

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA  
Presidente Prof.ssa Valerie Tikhonoff

TESI DI LAUREA

**Effetti del trattamento dietetico nutrizionale ipoproteico  
in un gruppo di pazienti anziani  
con malattia renale cronica in terapia conservativa**

Relatore

Prof. Paolo Spinella

Correlatori

Dott.ssa Alessandra Zattarin

Dott.ssa Francesca Katiana Martino

Laureando  
Chiara Cinquini

Anno accademico 2022 – 2023



## ABSTRACT

**INTRODUZIONE** La Malattia Renale Cronica (MRC) è una patologia degenerativa e sempre più diffusa, che porta con sé diverse complicanze quali le alterazioni del metabolismo calcio- fosforico, l'acidosi metabolica, l'anemia, e disionie. Inoltre, l'MRC è spesso associata ad un aumento del rischio cardiovascolare e ad un peggioramento dello stato nutrizionale con la perdita di massa muscolare. La terapia conservativa si pone come obiettivi principali quello di tenere sotto controllo le problematiche metaboliche della MRC e quello di rallentare la velocità di progressione della malattia stessa attraverso un approccio dietetico e farmacologico. Inoltre, il trattamento dietetico ipoproteico personalizzato è fondamentale per la cura del paziente con MRC per ridurre il rischio di malnutrizione e di sarcopenia, legati sia alla MRC sia ad una incongrua applicazione della dieta ipoproteica.

**SCOPO DELLO STUDIO** Scopo dello studio è quello di valutare gli effetti dell'implementazione di un trattamento dietetico nutrizionale (TDN) ipoproteico ( $\leq 0,6$  g proteine/kg) in una popolazione di pazienti anziani con MRC al IV e V stadio in terapia conservativa. In particolare, lo studio si prefigge di valutare gli effetti sulla composizione corporea, esami ematochimici, parametri antropometrici e introiti alimentari nel breve termine (a distanza di 4 mesi).

**PAZIENTI, MATERIALI E METODI** Sono stati inclusi nello studio 45 pazienti (di cui 33 maschi e 12 femmine) di età superiore ai 60 anni affetti da MRC in trattamento conservativo presso l'Azienda Ospedale – Università di Padova. Nel corso della prima visita, i pazienti sono stati sottoposti a rilevazione dei dati antropometrici e dei parametri bioumorali, ad analisi della composizione corporea, della forza muscolare e della prestazione fisica ed è stato tenuto un colloquio di educazione alimentare. È infine stato chiesto ai pazienti di compilare un diario alimentare di 3 giorni consecutivi. A fine prima visita, è stato consegnato, sotto prescrizione nefrologica, un piano dietetico ipoproteico ( $\leq 0,6$  g proteine/kg) personalizzato. Durante la visita di controllo, a 4 mesi di distanza,

sono state ripetute le stesse rilevazioni, accompagnate dalla somministrazione del questionario MDRD per l'analisi della soddisfazione della dieta.

**RISULTATI** Nel periodo di follow-up abbiamo registrato un calo di peso significativo ( $p = 0.001$ ) e una diminuzione del BMI significativa ( $p = 0.002$ ), in assenza di una diminuzione della massa magra. Già prima dell'inizio della dieta ipoproteica, 6 pazienti sono risultati sarcopenici secondo i criteri EWGSOP 2 (Handgrip,  $ASM/h^2$ , Gaitspeed), con una prevalenza del 13,3%. Inoltre, i risultati mostrano una diminuzione significativa dei valori medi di urea plasmatica ( $22.5 \pm 7$  mmol/l vs  $17.9 \pm 5.9$  mmol/l,  $p < 0.001$ ) e di proteinuria ( $1.82 \pm 1.8$  g/24h vs  $1.28 \pm 1.4$  g/24h,  $p = 0.01$ ). Infine, i diari alimentari hanno mostrato una diminuzione significativa ( $p < 0.001$ ) degli introiti di proteine ( $62 \pm 10.6$  g vs  $38 \pm 6.3$  g), di sodio ( $1057 \pm 366.6$  mg vs  $723 \pm 239.3$ ), di potassio ( $2325 \pm 528.3$  mg vs  $2058 \pm 430.6$  mg) e di fosforo ( $974 \pm 224.6$  mg vs  $658 \pm 137.03$  mg), anche se abbiamo riscontrato variazioni significative nell'aderenza fra i diari alimentari e la dieta prescritta in termini di proteine.

**CONCLUSIONI** Lo studio ha mostrato che l'implementazione di un TDN ipoproteico personalizzato in pazienti anziani con MRC in terapia conservativa ha portato a benefici significativi in termini di riduzione di urea plasmatica e proteinuria, in assenza di peggioramento dello stato nutrizionale del paziente.

# Indice

<b>Capitolo 1 - <i>La malattia renale cronica</i></b> .....	<b>3</b>
1.1. Definizione e stadiazione .....	3
1.2. Epidemiologia .....	6
1.3. Eziopatogenesi .....	9
1.4. Alterazioni cliniche e complicanze .....	11
<b>Capitolo 2 - <i>La sarcopenia nel paziente nefropatico</i></b> .....	<b>15</b>
2.1. Definizione e classificazione della sarcopenia .....	15
2.2. Prevalenza della sarcopenia nella popolazione generale .....	17
2.3. Diagnosi di sarcopenia .....	18
2.3.1. Criteri diagnostici .....	18
2.3.2. Parametri della sarcopenia e strumenti di misurazioni .....	19
2.3.3. Cut-off per la diagnosi di sarcopenia .....	21
2.3. Sarcopenia nella MRC .....	22
2.4.1. Prevalenza della sarcopenia nella MRC .....	22
2.4.2. Eziologia e complicanze della sarcopenia nella MRC .....	23
2.4.3. Strategie di trattamento della sarcopenia nella MRC .....	24
<b>Capitolo 3 - <i>Trattamento dietetico nutrizionale (TDN) della MRC</i></b> .....	<b>27</b>
3.1. Valutazione dello stato nutrizionale .....	27
3.1.1. Metodi per la valutazione degli apporti alimentari .....	27
3.1.2. Valutazione antropometrica e studio della composizione corporea .....	28
3.1.3. Test di laboratorio .....	29
3.2. Dieta ipoproteica .....	30
3.2.1. Caratteristiche della dieta ipoproteica .....	30
3.2.2. Obiettivi del TDN .....	31
3.2.3. Tipologie di diete ipoproteiche per il trattamento di MRC .....	33
3.2.4. Prodotti aproteici .....	34
3.2.5. Gradibilità e compliance alla dieta .....	35
3.3. Effetti del TDN ipoproteico .....	37

<b>Capitolo 4 - Indagine su un gruppo di pazienti con MRC stadio IV e V dell'Unità Operativa di Nefrologia dell'Azienda Ospedale – Università di Padova.....</b>	<b>41</b>
4.1. Scopo dello studio.....	41
4.2. Materiali e metodi.....	41
4.2.1. Analisi statistica.....	42
4.3. Risultati.....	43
4.3.1. Caratteristiche generali del campione.....	43
4.3.2. Parametri antropometrici e composizione corporea .....	44
4.3.3. Prevalenza sarcopenia.....	45
4.3.4. Esami ematochimici.....	46
4.3.5. Introiti alimentari e compliance alla dieta .....	47
4.3.6. Soddisfazione della dieta.....	48
4.4. Discussione .....	51
4.5. Conclusioni .....	55
<b>ALLEGATO 1 - Questionario MDRD.....</b>	<b>57</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>59</b>

# Capitolo 1

## *La malattia renale cronica*

### **1.1. Definizione e stadiazione**

La malattia renale cronica (MRC), o Chronic Kidney Disease (CKD) è definita come “un’anomalia nella struttura o funzione dei reni che persiste per più di 3 mesi, con implicazioni per la salute” [1].

Viene classificata in base alla causa, al livello di GFR (tasso di filtrazione glomerulare) e al grado di albuminuria. Questi tre elementi di classificazione rivestono un'importanza fondamentale nella valutazione dei pazienti affetti da MRC, poiché contribuiscono a stabilire il grado di severità e il livello di rischio associati alla malattia, ossia a comprendere quanto la malattia stessa possa progredire o causare complicazioni.

Secondo la KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), ossia il mezzo attraverso il quale l'International Society of Nephrology dal 2003 indica gli standard e promuove la cura dei soggetti affetti da malattia renale, si fa riferimento alla Malattia Renale Cronica quando sono presenti per più di 3 mesi:

- Riduzione del GFR  $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ;
- Indicatori di danno renale (uno o più):
  - Albuminuria (AER\*  $\geq 30 \text{ mg/g}$  ( $\geq 3 \text{ mg/mmol}$ ))
  - Anomalie nel sedimento urinario
  - Anomalie elettrolitiche o altre anomalie dovute a disturbi tubulari
  - Anomalie rilevate tramite istologia
  - Anomalie strutturali rilevate tramite imaging
  - Storia di trapianto renale

\*AER, Albumin Excretion Rate

La stadiazione della MRC universalmente riconosciuta prevede sei stadi numerati da I a V [Tabella 1.1], dove ogni fase rappresenta una riduzione progressiva del GFR e, dunque, una diversa percentuale di funzione renale residua.

Gli stadi avanzano dai primi due (I - II, talvolta III a), in cui la funzione renale non è o è solo leggermente compromessa e nei quali generalmente non si necessita di particolari trattamenti, al terzo stadio (nello specifico il III b), in cui è importante iniziare a lavorare su prevenzione e trattamento della malattia per evitare di evolvere verso gli stadi terminali (IV - V stadio), che culminano con la fase di insufficienza renale (stadio V). In quest'ultimo stadio, detto ESRD (*End Stage Renal Disease*), si necessita di trattamento dialitico sostituito o di trapianto d'organo, qualora la terapia conservativa non sia più sufficiente a supportare il lavoro dei reni.

<b>Stadio</b>	<b>Caratteristiche</b>	<b>GFR (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>
I	Funzione renale normale o aumentata	≥ 90
II	Funzione renale leggermente ridotta	60 - 89
III a	Funzione renale da leggermente a moderatamente ridotta	45 - 59
III b	Funzione renale da moderatamente a severamente ridotta	30 - 44
IV	Funzione renale severamente ridotta	15 - 29
V	Insufficienza renale	< 15

**Tabella 1.1: stadiazione della Malattia Renale Cronica secondo GFR [1]**

Poiché, come già riportato, per soddisfare la definizione di MRC è necessario un GFR < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, è chiaro che gli stadi I e II non rientrino nei criteri diagnostici, a meno che ci sia evidenza di almeno uno dei danni renali indicati precedentemente.

Ecco perché per una corretta valutazione e classificazione della malattia è importante prendere in considerazione anche l'escrezione urinaria di albumina. L'unità di misura attualmente utilizzata è il rapporto albuminuria-creatininuria (ACR), che dalle linee guida KDIGO 2012 sostituisce l'albuminuria nelle 24h (AER, tasso di escrezione di albumina), rendendola un marker più affidabile e preciso anche nei soggetti con MRC.

Vengono quindi riconosciute tre categorie progressive di albuminuria, da A1 a A3 [Tabella 1.2], in cui A3 rappresenta un ACR elevato per il quale la funzione renale risulta maggiormente compromessa.

<b>Categoria</b>	<b>AER</b>	<b>ACR</b>		<b>Caratteristiche</b>
	<b>mg/24h</b>	<b>mg/mmol</b>	<b>mg/g</b>	
A1	< 30	< 3	< 30	Da normale a leggermente aumentata
A2	30 - 300	3 - 30	30 - 300	Moderatamente aumentata
A3	> 300	> 30	> 300	Severamente aumentata

*Tabella 1.2: categorie di albuminuria nella MRC [1]*

Le categorie di albuminuria individuate vanno poi a combinarsi con uno dei sei stadi determinati dal GFR, con lo scopo di fornire una stratificazione del rischio di mortalità e di evoluzione della MRC verso il trattamento sostitutivo mediante dialisi o trapianto [Figura 1.1].

La prognosi va da un basso rischio (colore verde), per il quale non si ha diagnosi di MRC se non sono presenti altri danni a livello renale, a un rischio medio (colore giallo) o alto (colore arancione), fino al rischio elevato (colore rosso), in cui si ha la più alta probabilità di eventi avversi.

				<b>Persistent albuminuria categories</b> Description and range		
				<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A3</b>
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
<b>GFR categories (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b> Description and range	<b>G1</b>	Normal or high	≥ 90			
	<b>G2</b>	Mildly decreased	60–89			
	<b>G3a</b>	Mildly to moderately decreased	45–59			
	<b>G3b</b>	Moderately to severely decreased	30–44			
	<b>G4</b>	Severely decreased	15–29			
	<b>G5</b>	Kidney failure	< 15			

*Figura 1.1: gradi di rischio di mortalità ed evoluzione della MRC [1]*

## 1.2. Epidemiologia

LA MRC è un problema di salute pubblica di crescente importanza a livello globale, con una sempre maggior diffusione a causa del progressivo invecchiamento della popolazione e dell'aumento dei fattori di rischio legati alle malattie croniche non trasmissibili, come il diabete e l'ipertensione.

Negli ultimi decenni, sono stati condotti diversi studi e indagini volti a identificare la prevalenza e l'impatto della malattia renale cronica, sia nazionali, che internazionali e su vasta scala.

In particolare, secondo l'ultimo update pubblicato nel 2020 del *Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors Study* (GBD) [2], che raccoglie dati sulla morte prematura e l'invalidità dovute a più di 350 malattie e lesioni in 204 paesi, dal 1990 al 2019, emerge che il numero globale di decessi correlati alla Malattia Renale Cronica è aumentato da 0,60 milioni nel 1990 a 1,43 milioni nel 2019. Ciò ha portato la MRC a diventare una delle principali cause di morte a livello globale, passando nel corso dei tre decenni dal 19° all'11° posto.

Nello specifico, nel 2019 sono stati riscontrati circa 697 milioni di casi di malattia renale cronica, con una prevalenza di circa 9,1%. È inoltre stato stimato che la MRC fosse responsabile di 41,5 milioni di DALYs (Disability-Adjusted Life Year, o Attesa di Vita Corretta per Disabilità, intesa come somma degli anni di vita persi per mortalità prematura e degli anni di vita vissuti in condizioni di disabilità). [3]

Per quanto riguarda le fasce d'età più colpite, la maggior parte dei decessi correlati alla MRC si è verificata nelle persone di mezza età e anziane, in particolare tra i 50 e i 74 anni, rappresentando il 41,9% delle morti totali. Questo gruppo ha registrato il maggior numero di decessi in tutte le aree dell'Indice Sociodemografico (SDI, indice che tiene conto di diversi fattori, tra cui il reddito pro capite, l'istruzione e l'aspettativa di vita), ad eccezione delle regioni ad alto SDI, dove il numero di decessi correlati alla MRC è aumentato con l'avanzare dell'età, raggiungendo il picco nel gruppo di età superiore agli 85 anni.

