti A, Morelli E, D'Alessandro C, Lupetti S, Barsotti G.

*Phosphate control in chronic uremia: don't forget the diet*

PubMed-indexed for Medline

2001

Victor Lorenzo, Marisa Martin, Margarita Rufino, Alejandro Jimenez, Ba Sci, Alejandro Martin Malo, Emilio Sanchez, Domingo Hernandez, Mariano Rodriguez and Armando Torres

*Protein intake, control of serum phosphorus, and relatively low levels of parathyroid hormone in elderly hemodialysis patients*

American Journal of Kidney Disease, vol. 37, n.6, pp 1260-1266

2001

William E. Mitch and Bradley J. Maroni

*Nutritional considerations and the indications for dialysis*

American Journal of Kidney Disease, vol. 31, n.1, pp 185-189

1998

Antonio Piccoli for the Italian Hemodialysis-Bioelectrical Impedance Analysis (HD-BIA) Study Group

*Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis*

Kidney International, vol. 53, pp 1036-1043

1998

Margarita Rufino, Eduardo de Bonis, Marisa Martin, Sagrario Rebollo, Basilio Martin, Rosa Miquel, Marian Cobo, Domingo Hernandez, Armando Torres and Victor Lorenzo

*Is it possible to control hyperphosphatemia with diet, without inducing protein malnutrition?*

Nephrology Dialysis Transplantation, suppl. 3, pp 65-67

1998

Cianciaruso B, Brunori G, Kopple J D, Traverso G, Panarello G, Enia G, Strippoli P, De Vecchi A, Querques M, Viglino G, et al.

*Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients*

American Journal of Kidney Disease, vol. 26, n. 3, pp 475-486

1995

Lowrie and Lew

*Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: relationship among them and to death risk*

Semin. Dialysis

1992

Blumenkrantz J, Kopple JD, Chan YK, Roberts C, Gandhi V, Gutman RA et al.

*Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure*

American Journal of Clinical Nutrition, vol. 33, pp 1567-1585

1980

RICERCA IN INTERNET

[http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_updates/nut\\_appx04a.html](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_updates/nut_appx04a.html)