In merito al sesso, il numero di decessi correlati alla MRC è stato maggiore tra gli uomini rispetto alle donne. Questa differenza è rimasta costante nel tempo, con un leggero aumento nel rapporto tra decessi femminili e maschili (passando da 0,915 nel 1990 a 0,925 nel 2019) e si nota soprattutto nei paesi a basso SDI.

Negli ultimi anni, il trend pare ulteriormente in aumento, così come riportato nella terza edizione dell'International Society of Nephrology – Global Kidney Health Atlas (ISN-GKHA 2023). Questo studio si è posto l'obiettivo di delineare lo stato attuale della cura renale a livello mondiale, con un'attenzione particolare alle malattie renali acute (IRC) e croniche (MRC), al fine di fornire raccomandazioni politiche per il miglioramento della salute renale su scala globale. Nell'indagine vengono riportati 850 milioni di soggetti affetti da MRC, con una prevalenza globale di circa il 10%, un numero che supera del doppio i casi di diabete mellito e di 20 volte la prevalenza di cancro e della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)/virus dell'immunodeficienza umana (HIV). [4]

Anche nel panorama italiano, nel corso degli ultimi vent'anni sono stati condotti diversi studi epidemiologici al fine di valutare la diffusione della MRC e il suo impatto sulla popolazione generale italiana. Tra questi studi, meritano particolare attenzione il GUBBIO, l'INCIPE e lo STUDIO CARHES.

Lo studio GUBBIO (2006), che ha coinvolto 4.574 individui di età compresa tra 18 e 95 anni, ha evidenziato una prevalenza di MRC allo stadio III e V del 5,7% negli uomini e del 6,2% nelle donne [5]. Tuttavia, questo studio presenta alcune limitazioni significative. In primo luogo è stato condotto in un'area circoscritta e rurale, in più la distribuzione per età e sesso potrebbe non essere rappresentativa della situazione nazionale. Si deve inoltre considerare che sono ormai dati che risalgono ad un ventennio fa, che potrebbero quindi non più rispecchiare la realtà odierna.

Lo studio INCIPE, in cui sono stati selezionati in modo random 3.629 pazienti di età superiore ai 40 anni da liste di 62 Medici di Medicina Generale della Regione Veneto, ha rilevato una prevalenza di MRC (stadio 1-4) del 12,7%. I dati sono poi stati standardizzati per età e sesso rispetto alla popolazione degli Stati Uniti nel 2007 (con dati estrapolati dagli studi NHANES 2001 - 2005), mostrando che la prevalenza della malattia renale cronica in Veneto risultava essere più bassa rispetto agli Stati Uniti (13,2% versus 20,3%) [6]. Questa differenza è stata attribuita a una minore frequenza dei principali fattori di rischio renali, tra cui il diabete, l'obesità e la sindrome metabolica, nella popolazione veneta.

Lo studio INCIPE ha dunque potuto fornire una visione più ampia, nonostante la delimitazione geografica non permetta ancora di mostrare la diversa prevalenza di MRC in altre regioni italiane.

Lo studio italiano più completo, poiché il primo ad essere condotto su scala nazionale dalla Società Italiana di Nefrologia in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e l'Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri, è lo STUDIO CARHES (*CARDIOVASCULAR RISK IN RENAL PATIENTS OF THE ITALIAN HEALTH EXAMINATION SURVEY*), iniziato nel 2008 e terminato nel 2011 e che ha preso in esame 4077 individui. Tale studio ha rilevato una prevalenza del 7,5% negli uomini e del 6,5% nelle donne, evidenziando come gli stadi iniziali (I e II) della MRC fossero più diffusi rispetto agli stadi più avanzati (III - V), che rappresentano solo il 40% dei casi [5].

Dati più recenti si possono ricavare da alcuni studi internazionali (come i già citati GBD e ISN-GKHA), in cui si stima una prevalenza nazionale del 12,2% [2] [4], numeri che rispecchiano il trend globale in aumento.

Questi dati suggeriscono che la prevalenza della CKD in Italia potrebbe essere inferiore rispetto ad altri paesi ad alto reddito, soprattutto negli stadi più avanzati, nonostante sia una delle nazioni con maggior tasso di invecchiamento con un'età media di 48 anni (dato EUROSTAT 2022).

Vi è tuttavia una carenza di registri nazionali informatizzati dedicati alla MRC che permettano di individuare in modo più preciso l'effettiva prevalenza della malattia e, dunque, di riconoscerla e trattarla già agli stadi iniziali. Ulteriori ricerche potrebbero inoltre essere utili per valutare l'impatto della MRC sulla mortalità in Italia, in modo da mettere a punto protocolli di prevenzione e cura più mirati.

### 1.3. Eziopatogenesi

Come già precisato nel primo paragrafo, la MRC può essere classificata anche in base alla causa. La KDIGO [1] propone una classificazione delle cause basata sulla differenziazione tra “malattie renali primarie”, ossia che colpiscono in maniera specifica il rene, o “malattie sistemiche”, ossia che colpiscono altri organi o l’intero organismo coinvolgendo il rene in maniera secondaria [Tabella 1.3]. Tali patologie agiscono sulla struttura e funzionalità del rene con meccanismi eziopatologici differenti, pur dando come stesso esito la MRC, con una perdita di funzione renale progressiva, che procederà più o meno velocemente in base alla natura e all’entità del danno.

	<b>Malattie sistemiche con interessamento renale secondario</b>	<b>Malattie renali primarie</b>
Malattie Glomerulari	Diabete, Malattie sistemiche autoimmuni, Infezioni sistemiche, Neoplasie (inclusa amiloidosi)	Glomerulonefrite diffusa, focale o proliferativa, Glomerulosclerosi focale e segmentale, Nefropatia membranosa
Malattie tubulointerstizionali	Infezioni sistemiche, Sarcoidosi, Tossine ambientali (piombo, acido aristolochico), Neoplasie (mieloma)	Infezioni del tratto urinario, Calcolosi renale, Ostruzioni renali, Nefrite interstiziale
Malattie vascolari	Aterosclerosi, Ipertensione, Ischemia, Vasculite, Microangiopatia trombotica, Sclerodermia	Vasculiti ANCA – associate, Diasplasia fibromuscolare
Malattie cistiche e congenite	Malattia renale policistica, Sindrome di Alport, Malattia di Fabry	Displasia renale, Malattia cistica midollare, Podocitoparie

*Tabella 1.3: Cause di MRC [1]*

Tra tutte, le cause più comuni della MRC sono il diabete mellito e l'ipertensione [2] [3], specialmente nei paesi ad alto e medio reddito, e le glomerulonefriti.

In particolare, la Malattia Renale Diabetica (MRD) è la principale causa di MRC al mondo e si presenta in circa il 40% dei pazienti diabetici [7]. L'iperglicemia, infatti, rappresenta un fattore critico nel processo patogenetico della MRC associata al diabete, poiché in presenza di livelli elevati di glucosio nel sangue, si verifica un aumento della

produzione, all'interno dei reni, di specie reattive dell'ossigeno. Queste sostanze possono danneggiare progressivamente i glomeruli, causando un aumento della permeabilità della membrana glomerulare. Il risultato è uno dei sintomi tipici della MRC, la proteinuria, una perdita anomala di proteine attraverso l'urina che, se non controllata nel tempo, può portare a un peggioramento progressivo della funzione renale e quindi alla manifestazione della malattia renale.

In quanto all'ipertensione, con il peggioramento del controllo della pressione sanguigna si ha un aumento del rischio di sviluppare MRC e di una progressione più rapida della malattia. L'elevata pressione sanguigna, infatti, danneggia gradualmente i vasi renali, riducendo il flusso sanguigno a livello dei reni, la cui funzione viene così compromessa [8].

In terzo luogo, le glomerulonefriti sono malattie eterogenee causate da molteplici fattori, tra cui infezioni, reazioni autoimmuni, predisposizione genetica e altri meccanismi che contribuiscono allo sviluppo della MRC danneggiando i glomeruli renali e riducendone quindi la loro capacità di filtrazione.

Talvolta, la causa di MRC è idiopatica, ossia non conosciuta, comportando quindi una vera e propria sfida diagnostica. Si stima che fino al 16-17% dei pazienti europei e americani raggiungano lo stadio di insufficienza renale terminale, andando incontro a dialisi, senza che sia stata individuata una diagnosi causale [9]. L'assenza di una causa definita può influenzare notevolmente la prognosi e la terapia, poiché rende possibile solo la gestione dei sintomi senza affrontare il problema sottostante, rendendo quindi più probabile una più rapida progressione.

#### **1.4. Alterazioni cliniche e complicanze**

La MRC è soggetta a diverse alterazioni cliniche e a numerose complicazioni che possono insorgere durante la sua progressione, influenzando notevolmente sulla salute e sulla qualità di vita dei pazienti.

Il rischio di sviluppare complicazioni significative è maggiore tra i più anziani in quasi ogni stadio, soprattutto per condizioni come la malattia cardiovascolare, l'insufficienza cardiaca e la mortalità. Di conseguenza, in questa popolazione, diviene ancora più importante diagnosticare, classificare e trattare la MRC e i suoi sintomi [1].

Tra le complicanze più frequenti vi sono:

- **Anemia:** una riduzione del numero di eritrociti può dipendere dalla ridotta produzione di eritropoietina da parte del rene, una minore sopravvivenza dei globuli rossi o altre cause [8]. La causa reversibile più comunemente riscontrata di anemia cronica o di peggioramento dell'anemia nei pazienti con MRC è quella da carenza di ferro, che può causare stanchezza, debolezza, palpitazioni, difficoltà di concentrazione, vertigini o problemi di equilibrio. Quando severa e in stadi di MRC avanzati, l'anemia può anche provocare problemi cardiaci a causa del maggior carico di lavoro cui è sottoposto il cuore data la minore quantità di ossigeno in circolo.
- **Ipertensione:** è una delle complicazioni più dannose della MRC, poiché contribuisce all'accelerazione del declino progressivo della funzione renale, delle malattie cardiovascolari e della mortalità correlata. Le modifiche dello stile di vita, come la perdita di peso e la restrizione del sale nella dieta, possono migliorare il controllo della pressione sanguigna, prevenendo esiti come l'insufficienza cardiaca e l'ictus [10].
- **Complicanze cardiovascolari:** la MRC è un importante fattore di rischio per la mortalità cardiovascolare, mortalità che aumenta significativamente al ridursi del GFR (aumento del 57% con  $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$ ) e all'aumentare dell'albuminuria (aumento del 63% in pazienti con micro-albuminuria rispetto a soggetti senza MRC), in quanto associati a maggior rischio di eventi cardiaci e ictus [8]. Questo rischio è dovuto principalmente a patologie non aterosclerotiche, tra cui l'ipertrofia ventricolare, le malattie valvolari e la calcificazione arteriosa.

- Disturbo del metabolismo minerale e osseo MRC correlato: la CKD-MBD (*Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder*) è una complicanza comune caratterizzata da alterazioni biochimiche dei minerali, osteodistrofia renale e calcificazione dei tessuti molli. Nella MRC, i reni perdono gradualmente la capacità di bilanciare adeguatamente i minerali nel corpo, portando a disordini nell'omeostasi dei minerali, come un aumento dei livelli di fosfato (iperfosforemia) e una diminuzione dei livelli di calcitriolo (la forma attiva della vitamina D) [10]. L'incapacità dei reni di regolare calcio e fosfato nel sangue porta a un aumento dei livelli di ormone paratiroideo (PTH), causando il cosiddetto iperparatiroidismo secondario, e a sintomi come debolezza ossea e calcificazioni vascolari, dovuti principalmente all'iperfosforemia.
- Ritenzione idrica e salina: specialmente nelle fasi avanzate della MRC (IV – V stadio), si verifica una compromissione della capacità di regolare il sodio, con successiva ritenzione di sodio e liquidi. Questo può causare edema, ossia un accumulo anomalo di liquidi tra gli spazi intracellulari, ma anche ipertensione e danni cardiaci dovuti a ipersodemia [10].
- Acidosi metabolica: è una complicanza comune data dall'incapacità del rene di sintetizzare ammoniaca ed eliminare ioni idrogeno, ossia quando la produzione e l'assunzione con la dieta di acidi non carbonici superano l'escrezione renale [8]. Questa condizione può portare a una serie di problemi, tra cui la perdita muscolare, disturbi ossei e una progressiva riduzione della funzione renale, andando a peggiorare la progressione della malattia stessa.
- Iperuricemia: le tossine uremiche, sottoprodotti del metabolismo proteico nei pazienti con MRC, possono accumularsi nell'organismo con effetti negativi su vari sistemi e organi del corpo, contribuendo all'infiammazione, al disfunzionamento immunitario, alle malattie vascolari, alla disbiosi intestinale con aumento della translocazione batterica, all'alterato metabolismo dei farmaci [8]. Provocano sintomi quali affaticamento, prurito, alterazioni cognitive, perdita di appetito, nausea, vomito e altri disturbi gastrointestinali, cambiamenti dell'umore e disturbi del sonno o della sfera sessuale.

Si è notato, in generale, anche un aumento esponenziale del rischio di mortalità direttamente proporzionale al peggioramento della funzione renale, principalmente attribuibile alle malattie cardiovascolari. Si stima addirittura che le persone affette da MRC abbiano da cinque a dieci volte più probabilità di morire prematuramente rispetto a necessitare di dialisi [8].



## Capitolo 2

### *La sarcopenia nel paziente nefropatico*

#### **2.1. Definizione e classificazione della sarcopenia**

Il concetto di sarcopenia è stato presentato per la prima volta nel 1988 da Rosenberg (professore di Scienze della Nutrizione e Medicina all'Università Tufts di Boston, USA), che l'ha inizialmente definita come una perdita di massa muscolare dovuta all'invecchiamento [11].

Nel corso degli anni sono state proposte ulteriori definizioni, in cui viene man mano riconosciuto il ruolo della sarcopenia nel determinare la compromissione della funzione muscolare e la condizione di fragilità. Le ricerche più recenti hanno, infatti, rivelato che con l'avanzare dell'età non si ha solo una riduzione della quantità muscolare, bensì anche della forza e delle performance fisiche.

Questo percorso ha portato alla definizione ad oggi più comunemente utilizzata, per la quale la sarcopenia viene riconosciuta come “una sindrome caratterizzata da perdita progressiva e generalizzata della massa muscolare scheletrica associata a un aumento delle probabilità di eventi avversi tra cui cadute, fratture, disabilità fisiche e mortalità” [12]. Tale definizione viene proposta nel 2018 nelle Linee Guida Di Consenso Europee, tramite i criteri EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People), a sostituzione dei criteri EWGSOP del 2010, che hanno contribuito in tutto il mondo ad identificare e trattare persone affette o a rischio di sarcopenia e che per primi hanno incluso nella definizione operativa anche la riduzione della forza muscolare e/o la diminuzione della funzione fisica.

Nell'ultima revisione, l'EWGSOP2 classifica la sarcopenia in primaria o secondaria, a seconda della sua eziologia [12].

Si parla di sarcopenia primaria quando questa si verifica come conseguenza naturale dell'invecchiamento, ossia quando la perdita di massa e forza muscolare non può essere attribuita ad altre patologie o cause sottostanti. In questo caso, la sarcopenia è causata

principalmente dalla ridotta capacità dell'organismo di sintetizzare proteine muscolari e dalla diminuzione dell'attività fisica dovute all'avanzare dell'età.

La sarcopenia secondaria, invece, si verifica come conseguenza di altre patologie o condizioni, come malattie croniche o insufficienze d'organo. Al suo sviluppo può anche contribuire l'assenza di attività fisica a causa ad uno stile di vita molto sedentario o a immobilità dovuta ad una condizione clinica sottostante. La sarcopenia secondaria, in quanto complicanza di una patologia o condizione preesistente, richiede, dunque, un'attenta identificazione e gestione della patologia sottostante che sta contribuendo alla perdita di massa muscolare.

Altra distinzione proposta dall'EWGSOP2 è quella tra sarcopenia acuta e cronica [12].

Si definisce acuta quando la sarcopenia permane per massimo 6 mesi e si presenta solitamente in concomitanza di una malattia o lesione acuta. Si parla, invece, di sarcopenia cronica quando permane per più di 6 mesi e si associa con patologie croniche e progressive, aumentando il rischio di mortalità. Questa distinzione è volta a sottolineare l'importanza di valutare periodicamente la sarcopenia per individuare i soggetti maggiormente a rischio e intervenire precocemente con trattamenti che possano prevenire o ritardarne la progressione.

In ultimo, si parla di obesità sarcopenica quando coesistono una ridotta massa magra e un'alta percentuale di massa grassa. Questa condizione è più frequente nelle persone anziane, poiché sia il rischio che la prevalenza di svilupparla aumentano con l'età. L'obesità sarcopenica sembra avere un impatto più significativo sulla compromissione fisica negli anziani rispetto all'obesità e alla sarcopenia prese singolarmente, in quanto l'infiltrazione di grasso nel muscolo riduce ulteriormente la funzione muscolare e aumenta la mortalità [11] [12].

## 2.2. Prevalenza della sarcopenia nella popolazione generale

La prevalenza della sarcopenia può variare notevolmente in base ai criteri di diagnosi e ai cut-off utilizzati.

In una revisione sistematica del 2022 [13], che ha coinvolto circa 700 mila partecipanti anziani con età media di 68,5 anni, i risultati hanno mostrato una prevalenza della sarcopenia che variava significativamente, con valori compresi tra il 10% e il 27%, a seconda dei sei criteri di diagnosi presi in esame (EWGSOP, EWGSOP2, IWGS: *International Working Group on Sarcopenia*, AWGS: *Asian Working Group on Sarcopenia*, FNIH: *Foundation for the National Institutes of Health*, e massa muscolare aggiustata per altezza al quadrato). In particolare, è stato osservato che la prevalenza risultava più alta negli uomini utilizzando i criteri EWGSOP2 (11% contro il 2%) o la sola massa muscolare (35% contro 27%), mentre nelle donne era più alta con i criteri dell'IWGS (17% contro il 12%). Simile era invece la prevalenza tra i due sessi utilizzando criteri EWGSOP, AWGS e FNIH.

In quanto all'età dei partecipanti, solo quattro definizioni di sarcopenia (EWGSOP, AWGS, FNIH e massa muscolare) hanno contribuito a stimare la prevalenza nelle persone più giovani di 60 anni, che è variata dall'8% al 36%. La prevalenza nelle persone di età superiore ai 60 anni è, invece, stata calcolata considerando tutti e sei i criteri di sarcopenia utilizzati negli studi, dando una prevalenza compresa tra 10% e 27%. Complessivamente, la prevalenza aumentava con l'età, ma questo aumento non risultava statisticamente significativo.

In generale, la prevalenza più alta è stata registrata utilizzando la sola massa muscolare aggiustata per altezza al quadrato (27%), mentre la più bassa è stata rilevata tramite i EWGSOP2 (10%), che sono ad oggi quelli più utilizzati e che forniscono, come già visto, la definizione di sarcopenia più completa.

## 2.3. Diagnosi di sarcopenia

### 2.3.1. Criteri diagnostici

Con l'ultimo aggiornamento EGWSOP2, la definizione operativa della sarcopenia presenta un algoritmo diagnostico [Figura 2.1] e dei cut-off differenti (presentati nei seguenti paragrafi) rispetto alla versione precedente EGWSOP del 2010.

In particolare, nella nuova revisione, nonostante la sarcopenia abbia continuato ad essere valutata dalla presenza concomitante di bassa massa e forza muscolare, quest'ultima assume un ruolo di primo piano, in quanto viene riconosciuta come miglior predittore di esiti avversi e viene quindi utilizzata come prima misurazione per lo screening della sarcopenia.

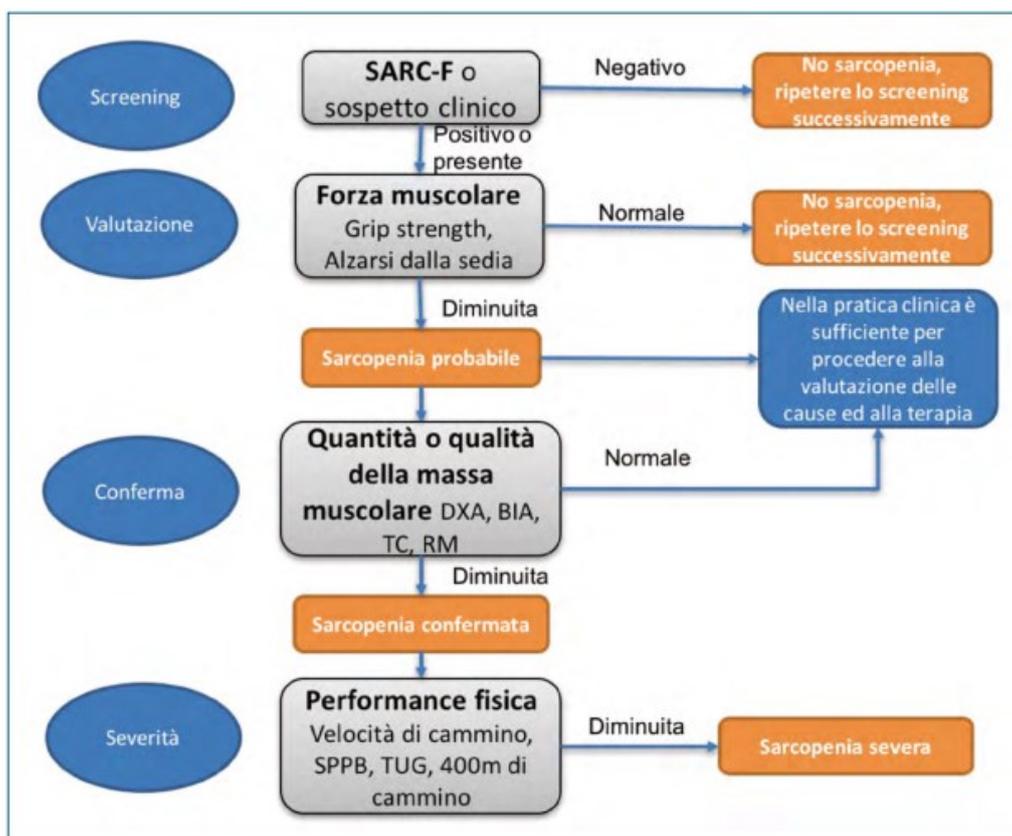


Figura 2.1: Flow-chart per la gestione del paziente sarcopenico secondo i criteri EWGSOP2 [12]

Secondo l'EGWSOP2, la sarcopenia è dunque una condizione diagnosticabile dai seguenti criteri:

1. Bassa forza muscolare,
2. Bassa massa muscolare,
3. Ridotta performance fisica,

in cui il Criterio 1 identifica la probabile presenza di sarcopenia, mentre la diagnosi viene confermata dalla presenza del Criterio 2. Se anche il Criterio 3 viene soddisfatto, si considera la presenza di sarcopenia grave [12].

### **2.3.2. Parametri della sarcopenia e strumenti di misurazioni**

Ogni criterio utilizzato per la diagnosi di sarcopenia viene verificato nella pratica clinica tramite l'utilizzo di strumenti utili alla loro misurazione [12]:

1. Bassa forza muscolare: Handgrip test, test della sedia (Chair stand test);
2. Bassa massa muscolare: massa muscolare scheletrica appendicolare (ASMM) misurata tramite DEXA, massa muscolare scheletrica (SMM) o ASMM stimata tramite BIA (talvolta aggiustate su altezza<sup>2</sup> o BMI);
3. Ridotta performance fisica: Gait Speed Test, Short physical performance battery (SPPB), Timed-up-and-go test (TUG), test del cammino di 400 m.

Per ogni parametro, è possibile scegliere uno degli strumenti indicati in base al contesto clinico in cui si opera.

Gli strumenti più frequentemente utilizzati nella pratica clinica per maggiore praticità d'uso sono [12]:

- *Handgrip Strength test*: la misurazione della forza muscolare tramite Handgrip Strength (forza di presa di mano) è semplice ed economica. Essa avviene tramite un dinamometro portatile ben calibrato ed essendo correlata alla forza muscolare in altre parti del corpo, può essere utilizzata come surrogato affidabile per valutare la forza generale di un soggetto. Pertanto, una bassa forza di presa è un potente predittore di esiti sfavorevoli, come l'aumento dei tempi di degenza, maggiori limitazioni funzionali, minor qualità di vita e mortalità. Data la sua facilità d'uso, l'Handgrip Strength test è consigliato per un utilizzo di routine nella pratica ospedaliera, in contesti clinici specializzati e nell'assistenza sanitaria comunitaria.

- *BIA (Bioelectrical Impedence Analysis)*: la massa muscolare può essere stimata mediante varie tecniche. Nonostante la risonanza magnetica e la tomografia computerizzata siano considerate i gold standard per la valutazione non invasiva della massa muscolare, la BIA è più ampiamente utilizzata nella pratica clinica quotidiana in quanto più conveniente, disponibile e portatile. Tra i parametri presi in considerazione per indentificare la massa muscolare vi sono la Massa Muscolare Scheletrica Corporea o Skeletal Muscle Mass (SMM) e la Massa Muscolare Scheletrica Appendicolare (ASM), accompagnati da diversi metodi per adeguare il risultato in base all'altezza o al BMI (es. ASM/altezza in metri<sup>2</sup>). Le apparecchiature BIA non misurano direttamente la massa muscolare, ma ricavano, invece, una stima della massa muscolare basata sulla conduttività elettrica di tutto il corpo mediante la somma vettoriale di resistenza (R) e reattanza (Xc). Ricavando l'arco tangente del rapporto Xc su R, è possibile ottenere l'angolo di fase (PhA), che si è rivelato essere correlato a bassa massa e forza muscolare ed è dunque predittore di sarcopenia anche in popolazioni di pazienti affetti da MRC non in dialisi [14].
- *Gait-Speed Test*: la velocità di deambulazione è un test rapido, sicuro e affidabile e ampiamente utilizzato nella pratica clinica. Il Gait-Speed Test ha dimostrato di predire esiti avversi correlati alla sarcopenia, come disabilità, compromissione cognitiva, necessità di istituzionalizzazione, cadute e mortalità. Un test comunemente utilizzato è il test della velocità del cammino di 4 metri, con la velocità misurata manualmente con un cronometro o tramite un dispositivo elettronico per misurare il tempo di deambulazione.

### 2.3.3. Cut-off per la diagnosi di sarcopenia

I cut-off per la diagnosi di sarcopenia dipendono sia dallo strumento e dal parametro di misurazione prescelti, che dalla disponibilità di studi e popolazioni di riferimento.

Il documento di consenso EWGSOP del 2010 aveva fornito cut-off che si sono dimostrati poco specifici, causando una potenziale sovradiagnosi o falsi positivi e ostacolando, quindi, la ricerca nel campo della sarcopenia a causa della mancanza di studi coerenti tra loro. Più di recente, l'AWGS (Asian Working Group on Sarcopenia) ha sviluppato un consenso basato su EWGSOP che ha specificato i cut-off per variabili diagnostiche, che si sono dimostrati molto utili per l'attuazione delle cure raccomandate per la sarcopenia. Pertanto, EWGSOP2 ha deciso di fornire raccomandazioni per i cut-off per diversi parametri al fine di aumentare l'armonizzazione degli studi sulla sarcopenia [Tabella 2.1].

	<b>EWGSOP 2010</b>	<b>AWGS 2014</b>	<b>EWGSOP2 2019</b>
<b>Massa muscolare</b>	<b>SMI (DXA)</b> Maschi < 7,26 kg/m <sup>2</sup> Femmine < 5,5 kg/m <sup>2</sup>  <b>SMI (BIA)</b> Maschi < 8,87 kg/m <sup>2</sup> Femmine < 6,42 kg/m <sup>2</sup>	<b>ASM/h<sup>2</sup> (DXA)</b> Maschi < 7,0 kg/m <sup>2</sup> Femmine < 5,4 kg/m <sup>2</sup>  <b>SMI/h<sup>2</sup> (BIA)</b> Maschi < 7,0 kg/m <sup>2</sup> Femmine < 5,7 kg/m <sup>2</sup>	<b>ASM</b> Maschi < 20 kg Femmine < 15 kg  <b>ASM/h<sup>2</sup></b> Maschi < 7,0 kg/m <sup>2</sup> Femmine < 5,5 kg/m <sup>2</sup>
<b>Forza muscolare</b>	<b>Handgrip strength</b> Maschi < 30 kg Femmine < 20 kg	<b>Handgrip strength</b> Maschi < 26 kg Femmine < 18 kg	<b>Handgrip strength</b> Maschi < 27 kg Femmine < 16 kg  <b>Chair stand</b> > 15 secondi per 5 ripetizioni
<b>Performance fisica</b>	<b>SPPB</b> < 8 <b>Gait speed</b> (4 metri) ≤ 0,8 m/s	<b>Gait speed</b> (4 metri) ≤ 0,8 m/s	<b>SPPB</b> < 8  <b>Gait speed</b> (4 metri) ≤ 0,8 m/s  <b>TUG</b> ≥ 20 sec  <b>400 m test:</b> non completato o completato in ≥ 6 minuti

Tabella 2.1: cut-off della sarcopenia secondo EGWSOP, AWGS e EGWSOP2 [12]

## **2.3. Sarcopenia nella MRC**

### **2.4.1. Prevalenza della sarcopenia nella MRC**

La sarcopenia è ormai riconosciuta come una delle complicanze della MRC, poiché aumenta il rischio di morbidità e mortalità, già elevati in persone con malattie renale.

Gli studi che indagano la prevalenza di sarcopenia in questa popolazione sono tuttavia piuttosto recenti. Solo nell'ultimo decennio la letteratura scientifica in questo campo ha ricevuto più contributi, in particolare grazie alla pubblicazione del documento di consenso EGWSOP, che ha facilitato la diagnosi anche dei casi di sarcopenia secondaria correlata a malattie croniche.

Ad oggi, si stima una prevalenza della sarcopenia nella MRC che varia dal 4 al 42% a seconda della definizione utilizzata, della popolazione studiata e dello stadio della malattia stessa [15]. In particolare, la definizione più comune è quella effettuata secondo i criteri EGWSOP e EWGSOP2, per i quali la prevalenza nei soggetti con MRC in terapia conservativa varia dal 5,9% al 14%, analogamente a quella dei pazienti in dialisi peritoneale (PD), tra 4% e 15,5%, mentre è più elevata nei pazienti in emodialisi (HD), con prevalenza che varia dal 13,7% al 42,2%.

In pazienti non sottoposti a trattamento sostitutivo con MRC III – V stadio, si nota inoltre come la sarcopenia sia più comune tra gli individui più anziani e in stadi più avanzati, in particolare in coloro che presentano anche un BMI più basso, un angolo di fase (PhA) inferiore e una velocità di deambulazione (Gait-Speed test) più bassa rispetto ai non sarcopenici [16].

Da questi dati emerge dunque la necessità di una gestione clinica adeguata della sarcopenia nei pazienti con MRC, in modo da prevenire le conseguenze negative sulla qualità della vita e sulla morbilità e mortalità complessive.

Manca ancora, tuttavia, una letteratura completa per la definizione di cut-off per la diagnosi della sarcopenia in popolazioni specifiche, come nel caso dei pazienti con MRC, con il rischio di sottostimarne l'importanza clinica in questa popolazione, già fisiopatologicamente portata ad una riduzione della massa muscolare.

In attesa dello sviluppo e della convalida di metodi diagnostici specifici per questa patologia, in accordo alla più recente e completa Review in merito alla sarcopenia in MRC [15], si raccomanda dunque l'utilizzo dei criteri e dei cut-off individuati dall'EGWSOP2.

#### **2.4.2. Eziologia e complicanze della sarcopenia nella MRC**

Così come nella popolazione generale, anche in caso di MRC l'età avanzata, un basso BMI, la malnutrizione proteico - energetica e uno stato infiammatorio sono stati individuati come fattori di rischio per lo sviluppo della sarcopenia.

Nella MRC, tuttavia, la sarcopenia non è necessariamente legata all'età, in quanto si verifica a causa del catabolismo proteico accelerato dovuto alla malattia stessa, specialmente negli stadi terminali e in caso di dialisi [17].

Le conseguenze della perdita di massa muscolare non si limitano però alla sola disabilità fisica, come comunemente osservato negli anziani nei casi di sarcopenia primaria, bensì includono anche un peggioramento della qualità della vita, depressione, la deplezione proteico - energetica (PEW, *Protein Energy Wasting*), un aumento del rischio di fratture e di complicanze cardiovascolari, fallimento del trapianto e complicazioni post-operatorie nei pazienti trapiantati, nonché un aumento delle ospedalizzazioni e della mortalità [17].

La perdita di massa muscolare nei pazienti affetti da MRC è dovuta a diversi fattori eziologici, che da soli rendono la MRC un rischio indipendente per lo sviluppo di sarcopenia [15]. In generale si possono riconoscere fattori non infiammatori, legati alla perdita della funzione renale, e fattori infiammatori legati alla condizione cronica, che insieme portano a un bilancio proteico negativo.

Tra i fattori non infiammatori vi sono lo sviluppo di acidosi metabolica, la resistenza all'insulina e la carenza di vitamina D [17].

L'acidosi metabolica agisce come potente stimolatore del catabolismo proteico, innescando due sistemi responsabili della degradazione proteica intracellulare (caspasi-3 e il sistema ubiquitina-proteasoma) e promuovendo la resistenza all'insulina e all'ormone della crescita (GH).

La carenza di vitamina D può, invece, ridurre la secrezione insulinica pancreatica e diminuire lo stimolo per la sintesi proteica, riducendo i recettori della vitamina D presenti nei muscoli e diminuendo l'ingresso di calcio dalle membrane cellulari.

Altri fattori, come gli squilibri ormonali (testosterone, IGF-1 e resistenza al GH) e l'assunzione ridotta di energia e proteine, possono portare a uno stato di bilancio energetico e proteico negativo.

Tra i fattori infiammatori, si riscontra spesso un innalzamento dei marcatori dell'infiammazione, come la PCR (proteina-C-reattiva), IL-6 (Interleuchina-6) e altre citochine infiammatorie. Nei pazienti non in dialisi, un aumento di questi marker, insieme all'infiammazione sistemica cronica che essi provocano, si è dimostrato in stretta correlazione con l'aumento della degradazione della massa muscolare e con lo sviluppo di sarcopenia [16]. In particolare, i livelli di IL-6 sono associati all'anoressia, mentre livelli elevati di altre citochine sono correlati all'aumento della lipolisi e della degradazione muscolare. Questo avviene probabilmente a causa di uno squilibrio del turnover proteico, che porta ad un aumento della proteolisi e all'inibizione della sintesi proteica, dovuta al blocco della segnalazione nella via dell'IGF-1-Akt/mTOR (via di segnalazione cellulare che regola diversi processi biologici, tra cui la crescita muscolare), causato proprio da IL-6.

#### **2.4.3. Strategie di trattamento della sarcopenia nella MRC**

Ad oggi si sta diffondendo maggior interesse nell'individuare trattamenti mirati che possano migliorare la massa muscolare e le prestazioni fisiche dei pazienti con malattia renale cronica.

In particolare, esercizi aerobici e di resistenza associati a interventi nutrizionali personalizzati sono stati individuati come interventi cruciali per la prevenzione e il trattamento della sarcopenia. Tuttavia, non è ancora chiaro se questi interventi siano sufficienti per trattarne e prevenirne le complicanze, poiché non sono ancora sufficienti gli studi sulla MRC specificatamente incentrati sulla sarcopenia [12].

Per quanto riguarda l'attività fisica, i pazienti affetti da MRC spesso tendono a ridurre la propria attività, il che comporta non solo un aumento della mortalità cardiovascolare, ma anche una progressiva riduzione della massa muscolare. Per questo motivo, l'attività fisica è una delle principali strategie terapeutiche per la sarcopenia e la sua intensità, durata e frequenza dipendono dalla gravità della MRC e dalle condizioni cliniche del paziente [18]. L'esercizio fisico consente, infatti, di ottenere un aumento progressivo della massa e della forza muscolare, ma anche un miglioramento della sarcopenia grazie alla riduzione dell'insulino-resistenza e dell'anoressia, processi che sono entrambi coinvolti nella riduzione dei tessuti muscolari.

In quanto all'intervento nutrizionale, è stato osservato che la malnutrizione nei pazienti affetti da MRC è associata a una progressione più rapida della malattia renale, e quindi a un peggioramento della prognosi con un aumento del tasso di mortalità [18]. Per questo, tutti gli studi concordano sull'importanza di una consulenza dietetica precoce e personalizzata per garantire un miglior successo dell'intervento stesso, soprattutto in termini di compliance.

Nel caso di pazienti non in trattamento sostitutivo, il TDN (trattamento dietetico nutrizionale), di cui si parlerà in modo più approfondito nel prossimo capitolo, può essere una soluzione valida ed efficace a contrastare l'aumento del catabolismo proteico e la ridotta sintesi proteica tipiche della malattia e della tarda età. Essendo già parte integrante del trattamento conservativo della MRC atto a rallentare la progressione della malattia renale, il TDN contribuisce a garantire un'adeguato apporto energetico, riducendo così il rischio di deplezione proteica, nonostante l'assunzione ridotta di proteine.

L'apporto proteico ridotto deve, infatti, sempre tener conto dei possibili rischi di malnutrizione associati a questa restrizione dietetica, pertanto è importante che una dieta povera di proteine (LPD, *Low Protein Diet*) sia prescritta da un team multidisciplinare che includa un nefrologo, un nutrizionista esperto in malattie renali e uno psicologo, quest'ultimo necessario per favorire l'accettazione della patologia cronica e aumentare l'aderenza al trattamento dietetico-nutrizionale prescritto.

In alcuni pazienti con nefropatia avanzata e sottoposti a LPD, un'importante strategia nutrizionale per contrastare e migliorare la sarcopenia uremica può essere l'uso di keto-analoghi (KA) degli aminoacidi. Questi KA sono analoghi privi di azoto degli aminoacidi essenziali, che aiutano quindi a prevenire l'assunzione eccessiva di aminoacidi, e dunque di azoto, aiutando a preservare maggiormente la massa muscolare. Tali composti possono, infatti, migliorare la salute muscolare riducendo lo stress ossidativo, migliorando la funzione mitocondriale e influenzando positivamente i processi cellulari coinvolti nella sarcopenia dovuta a MRC [18].

In conclusione, è importante notare quanto la combinazione della terapia nutrizionale con l'esercizio fisico possa rappresentare uno strumento utile per contrastare l'insorgenza e la progressione della sarcopenia in paziente con MRC, anche in terapia conservativa. Nonostante siano necessari ulteriori studi specifici su MRC e sarcopenia, è comunque

chiaro che i due approcci terapeutici potrebbero aumentare la propria efficacia quando combinati tra loro rispetto all'applicazione di uno solo dei trattamenti.

## Capitolo 3

### *Trattamento dietetico nutrizionale (TDN) della MRC*

#### **3.1. Valutazione dello stato nutrizionale**

La MRC, in quanto patologia ad andamento progressivo, necessita di un monitoraggio costante dei pazienti, specialmente se agli ultimi stadi della malattia. Tale monitoraggio deve includere un'adeguata valutazione dello stato nutrizionale, in modo da poter prevenire o rallentare l'instaurarsi della malnutrizione.

La valutazione dello stato nutrizionale comprende:

- *Anamnesi patologica prossima e remota*: rilevazione di eventuali patologie di interesse nutrizionale, come diabete, ipertensione, dislipidemia, malattie cardiovascolari;
- *Valutazione degli apporti di energia e nutrienti*: effettuata tramite storia dietetica, recall 24h, diario alimentare, questionari di frequenza di consumo degli alimenti;
- *Antropometria*: rilevazione di altezza, peso e calcolo del BMI;
- *Analisi della composizione corporea*: tramite biimpedenziometria (BIA), plicometria, oppure tecniche radiografiche come la DEXA e la TAC;
- *Test di laboratorio*: esami del sangue e delle urine di interesse nutrizionale e relative alla patologia di interesse;
- *Funzionalità muscolare e performance fisica*: rilevate con strumenti quali Handgrip Strength e Gait Speed.

##### **3.1.1. Metodi per la valutazione degli apporti alimentari**

Nei pazienti con MRC, come in qualsiasi altra condizione patologica o fisiologica, è importante effettuare una valutazione dietetica prima di procedere con qualsiasi intervento nutrizionale [19]. È necessario saper stimare l'intake alimentare del paziente per valutare, una volta confrontato con i fabbisogni individuali, che non vi sia un bilancio

energetico negativo, ossia che le spese energetiche non superino gli introiti. Questo comporterebbe infatti un importante rischio per la malnutrizione.

Gli strumenti comunemente usati per la valutazione dietetica includono i metodi basati sul ricordo, come la storia dietetica, la recall delle 24h o i questionari di frequenza, oppure quelle basate sulla registrazione diretta, come il diario alimentare.

Il diario alimentare viene considerato la metodica gold standard, poiché permette di raccogliere le informazioni riguardo le abitudini alimentari del paziente in modo maggiormente accurato. Prevede, infatti, la partecipazione attiva e cosciente del soggetto, che deve registrare in tempo reale gli alimenti e le bevande consumate, solitamente per un periodo di tempo che va dai 3 ai 7 giorni. Sotto istruzioni del dietista, viene inoltre richiesto di riportare le quantità degli alimenti tramite l'utilizzo di misure casalinghe o misure standard (cucchiai, tazze, monoporzioni da supermercato...), oppure tramite pesata diretta degli alimenti. Il diario viene poi visionato dal professionista durante la visita ed eventualmente accompagnato da interviste dietetiche supplementari che ne possano migliorare l'accuratezza.

### **3.1.2. Valutazione antropometrica e studio della composizione corporea**

Nella pratica clinica, l'antropometria è la metodica di riferimento per raccogliere informazioni utili sulla composizione corporea e sullo stato nutrizionale dei pazienti, in quanto è generalmente semplice, veloce da applicare e poco invasiva. Le misure antropometriche includono la rilevazione del peso corporeo, dell'altezza e il calcolo del BMI, che permette di categorizzare i soggetti in sottopeso ( $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), normopeso ( $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$ ), sovrappeso ( $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) e obesi ( $> 30 \text{ kg/m}^2$ ). Tuttavia, nei pazienti con MRC, l'accumulo di liquidi o la riduzione della massa muscolare possono influenzare queste misure. Pertanto, è importante indagare anche la storia ponderale del paziente e monitorare il peso regolarmente per valutare eventuali variazioni significative nel tempo.

Per quanto riguarda la composizione corporea, la Bioimpedenziometria (BIA) è uno strumento utile nonostante alcuni limiti legati alla diversa distribuzione dei liquidi corporei nei pazienti con MRC [19]. Essendo economica, poco invasiva e facilmente

riproducibile, questa misurazione può essere ripetuta durante il follow-up del paziente per monitorare le variazioni di composizione corporea nel tempo.

### 3.1.3. Test di laboratorio

Durante la valutazione nutrizionale del paziente con MRC, è importante prendere come riferimento una serie di parametri bioumorali che aiutino ad inquadrarne la funzionalità renale residua e lo stato nutrizionale. Gli esami effettuati più frequentemente includono la misurazione dei livelli di [20]:

- *Albumina plasmatica*: è un importante indicatore dello stato nutrizionale, riflette la capacità del corpo di mantenere la pressione osmotica e può segnalare la presenza di malnutrizione quando i livelli sono bassi. L'ipoalbuminemia è, tuttavia, maggiormente frequente nei pazienti in dialisi rispetto a quelli in terapia conservativa.
- *Elettroliti plasmatici*: i reni hanno un ruolo cruciale nella regolazione di calcio, fosforo e potassio, il cui squilibrio può avere conseguenze potenzialmente gravi sulla salute (l'ipercalcemia può portare a iperparatiroidismo, l'iperkaliemia a disturbi cardiaci, l'iperfosforemia a complicazioni ossee e cardiovascolari).
- *Azoto ureico e creatinina plasmatici*: sono indicatori della funzione renale, i cui valori, nei pazienti con MRC, possono aumentare a causa dell'incapacità dei reni di eliminarli adeguatamente in quanto sostanze di scarto.
- *Glucosio, trigliceridi e colesterolo plasmatici*: sono parametri valutati per verificare la presenza di eventuali alterazioni metaboliche associate alla MRC, come diabete o dislipidemie.
- *Protenuria*: indica la presenza di proteine nelle urine, spesso associata a un danno renale e a una maggiore progressione della MRC.

## **3.2. Dieta ipoproteica**

### **3.2.1. Caratteristiche della dieta ipoproteica**

Il trattamento dietetico è parte integrante del trattamento conservativo della MRC, atto a prevenire e trattare i segni e i sintomi dell'insufficienza renale e a rallentare la progressione della malattia, ritardando la necessità di ricorrere ad una terapia sostitutiva. Nello specifico, per TDN (Trattamento Dietetico Nutrizionale) si intende una terapia dietetica caratterizzata da un basso contenuto di proteine, sodio, fosforo e potassio, con restrizioni da applicare in maniera graduale tenendo conto della fase della malattia. Per permetterne il successo e la sicurezza, è però fondamentale che il TDN garantisca un corretto apporto proteico e energetico e che sia quanto più personalizzato in base alle esigenze e alle eventuali comorbidità del paziente.

Nelle ultime Linee guida KDOQI per la nutrizione nella MRC [20] viene specificato che la riduzione dell'apporto proteico può compromettere lo stato nutrizionale nei soggetti a rischio di PEW. Tuttavia, viene riportato che, in presenza di un apporto energetico sufficiente (25-35 kcal/kg al giorno), il livello di assunzione di proteine può essere ridotto fino a 0,55-0,6 g di proteine/kg al giorno senza outcome di malnutrizione. Un elevato apporto calorico è, quindi, obbligatorio per evitare che le proteine vengano utilizzate a scopo energetico e per prevenire la perdita della massa magra.

In paziente selezionati, un'ulteriore riduzione dell'apporto proteico a 0,3-0,4 g di proteine/kg al giorno è possibile a condizione che venga supplementata di chetoanaloghi (KA) per garantire un intake sufficiente di aminoacidi essenziali (EAA).

Per quanto riguarda i fabbisogni di sali minerali, le KDOQI non danno alcun riferimento specifico, ma suggeriscono di fornire un apporto di potassio e fosforo atti a mantenere livelli normali nel sangue. Un riferimento più preciso e utile nella pratica clinica, si può invece ritrovare su documenti italiani per la gestione dei pazienti con MRC [21], in cui si suggeriscono apporti di fosforo < 700 mg/die. Sempre nelle KDOQI, si consiglia, invece, di mantenere gli apporti di sodio al di sotto di 100 mmol/die, equivalenti a 2,3 g/die, quantitativo che si ritrova anche nei documenti italiani.

Energia	25 – 30 kcal/kg/die
Proteine	0,3 – 0,7 g/kg/die
Carboidrati	Almeno 60% dell'En totale
Lipidi	Almeno 30% dell'En totale
Sodio	2.3 g/die (corrispondente a 6 g di NaCl)
Fosfato	< 700 mg/die
Integrazioni	Aminoacidi essenziali e ketoacidi, calcio carbonato, vitamine, ferro

*Tabella 3.1: caratteristiche principali del Trattamento Dietetico Nutrizionale in terapia conservativa*

Sotto adeguata supervisione medica ed educazione del paziente, il TDN può quindi essere una soluzione valida ed efficace a contrastare l'aumento del catabolismo proteico e la ridotta sintesi proteica tipiche della malattia e della tarda età.

Nonostante le diete ipoproteiche abbiano mostrato di non aumentare il rischio di malnutrizione, è tuttavia importante notare che in individui con condizioni legate alla sarcopenia e alla cachessia, come la fragilità, il potenziale rischio di malnutrizione potrebbe aumentare seguendo una dieta povera di proteine e si sconsigliano quindi restrizioni proteiche eccessive [1].

### **3.2.2. Obiettivi del TDN**

L'uso del trattamento nutrizionale nei pazienti con MRC ha diversi obiettivi, volti a migliorarne gli outcome complessivi sia dal punto di vista della funzione renale, che metabolico, che di qualità della vita. Gli obiettivi principali sono quelli di alleviare i sintomi uremici, migliorare lo stato nutrizionale e cercare di rallentare la progressione della MRC in modo da ritardare, o addirittura evitare, l'inizio della dialisi [22].

In primo luogo, la riduzione dell'apporto proteico può contribuire a ridurre l'accumulo nell'organismo di tossine uremiche, che, quando in eccesso per tempi prolungati, possono alterare le normali funzioni cellulari. Queste sostanze tossiche includono principalmente sostanze legate alle proteine e a molecole idrosolubili a basso o medio peso molecolare, la maggior parte delle quali deriva dal metabolismo delle proteine. Una riduzione delle

proteine ingerite può quindi migliorare la gravità dei sintomi e delle complicanze uremiche (nausea, vomito, inappetenza, dispnea, ipertensione...) [22].

Altro importante obiettivo, è quello di migliorare lo stato nutrizionale dei pazienti, prevenendo o trattando la malnutrizione. Una dieta ipoproteica, quando pianificata con cura per garantire un adeguato apporto proteico, può infatti portare a una serie di adattamenti metabolici positivi nei pazienti con MRC. Da un lato, un ridotto apporto proteico permette una riduzione dell'ossidazione degli aminoacidi, dall'altro aumenta l'efficienza nell'uso degli aminoacidi derivanti dalla degradazione delle proteine, diminuendo contemporaneamente la degradazione proteica complessiva e aumentando l'efficienza del turnover proteico muscolare [23]. Tale adattamento metabolico permette quindi di preservare il bilancio azotato e il mantenimento di un buon stato nutrizionale, nonostante un'assunzione proteica notevolmente ridotta.

Per quanto riguarda la presenza di sali minerali, quali fosforo, sodio e potassio, una loro riduzione permette di ottenere un miglior controllo metabolico e del bilancio idrico.

Ad esempio, con la riduzione di fonti proteiche ad alto contenuto di fosforo, quali formaggio e alcuni tipi di carne, si può evitare la ritenzione di fosforo nell'organismo, prevenendo problemi cardiovascolari, calcificazione arteriosa e ulteriore progressione della MRC stessa. La riduzione di sodio permette, invece, di prevenire, non solo ipertensione e edema, ma anche un'eccessiva escrezione di proteine nelle urine, che rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione delle malattie sia renali che cardiovascolari [22].

Le modifiche alla dieta vengono applicate anche in associazione ad altre terapie, nel tentativo di controllare diversi fattori di rischio cardiovascolare associati alla MRC e migliorare l'outcome complessivo del paziente.

Per quanto riguarda i pazienti con diabete mellito, nonostante le diete ipoproteiche siano ricche di carboidrati, che in questi casi sono controindicati in quantità eccessive, è stato dimostrato che la restrizione proteica abbia effetti benefici sul metabolismo del glucosio e sulla proteinuria. È, dunque, indicato apportare modifiche quantitative e qualitative alle proteine alimentari anche in pazienti in queste condizioni [22].

### 3.2.3. Tipologie di diete ipoproteiche per il trattamento di MRC

La modifica della quantità e della qualità delle proteine alimentari rappresenta il pilastro della terapia nutrizionale per i pazienti affetti da MRC.

Per la popolazione generale, l'apporto proteico raccomandato di 0,8 – 1 g/kg/die rappresenta una quantità sicura per la maggior parte delle persone. Si inizia quindi a parlare di dieta ipoproteica quando l'apporto si riduce al di sotto di 0,8 g di proteine giornaliere, raggiungendo valori sempre più bassi a seconda dello stadio di MRC. Talvolta, essendo le abitudini alimentari della società odierna caratterizzate da un eccesso di proteine, una riduzione effettiva anche di soli 0.2 – 0.3g/kg/die, è in grado di determinare evidenti miglioramenti metabolici sin dallo stadio IIIA, con riduzione significativa del consumo di farmaci. Tuttavia, i migliori risultati, si riscontrano quando viene pianificata la dieta ipoproteica più adatta all'effettivo stadio della malattia, con apporti proteici aggiustati in base alla funzione renale residua.

Vengono, dunque, proposti quattro tipi di diete ipoproteiche che si differenziano per la quantità e la qualità di proteine presenti [24]:

1. *Stadio II - IIIa*: “normalizzazione” dell'apporto di proteine, sodio, fosforo e adeguatezza dell'apporto calorico. L'apporto proteico raccomandato è equivalente all'RDA (0,8 g/kg/die), simile quindi al fabbisogno della popolazione generale.
2. *Stadio IIIb - V*: dieta ipoproteica-ipofosforica (LPD, *Low Protein Diet*) con proteine animali, caratterizzata da 0,6 g/kg di peso ideale di proteine, di cui 0,4 g/kg ad alto valore biologico (carni, pesce, albume), 500-700 mg di fosforo, con esclusione dei latticini, e apporto controllato di sodio (2-5 g di sale, secondo necessità). L'apporto calorico raccomandato è di 30-35 Kcal/kg/die. Si prevede l'utilizzo di pane, pasta e altri prodotti aproteici, eventualmente in associazione con prodotti comuni.
3. *Stadio V*: dieta fortemente ipoproteica-ipofosforica (VLDL, *Very Low Protein Diet*), caratterizzata da 0,3-0,4 g/kg di peso ideale di proteine esclusivamente vegetali, 300-400 mg di fosforo e apporto controllato di sodio (2-5 g di sale, secondo necessità). L'apporto calorico raccomandato è di 30-35 Kcal/kg/die. Fondamentale è la supplementazione di aminoacidi essenziali e chetoanaloghi

(0,1 g/kg/die, sotto forma di compresse), mentre viene valutata dal medico nefrologo la necessità di integrare calcio carbonato, ferro e vitamina B12. Si prevede l'utilizzo esclusivo di pane, pasta e altri prodotti aproteici.

In caso di indisponibilità o di scarsa aderenza all'utilizzo dei prodotti aproteici è possibile aumentare la varietà dei cibi e di conseguenza, l'aderenza dei pazienti, proponendo una dieta in alternativa o in alternanza con la dieta ipoproteica-ipofosforica al punto due:

4. *Stadio III – IV*: dieta ipoproteica (0,7 g/kg/die) ipofosforica vegana, con proteine complementari (cereali e legumi). L'apporto calorico consiglia è di 30-35 Kcal/kg/die, con apporto controllato di sodio (2-5 g di sale, secondo necessità). Il medico nefrologo può valutare la necessità di integrare calcio carbonato, ferro e vitamina B12.

### **3.2.4. Prodotti aproteici**

Nel contesto di una dieta ipoproteica, l'utilizzo di prodotti privi di proteine rappresenta uno strumento prezioso per fornire energia principalmente attraverso i carboidrati.

I prodotti aproteici vengono definiti come “succedanei di alimenti di uso corrente con significativo tenore proteico, di derivazione vegetale, come pane, pasta, biscotti, prodotti da forno e simili, che presentano un tenore proteico residuo non superiore all'1%” (da definizione dell'Allegato 4 della Circolare del 5 novembre 2009 del Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali). Si tratta, quindi, di prodotti a base di amidi a contenuto proteico quasi nullo, che sono inoltre privi di azoto, fosforo, potassio e che spesso contengono meno sodio rispetto ai corrispondenti alimenti comuni.

Il loro utilizzo è fondamentale, poiché sono in grado di aiutare a rallentare la progressione della malattia renale riducendo l'introduzione di proteine a basso valore biologico, consentendo l'uso quasi esclusivo di quelle ad alto valore biologico, derivanti dalle fonti proteiche vere e proprie (carne, pesce, uova, formaggi e latticini). Inoltre permettono di ridurre nutrienti, come i sali minerali, che possono contribuire a provocare le alterazioni metaboliche tipiche della MRC (iperfosforemia, iperparatiroidismo, acidosi ed ipertensione) e contribuiscono a fornire importanti quantità di energia [19].

Per una corretta gestione e inserimento di tali alimenti nella dieta è essenziale il ruolo del dietista, che, oltre ad elaborare una dieta personalizzata che copra i fabbisogni energetici

e proteici individuati, ha il compito di educare il paziente ad un corretto utilizzo dei prodotti aproteici, suggerendo strategie di preparazione degli stessi.

### **3.2.5. Gradibilità e compliance alla dieta**

La dieta ipoproteica, date tutte le sue caratteristiche, comporta spesso numerosi cambiamenti nelle abitudini alimentari dei pazienti, rendendola talvolta difficile da accettare e da seguire.

Innanzitutto, la gestione dei pasti per un paziente con MRC rappresenta una sfida aggiuntiva rispetto ad una persona sana. La stessa cottura degli alimenti aproteici, in quanto alimenti a fini medici speciali dedicati solo a chi è affetto dalla patologia, richiede al paziente o al caregiver di cucinare i pasti in più pentole per permettere ad ogni commensale di consumare gli alimenti a lui dedicati.

Si deve inoltre tenere conto che, nonostante nel tempo le caratteristiche organolettiche dei prodotti aproteici siano state notevolmente migliorate, la scarsa gradevolezza al palato e la limitata varietà di scelte rappresentano ancora un ostacolo all'utilizzo diffuso di tali prodotti. Si è rilevato, ad esempio, che nonostante la pasta aproteica sia più facilmente e comunemente accettata, sia come gusto che come consistenza, per molti pazienti è molto più difficile accettare il pane aproteico, con il rischio che questo venga accantonato e che si riduca quindi l'aderenza alla dieta complessiva [25].

Alla luce di tutte queste criticità e difficoltà pratiche cui si trova di fronte il paziente con MRC, diventa fondamentale riuscire a valutare la soddisfazione del paziente verso la dieta, in modo da poter apportare eventuali modifiche e aumentarne la compliance.

Tuttavia, la qualità della dieta è oggetto di pochi studi e si riconosce ad oggi un solo questionario validato, il *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) dietary satisfaction questionnaire* [26]. Nel DSQ-MDRD, sono stati presentati cinque domini: *soddisfazione generale della dieta, facilità nella preparazione dei pasti, difficoltà sociali legate allo schema alimentare, compliance al trattamento e motivazioni generali*. Ciascun elemento è stato valutato su una scala da 1 (per nulla soddisfatto) a 5 (molto soddisfatto) e per ciascun paziente è stata poi calcolata la media di ciascun dominio. A causa del basso numero di casi con un grado di soddisfazione basso o molto basso, i punteggi 1 e 2 sono stati considerati insieme. Allo stesso modo, i punteggi di "alta soddisfazione" (4 e 5) sono

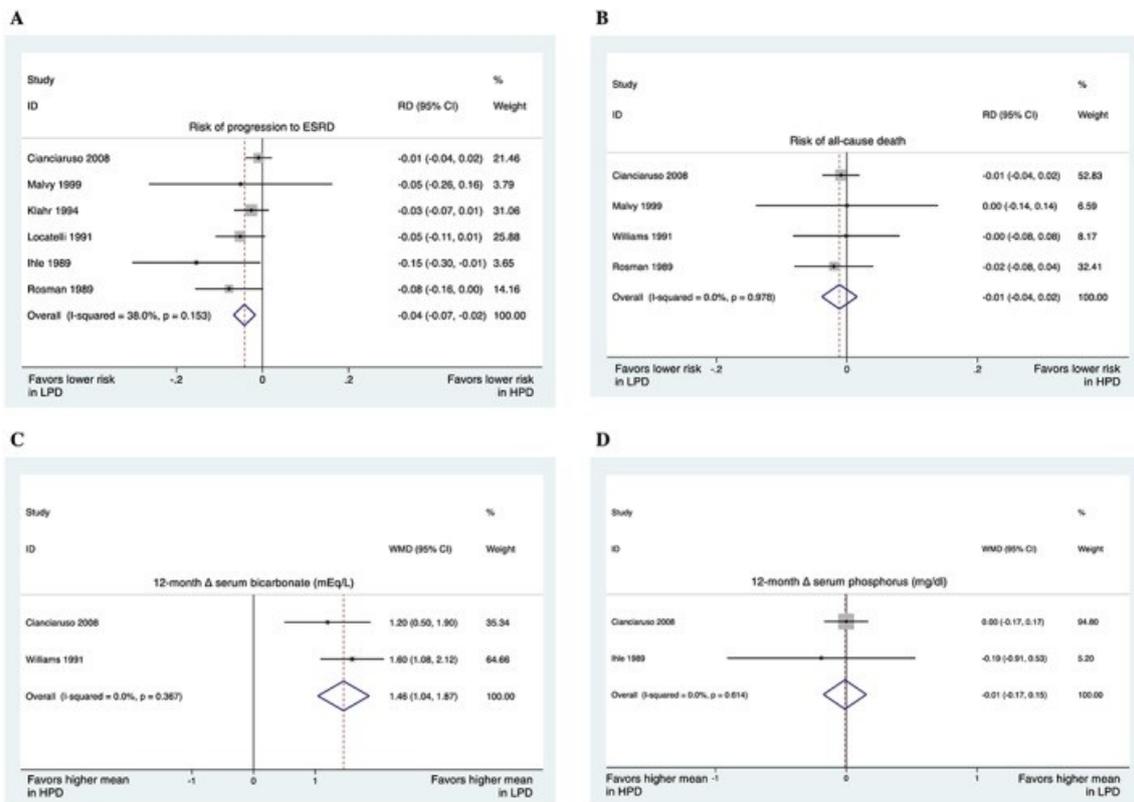
stati considerati insieme. Dall'applicazione di tale questionario, si è osservato come la soddisfazione delle persone rispetto al tipo di dieta che seguivano cambiava nel tempo: aumentava leggermente nei pazienti con apporto proteico normalizzato e diminuiva al diminuire dell'apporto proteico, soprattutto nei pazienti maschi. Si rileva, inoltre, che le persone più soddisfatte della loro dieta tendevano a seguire meglio le indicazioni sulla quantità di proteine da consumare, mostrando dunque una maggior aderenza generale.

Mancano, tuttavia, studi più approfonditi in riferimento alla popolazione italiana, in quanto ad oggi vi sono pochi studi che hanno cercato di applicare il questionario MDRD in Italia, nonostante vi sia un ampio impiego di diete ipoproteiche. In uno studio realizzato nei centri nefrologici di Torino e Pisa nel 2015 [27], emerge che in un'elevata quota di pazienti, anche anziani o ad elevata comorbidità, una dieta ipoproteica sia fattibile, con buona compliance e soddisfazione generale, senza differenze sostanziali tra le diete a moderata restrizione proteica e quelle a fortemente ipoproteiche. Nel 2019 è stato realizzato uno studio multicentrico, che ha ripreso i risultati di altre indagini condotte in Italia, tra cui quello di Torino e Pisa, con lo scopo di valutare la soddisfazione della dieta in un gruppo di paziente con MRC stabile [28]. Emergono, innanzitutto, una buona compliance alla dieta (apporto proteico: 0,59 g/kg/die all'inizio dello studio, 0,72 g/kg/die alla fine del follow-up) e una buona soddisfazione dietetica generale, con una mediana di 4 su una scala da 1 a 5. La qualità della vita (QoL), sebbene non risulti influenzata dal tipo di dieta, è dipendente dall'età, dalle comorbidità e dall'ambiente di cura. Due anni dopo, alla fine del follow-up, il 66,6% dei pazienti seguiva ancora una dieta, con un tasso di abbandono piuttosto basso (5,5%). Le principali cause di interruzione sono state l'inizio della dialisi e il decesso. In conclusione, le diete a basso contenuto proteico risultano compatibili con un'elevata soddisfazione dietetica e una minima percentuale di abbandono, almeno nei pazienti in grado di seguire tale dieta per almeno 6 mesi.

### 3.3. Effetti del TDN ipoproteico

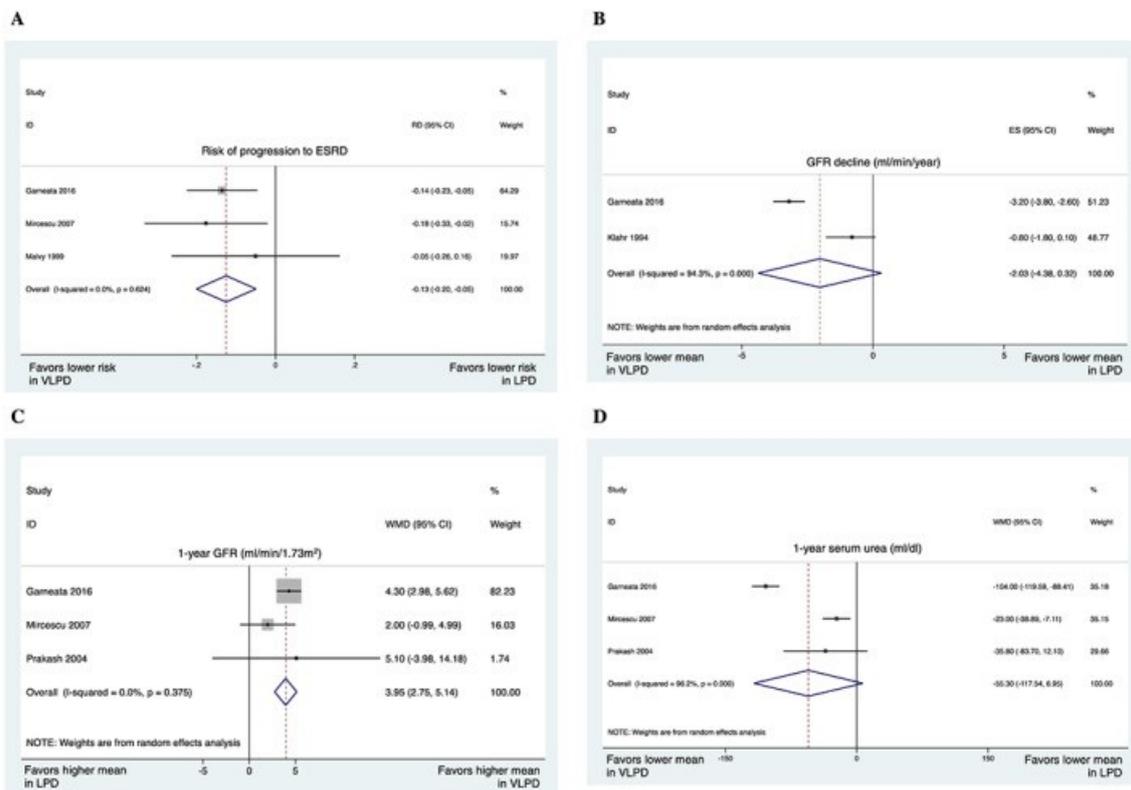
Negli ultimi anni, sempre più studi hanno dimostrato gli effetti metabolici vantaggiosi indotti da un TDN ipoproteico e ne riconoscono il ruolo nel ritardare la progressione della malattia renale cronica.

In una metanalisi del 2018 che ha passato in rassegna 16 trial randomizzati relativi all'impatto di una dieta ipoproteica sulla gestione delle complicanze nei pazienti con MRC [29], si è riscontrato che, rispetto alle diete con un apporto proteico superiore a 0,8 g/kg al giorno, le diete con un apporto proteico ridotto (<0,8 g/kg al giorno) si sono dimostrate efficaci sotto più punti di vista. Una riduzione delle proteine era associata a livelli sierici di bicarbonato più elevati (con aumento medio di 1,46 mEq/L in 12 mesi), livelli più bassi di fosforo (non significativi), riduzione del 4% del rischio di progressione verso l'ESRD e una tendenza verso tassi più bassi di mortalità per tutte le cause (tendenza non significativa) [figura 3.1].



**Figura 3.1: effetti delle diete a basso contenuto proteico (LPD: < 0,8 g/kg/die) contro gli effetti delle diete ad alto o normale contenuto proteico (HPD > 0,8 g/kg/die [29].**

Inoltre, la VLPD (cioè con apporto proteico <0,4 g/kg al giorno) era associata a una conservazione ancora maggiore della funzione renale. Rispetto alla LPD, si è notata una minore diminuzione del tasso di filtrazione glomerulare (differenza non significativa), con GFR superiore di 3,95 mL/min/1,73m<sup>2</sup> dopo un anno, e un'ulteriore riduzione del 13% del tasso di progressione verso l'ESRD. I risultati hanno inoltre indicato una tendenza, dopo un anno, verso un livello inferiore di urea sierica (in mg/dL) [figura 3.2]. Nonostante l'apporto proteico inferiore, né la LPD né la VLPD hanno portato a un aumento del rischio di PEW o di cachessia, nonostante la riduzione dell'apporto proteico. Tuttavia, un solo studio preso in considerazione nella review ha valutato anche peso e composizione corporea in 22 pazienti, rilevando un calo di peso di 2,7 kg in 3 anni (sia di massa grassa che di massa magra) nei pazienti che seguivano una VLPD.



**Figura 3.2: effetti delle diete a molto basso contenuto proteico (VLPD: < 0,4 g/kg/die) contro gli effetti a molto basso contenuto proteico (LPD: 0,4 - 0,8 g/kg/die) [29].**

In un altro studio del 2018, è emerso che la terapia nutrizionale ha permesso una costante riduzione dei livelli di urea fino al 61% con l'uso di una VLPD, con una riduzione corrispondente dei cianati (composti che inducono disfunzione endoteliale, aumentando il rischio cardiovascolare e predisponendo i pazienti affetti da MRC all'aterosclerosi) di circa il 20-30%. Tuttavia, quando i livelli di urea scendevano al di sotto di 100 mg/dL, l'effetto benefico sembrava attenuarsi o scomparire. Non essendo stati identificati farmaci con la stessa efficacia, risulta quindi evidente il vantaggio di utilizzare dei trattamenti dietetici ipoproteici sulla riduzione dell'urea [30].

Come conseguenza della riduzione dei livelli di urea nel sangue e della correzione dell'acidosi metabolica, il TDN ipoproteico ha contribuito nei pazienti con MRC e diabete di tipo 2 a ridurre la resistenza all'insulina, ottenuta in parte grazie la correzione dei livelli di bicarbonato, ricco in particolar modo nelle diete a base vegetale [31].

Nei pazienti con MRC diabetica, si sono inoltre notati livelli significativamente più elevati di albumina sierica in pazienti sottoposti a restrizione proteica con integrazione di KA. Un utilizzo combinato di LPD e di KA è dunque sicuro, ben tollerato e non comporta effetti negativi sul deperimento, sulla massa muscolare e sull'insorgenza di PEW a lungo termine, né in pazienti con MRC diabetica che non diabetica [32].

Un ulteriore effetto positivo della dieta ipoproteica è stato osservato nella diminuzione dei livelli di fosfato. Si è notata una diminuzione del 12% del fosfato sierico, con mantenimento dei livelli tra 3,5 e 5,5 g/dl, accompagnata da una riduzione delle dosi di farmaco legante del fosforo del 39% rispetto al valore iniziale e di carbonato di calcio del 28% [31]. Nella stessa review, si è inoltre mostrato che la riduzione dell'assunzione di fosforo ottenuta con il VLPD ha portato a una riduzione della proteinuria (da una mediana di 1910 a una di 987 mg/giorno) in soggetti già in trattamento con ACE-inibitori e sartani.

Per quanto riguarda più specificatamente la proteinuria, è stato dimostrato che la restrizione proteica abbassa la perdita urinaria di proteine del 20-50% nei pazienti affetti da MRC, osservando una relazione lineare tra la riduzione dell'apporto proteico e la diminuzione della proteinuria. La dieta ipoproteica può, infatti, esercitare il suo effetto vasocostrittore sulle arteriole afferenti, mentre il trattamento farmacologico di inibizione del sistema renina-angiotensina (RAAS) diminuisce preferenzialmente la resistenza delle arteriole efferenti. La LPD mostra dunque un effetto anti-proteinurico aggiuntivo rispetto

al trattamento di inibizione del RAAS. Pertanto, il trattamento combinato di LPD e dell'inibizione del RAAS potrebbe portare ad una minore escrezione di proteine urinarie e ad una ulteriore riduzione del rischio di progressione della MRC [33].

In uno studio incentrato sulla valutazione della prevalenza e delle associazioni tra sarcopenia e MRC, 80 pazienti anziani di sesso maschile affetti da MRC con TDN ipoproteico sono stati sottoposti a una valutazione nutrizionale e funzionale completa [34]. È emerso che gli anziani più anziani ( $\geq 75$  anni), rispetto agli anziani più giovani (60 - 74 anni) hanno mostrato livelli significativamente inferiori di albumina sierica ( $4.0 \pm 0.4$  vs.  $4.2 \pm 0.3$  g/dL), di forza di presa ( $27.5 \pm 6.3$  vs.  $36.8 \pm 14.5$  kg), di BMI ( $27.1 \pm 3.3$  vs.  $29.2 \pm 3.9$  kg/m<sup>2</sup>), di massa muscolare scheletrica ( $26.6 \pm 3.5$  vs.  $29.5 \pm 3.5$  kg) e di dispendio energetico a riposo ( $1248 \pm 194$  vs.  $1417 \pm 190$  kcal/die). Sempre nello stesso gruppo, dall'analisi dei diari alimentari è risultato un apporto proteico significativamente più basso ( $51.5 \pm 15.8$  vs.  $52.3 \pm 17.9$  g/die), mentre l'apporto energetico era simile a quello degli anziani più giovani ( $1663 \pm 320$  vs.  $1613 \pm 343$  kcal/die). Tra gli anziani più anziani è inoltre stata rilevata una maggior prevalenza di sarcopenia, diagnosticata tramite criteri EWGSOP (55 vs. 12.5%). I pazienti sarcopenici e non sarcopenici differivano per età e prestazioni al test della camminata di sei minuti, mentre il GFR, gli esami biochimici relativi alla funzione renale e l'apporto proteico ed energetico erano simili.

In conclusione, il trattamento dietetico nutrizionale ipoproteico rappresenta oggi un'opzione terapeutica promettente per la gestione della MRC che merita ulteriori indagini e considerazioni nella pratica clinica, a patto che venga combinato con i corretti apporti calorici per prevenire la deplezione energetico-proteica.

## Capitolo 4

### *Indagine su un gruppo di pazienti con MRC stadio IV e V dell'Unità Operativa di Nefrologia dell'Azienda Ospedale – Università di Padova*

#### **4.1. Scopo dello studio**

La parte introduttiva ha mostrato come un trattamento dietetico personalizzato sia fondamentale per la cura del paziente con MRC in terapia conservativa, poiché permette di ritardare il ricorso a trattamenti sostitutivi e mantenere la salute muscolare, nonostante il ridotto apporto di proteine. Questo vale specialmente nei soggetti più anziani, che sono già fisiologicamente portati ad una riduzione della massa e della funzione muscolare e che necessitano quindi di un attento supporto nutrizionale.

Scopo di questa indagine è dunque quello di valutare l'efficacia dell'implementazione di un TDN ipoproteico ( $\leq 0,6$  g proteine/kg) in una popolazione di pazienti anziani con MRC al IV e V stadio in terapia conservativa. In particolare, si vanno a considerare gli effetti sullo stato nutrizionale (composizione corporea, esami ematochimici, parametri antropometrici e introiti alimentari) della TDN a distanza di 4 mesi.

#### **4.2. Materiali e metodi**

Abbiamo condotto uno studio prospettico osservazionale su una coorte di pazienti di età superiore ai 60 anni affetti da MRC in trattamento conservativo presso l'Azienda Ospedale – Università di Padova, che hanno eseguito sia una prima visita sia una successiva valutazione dietistica a 4 mesi di distanza.

I pazienti arruolati sono stati sottoposti ad una serie di valutazioni e test, elencati di seguito, nel corso delle due visite:

- Rilevazione dati antropometrici (peso, altezza e calcolo del BMI);
- Rilevazione dei parametri biochimici (emocromo, creatinina, urea plasmatica, acido urico, sodio, potassio, calcio, fosforo, albuminemia, glicemia, proteinuria);

- Esecuzione della BIA per l'analisi della composizione corporea, in particolare della massa muscolare appendicolare;
- Esecuzione dei test per la valutazione della forza muscolare (Handgrip test) e della prestazione fisica (Gatespeed test);
- Revisione, insieme al paziente, del diario alimentare compilato a domicilio nei 3 giorni precedenti la visita;
- Colloquio di educazione alimentare e consegna, sotto prescrizione nefrologica, di un piano dietetico ipoproteico ( $\leq 0,6$  g proteine/kg) personalizzato.

Inoltre, alla seconda valutazione abbiamo somministrato il questionario MDRD in versione italiana [Allegato 1] per l'analisi del gradimento della dieta e della qualità di vita nutrizionale del paziente.

I parametri bioumorali sono stati rilevati nelle 2 settimane precedenti alle relative visite, mentre le restanti rilevazioni e misurazioni (peso, altezza, BMI, BIA, Handgrip, Gait speed test, questionario MDRD) sono stata effettuate durante le visite dietistiche stesse. Successivamente, sono stati elaborati i diari alimentari (tramite software Metadieta) e i dati ricavati dalla BIA (tramite software Bodygram). Per ogni paziente arruolato abbiamo inoltre consultato la cartella clinica dei pazienti per indagare le eventuali comorbidità prese in considerazione, ossia diabete mellito, ipertensione e dislipidemia.

#### **4.2.1. Analisi statistica**

Le variabili numeriche sono state riportate sotto forma di media e deviazione standard o come mediana e deviazione standard, a seconda della loro distribuzione parametrica o non parametrica. Le variabili categoriche sono state riportate come percentuali e numeri assoluti. Le comparazioni tra le misurazioni a T0 e a T1 sono state valutate con t-test accoppiato, per le variabili ad andamento normale, o con i test dei ranghi con segno di Wilcoxon a campioni correlati, per le variabili ad andamento non parametrico. Le correlazioni fra le variabili numeriche sono state valutate tramite l'indice di correlazione di Pearson o di Spearman, a seconda della loro distribuzione. Abbiamo considerato significative differenze con  $p \leq 0.05$ .

Le analisi sono state eseguite con il software SPSS versione 28.

### 4.3. Risultati

#### 4.3.1. Caratteristiche generali del campione

Sono stati inclusi nello studio 58 pazienti (di cui 39 maschi e 19 femmine). Di questi 58, 45 (di cui 33 maschi e 12 femmine) hanno completato il follow-up di 4 mesi. Dei 13 pazienti che non hanno terminato lo studio, 2 hanno iniziato il trattamento sostitutivo, 8 erano in stato di ricovero nel periodo della visita di controllo, i 3 rimanenti hanno abbandonato il percorso con la dietista per motivi personali.

I pazienti esaminati [tabella 4.1] hanno un'età media di 78 anni ( $\pm 6.2$ ). Tra le comorbidità associate, il 40% del campione è risultato affetto da diabete (18 soggetti), il 51,1% da ipertensione (23 soggetti) e il 13,3% da dislipidemia (6 soggetti). I pazienti che non presentano nessuna comorbidità sono il 26,7% (12 soggetti), quelli che ne presentano solo una sono il 44,4% (20 soggetti), ne presentano due il 22,2% (10 soggetti), mentre il 4,4% (2 soggetti) le presenta tutte 3.

Per quanto riguarda le diete ipoproteiche prescritte, l'86,7% dei pazienti (38 soggetti) ha ricevuto una LPD (0,6 g/kg proteine), mentre il 13,3% (6 soggetti) ha ricevuto una VLPD (0,4 g/kg proteine).

	N°	N°= 45 <sup>(1)</sup>
Sesso	45	
- Maschile		33 (73,3%)
- Femminile		12 (26,7%)
Età (anni)	45	78 ( $\pm 6,2$ )
Comorbidità	45	
- Diabete	45	18 (40%)
- Ipertensione	45	23 (51,1%)
- Dislipidemia	45	6 (13,3%)
Dieta ipoproteica prescritta		
- LPD (0,6 g/kg)	45	39 (86,7%)
- VLPD (0,4 g/kg)	45	6 (13,3%)

*Tabella 4.1. Dati generali del campione*

### 4.3.2. Parametri antropometrici e composizione corporea

I dati antropometrici e la composizione corporea sono riportati nella tabella 4.2.

I pazienti a T1 mostrano un calo di peso significativo ( $74.5 \pm 15.9$  kg vs  $72.9 \pm 15.5$  kg,  $p = 0.001$ ) con una attesa diminuzione del BMI significativa ( $28 \pm 5.7$  kg/m<sup>2</sup> vs  $27.4 \pm 5.6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.002$ ).

La valutazione della composizione corporea tramite BIA ha rilevato al T1 un aumento non significativo della massa magra ( $52.3 \pm 10.8$  kg vs  $53 \pm 8.5$  kg), una diminuzione significativa della massa grassa ( $21.3 \pm 9.8$  kg vs  $19.8 \pm 9.5$  kg,  $p < 0.001$ ), una diminuzione non significativa dell'acqua extracellulare ( $24.6 \pm 7.7$  L vs  $23.2 \pm 3.9$  L), mentre l'acqua corporea totale e l'angolo di fase sono rimasti pressoché uguali (rispettivamente  $41.5 \pm 7.6$  L vs  $41.4 \pm 7.1$  L e  $4.3 \pm 0.7^\circ$  vs  $4.2 \pm 0.7^\circ$ ).

	N°	T0, N°= 45 (1)	T1, N°= 45 (1)	p- value
Peso (kg)	45	74,5 (± 15,9)	72.9 (± 15.5)	0.002
- Peso con BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> (kg)	15	58.4 (± 9.5)	57.9 (± 8.9)	n.s.
- Peso con BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> (kg)	30	82.6 (± 11.8)	80.4 (± 12.4)	0.003
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	45	28 (± 5,7)	27.4 (± 5.6)	0.003
- BMI < 25 (kg/m <sup>2</sup> )	15	22 (± 2.3)	21.8 (± 2.1)	n.s.
- BMI > 25 (kg/m <sup>2</sup> )	30	31 (± 4.3)	30.2 (± 4.5)	0.004
BIA				
- Reattanza (Ohm)	45	470.2 (± 86)	460.4 (± 67.2)	n.s.
- Resistenza (Ohm)	45	34.8 (± 7.4)	33.7 (± 6.3)	n.s.
- Angolo di fase (°)	45	4.3 (± 0.7)	4.2 (± 0.7)	n.s.
Massa Magra (kg)	45	52.3 (± 10.8)	53 (± 8.5)	n.s.
Massa Grassa (kg)	45	21.3 (± 9.8)	19.8 (± 9.5)	< 0.001
Acqua corporea totale (L)	45	41.5 (± 7.6)	41.4 (± 7.1)	n.s.
Acqua extracellulare (L)	45	24.6 (± 7.7)	23.2 (± 3.9)	n.s.
<sup>(1)</sup> N (%); Media (± Dev. Standard)				

**Tabella 4.2. Antropometria e composizione corporea della popolazione studiata a T0 e T1.**

### 4.3.3. Prevalenza sarcopenia

Dei 45 pazienti esaminati, 6 (tutti e 6 di sesso maschile) sono risultati sarcopenici secondo i criteri EWGSOP 2, con una prevalenza del 13,3% sia al baseline che dopo 4 mesi. Di questi 6, uno è risultato sarcopenico grave [tabella 4.3.]. Per quanto riguarda i parametri utilizzati per la diagnosi della sarcopenia, i pazienti hanno mostrato gli stessi valori medi di Handgrip a T0 e a T1 ( $25.2 \pm 8.8$  kg vs  $25.2 \pm 8.7$  kg) e una lieve diminuzione a T1 dell'ASM/h<sup>2</sup> ( $7.4 \pm 1.2$  kg/m<sup>2</sup> vs  $7.3 \pm 1.1$  kg/m<sup>2</sup>) e dei valori di Gaitspeed ( $0.97 \pm 0.31$  m/s vs  $0.96 \pm 0.34$  m/s).

	N°	T0, N°= 45 (1)	T1, N°= 45 (1)	p- value
Diagnosi di sarcopenia	45			
- Sarcopenici		6 (13,3%)	6 (13,3%)	
di cui gravi		1 (2.2%)	1 (2.2%)	
- Non sarcopenici		39 (86,7 %)	39 (86,7 %)	
Handgrip (kg)	45	25.2 ( $\pm$ 8.8)	25.2 ( $\pm$ 8.7)	n.s.
ASM/h <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	45	7.4 ( $\pm$ 1.2)	7.3 ( $\pm$ 1.1)	n.s.
Gaitspeed (m/s)	45	0.97 ( $\pm$ 0.31)	0.96 ( $\pm$ 0.34)	n.s.
<sup>(1)</sup> N (%); Media ( $\pm$ Dev. Standard)				

**Tabella 4.3. Diagnosi di sarcopenia a T0 e a T1 secondo criteri EWGSOP 2.**

La sarcopenia è risultata associabile al peso e al BMI, con cui si è riscontrata una correlazione negativa significativa (rispettivamente  $p = 0.03$  e  $p = 0.047$ ), ma anche all'età e all'angolo di fase, seppure non in modo significativo [tabella 4.4].

	Coefficiente di correlazione (r)	p- value
Età	0.20	n.s.
Peso (kg)	- 0.33	0.03
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	- 0.41	0.005
Angolo di fase (°)	- 0.18	n.s.
(r) Indice di correlazione di Pearson		

**Tabella 4.4. Correlazioni tra sarcopenia e variabili età, peso, BMI, angolo di fase**

#### 4.3.4. Esami ematochimici

I risultati degli esami ematochimici sono riportati in tabella 4.5.

Mostrano come al T1 si sia registrata una diminuzione significativa dei valori medi di urea plasmatica ( $22.5 \pm 7$  mmol/l vs  $17.9 \pm 5.9$  mmol/l,  $p < 0.001$ ) e di proteinuria ( $1.82 \pm 1.8$  g/24h vs  $1.28 \pm 1.4$  g/24h,  $p = 0.01$ ). Non sono invece emerse differenze significative tra i valori a T0 e T1 di fosfato sierico, calcio, albumina e emoglobina.

	N°	T0, N°= 45 <sup>(1)</sup>	N°	T1, N°= 45 <sup>(1)</sup>	p- value
GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	44	16.8 (± 4.9)	43	17 (± 6.2)	n.s.
Creatinina (umol/L)	44	308.9 (± 99.4)	43	317.5 (± 114.7)	n.s.
Urea plasmatica (mmol/l)	44	22.5 (± 7)	43	17.9 (± 5.9)	< 0.001
Acido urico (mmol/l)	38	0.38 (± 0.15)	42	0.4 (± 0.1)	n.s.
Sodio (mmol/L)	42	139.3 (± 2.7)	44	138.6 (± 4.8)	n.s.
Potassio (mmol/L)	42	4.4 (± 0.5)	44	4.3 (± 0.5)	n.s.
Fosfato (mmol/L)	42	1.31 (± 0.24)	43	1.29 (± 0.48)	n.s.
Calcio (mmol/L)	42	2.35 (± 0.13)	42	2.32 (± 0.1)	n.s.
Albumina (g/L)	36	38.8 (± 3.9)	40	38.6 (± 2.9)	n.s.
Emoglobina (g/L)	41	118.4 (± 13.9)	42	116 (± 11)	n.s.
Saturazione della transferrina(%)	14	21.9 (± 8.7)	7	25.9 (± 13.2)	n.s.
Glicemia a digiuno (mg/dl)	23	106.1 (± 20.7)	36	106 (± 31.1)	n.s.
Urea urinaria (mol/24h)	2	0.22 (± 0.04)	8	0.14 (± 0)	n.s.
Proteinuria 24h (g/24h)	34	1.82 (± 1.8)	38	1.28 (± 1.4)	0.01

<sup>(1)</sup>N (%); Media (± Dev. Standard)

*Tabella 4.5. Valori ematochimici della popolazione studiata a T0 e a T1.*

#### 4.3.5. Introiti alimentari e compliance alla dieta

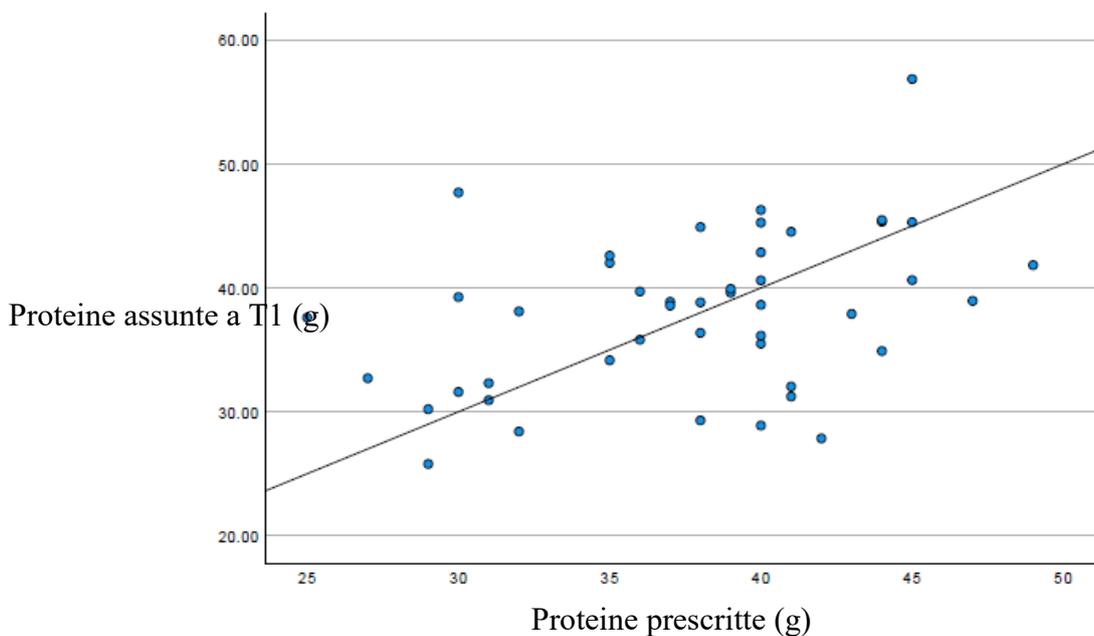
La valutazione delle abitudini alimentari tramite diario alimentare dei 3 giorni precedenti le due visite sono riportate nella tabella 4.6.

Si evidenzia una significativa riduzione ( $p < 0.001$ ) degli introiti di proteine ( $62 \pm 10.6$  g vs  $38 \pm 6.3$  g), di sodio ( $1057 \pm 366.6$  mg vs  $723 \pm 239.3$ ), di potassio ( $2325 \pm 528.3$  mg vs  $2058 \pm 430.6$  mg) e di fosforo ( $974 \pm 224.6$  mg vs  $658 \pm 137.03$  mg). Sono invece aumentati significativamente gli introiti di lipidi ( $63 \pm 11.2$  g vs.  $66 \pm 9.9$  g,  $p = 0.01$ ), di carboidrati ( $204 \pm 33.9$  g vs.  $226 \pm 38.7$  g,  $p < 0.001$ ) e di fibra ( $17 \pm 4.1$  g vs  $19 \pm 4.5$  g,  $p < 0.001$ ). Infine, il 91,1% dei pazienti (42 soggetti) faceva utilizzo di prodotti a proteici.

	N°	T0, N°= 45 <sup>(1)</sup>	T1, N°= 45 <sup>(1)</sup>	p- value
Energia (kcal)	45	1663 ( $\pm$ 214.1)	1668 ( $\pm$ 192.5)	n.s
Proteine (g)	45	62 ( $\pm$ 10.6)	38 ( $\pm$ 6.3)	< 0.001
Lipidi (g)	45	63 ( $\pm$ 11.2)	66 ( $\pm$ 9.9)	0.01
CHO (g)	45	204 ( $\pm$ 33.9)	226 ( $\pm$ 38.7)	< 0.001
Fibra (g)	45	17 ( $\pm$ 4.1)	19 ( $\pm$ 4.5)	< 0.001
Sodio (mg)	45	1057 ( $\pm$ 366.6)	723 ( $\pm$ 239.3)	< 0.001
Potassio (mg)	45	2325 ( $\pm$ 528.3)	2058 ( $\pm$ 430.6)	< 0.001
Fosforo (mg)	45	974 ( $\pm$ 224.6)	658 ( $\pm$ 137.03)	< 0.001
Utilizzo prodotti a proteici	45		42 ( $\pm$ 91.1%)	
Dieta prescritta	45			
- Energia (kcal)	45	1846 ( $\pm$ 167.5)		
- Proteine (g)	45	38 ( $\pm$ 5.7)		
<sup>(1)</sup> N (%); Media ( $\pm$ Dev. Standard)				

*Tabella 4.6. Introiti alimentari della popolazione studiata a T0 e a T1.*

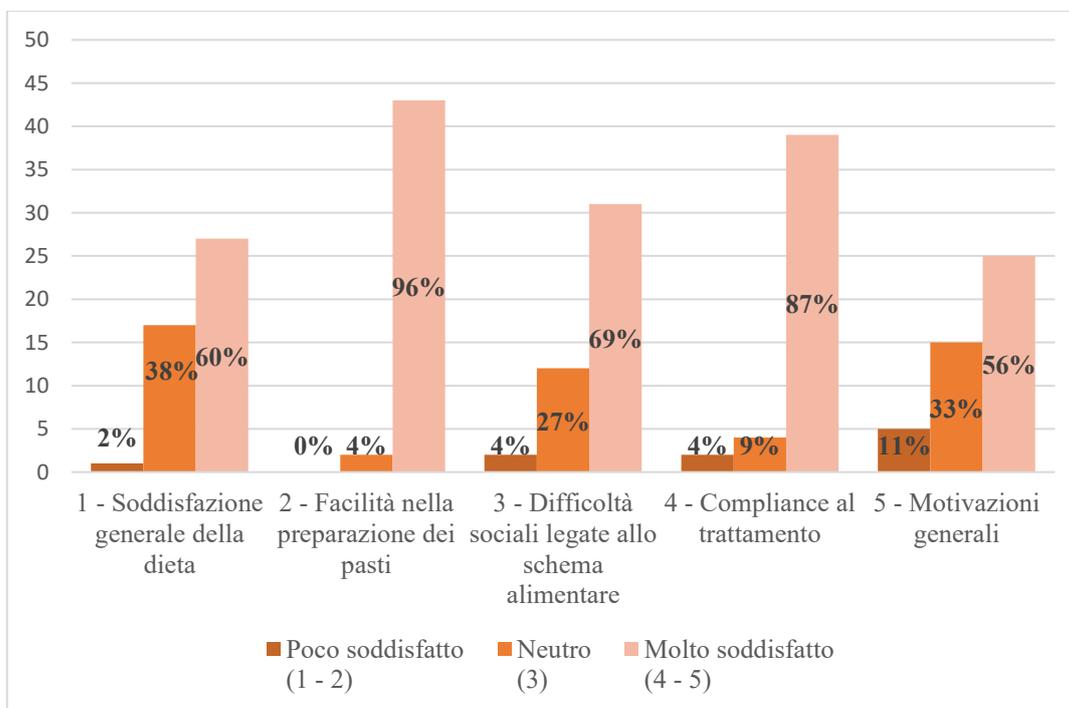
La valutazione dell'aderenza alla dieta è stata ottenuta tramite le correlazioni tra i contenuti di proteine nella dieta prescritta e quelli dichiarati dal diario alimentare dei tre giorni. Dopo 4 mesi di follow-up, le media dell'introito di proteine era  $38 \pm 6.3$  g, in linea con la prescrizione media di proteine di  $38 \pm 5.7$  g [tabella 4.6]. Tuttavia, lo scatterplot [grafico 4.1] mostra una dispersione dei dati, indicando delle variazioni tra i pazienti nell'aderenza alla dieta prescritta.



**Grafico 4.1:** relazione tra le proteine prescritte e le proteine assunte a T0.

#### 4.3.6. Soddisfazione della dieta

La valutazione della soddisfazione della dieta rilevata tramite questionario MDRD ha evidenziato un’alta soddisfazione (score 4-5) per la maggioranza dei pazienti in ognuna delle 5 categorie [grafico 4.2].



**Grafico 4.2:** distribuzione delle medie delle risposte per categoria al questionario MDRD [26]

In particolare [tabella 4.7], il 40% della popolazione si dichiara molto soddisfatta di quello che sta mangiando (Q. 1.1), il 44% ha parere neutro (score 3) e il 16% è poco soddisfatta (score 1-2). Il 58% riferisce di avere un buon appetito (Q 1.3), mentre solo il 4% ritiene di provare inappetenza. Il 96% e 91% dichiarano rispettivamente di riuscire a trovare con facilità di alimenti richiesti per la dieta (Q. 2.8) e di riuscire ad organizzare bene i propri pasti (Q. 2.9). In quanto alle difficoltà sociali legate allo schema alimentare, la maggioranza (58%) ritiene che il suo modo di mangiare differisca molto da quello delle altre persone (Q. 3.10), ritenendosi poco soddisfatta, mentre il 24% si ritiene molto soddisfatta a riguardo. Inoltre, il 60% si dichiara soddisfatto in quanto alla facilità con cui poter mangiare fuori casa nei ristoranti (Q. 3.12). Per quanto riguarda la compliance al trattamento, il 73% ritiene di aver trovato utile il programma che sta seguendo (Q. 4.15), l'89% riferisce di essere molto soddisfatto delle volte in cui riesce a seguire la dieta assegnata (Q. 4.16). Tra le motivazioni generali, emerge che la maggioranza (60%) si ritiene poco soddisfatta per la presenza di molti cibi apprezzati ma non inclusi nella propria dieta (Q. 5.17), il 22% ha parere neutro e il 18% si ritiene molto soddisfatta riguardo alla presenza di cibi apprezzati nella dieta. In ultimo, l'87% si ritiene molto motivato nel seguire la dieta (Q. 5.18), mentre il 7% si dichiara poco motivato.

	N°	Poco soddisfatto (1 - 2)	Neutro (3)	Molto soddisfatto (4 - 5)
Q 1.1. - È soddisfatto di quello che sta mangiando?	45	7 (16%)	20 (44%)	18 (40%)
Q 1.2. - Si sente spesso affamato?	45	10 (22%)	6 (13%)	29 (64%)
Q 1.3. - Come è il suo appetito?	45	4 (9%)	15 (33%)	26 (58%)
Q 1.4. - È soddisfatto del gusto/sapore del suo cibo?	45	17 (38%)	16 (36%)	12 (27%)
Q 1.5. - È soddisfatto della quantità di cibo che sta mangiando?	45	5 (11%)	8 (18%)	32 (71%)
Q 1.6. - È soddisfatto della varietà di cibo che sta mangiando?	45	5 (11%)	14 (31%)	26 (58%)
Q 1.7. - Pensa che il cibo influisca sulla salute?	45	0 (0%)	4 (9%)	41 (91%)
Q 2.8. - Ha trovato con facilità gli alimenti richiesti per la sua dieta?	45	0 (0%)	2 (4%)	43 (96%)

Q 2.9. - Riesce a organizzare bene i suoi pasti?	45	2 (4%)	2 (4%)	41 (91%)
Q 3.10. - Quanto pensa che il suo modo di mangiare sia simile rispetto a quello degli altri?	45	26 (58%)	8 (18%)	11 (24%)
Q 3.11. - Ritiene che le altre persone accettino il fatto che lei mangi diversamente da loro?	45	0 (0%)	1 (2%)	44 (98%)
Q 3.12. - Quanto è facile mangiare fuori nei ristoranti?	45	11 (24%)	7 (16%)	27 (60%)
Q 3.13. - Quanto è facile mangiare a casa di qualcuno?	45	9 (20%)	4 (9%)	32 (71%)
Q 4.14. - Ha trovato utili le istruzioni fornite da nefrologo e dietista?	45	2 (4%)	1 (2%)	42 (93%)
Q 4.15. - Ha trovato utile il programma che sta seguendo?	45	4 (9%)	8 (18%)	33 (73%)
Q 4.16. - Quante volte segue la dieta che le è stata assegnata (inclusi i pasti liberi?)	45	3 (7%)	2 (4%)	40 (89%)
Q 5.17. - Si ritiene soddisfatto degli alimenti inclusi nella dieta attuale o ci sono dei cibi che le piacciono e che non inclusi?	45	27 (60%)	10 (22%)	8 (18 %)
Q 5.18. - Quanto è motivato a seguire la dieta?	45	3 (7%)	3 (7%)	39 (87%)

**Tabella 4.7: Risposte del campione relative al questionario MDRD [26]**

#### 4.4. Discussione

Nel corso degli anni, è stato provato come il TDN ipoproteico sia fondamentale per la gestione della MRC in terapia conservativa, poiché permette di controllare i segni e i sintomi legati alla patologia (iperuricemia, anemia, proteinuria...) e di ritardare la necessità di ricorrere a trattamento sostitutivo. Tuttavia, per avere una visione più ampia dell'impatto del trattamento dietetico sulla salute generale del paziente, è importante valutarne anche lo stato nutrizionale, prendendo in considerazione non solo gli esami ematochimici, ma anche la composizione corporea, i parametri antropometrici, gli introiti alimentari e la funzione e la performance muscolare per la diagnosi di sarcopenia.

Il campione preso in esame è composto per il 73.3% da uomini (33 soggetti) e per il 26.7% da donne (12 soggetti). Nonostante gli ultimi dati epidemiologici segnalati su Lancet rilevino globalmente, senza standardizzare per età o stadio di malattia, una prevalenza di MRC maggiore nelle donne [3], il dato rilevato in questo studio è in linea con la tendenza osservata per cui gli uomini mostrano spesso un peggioramento più rapido della funzione renale e una maggior propensione a raggiungere gli ultimi stadi della malattia [35]. Ciò spiega la maggiore necessità di interventi nutrizionali nei pazienti di sesso maschile.

Le comorbidità riscontrate più frequentemente sono diabete (nel 40% dei soggetti) e ipertensione (nel 51% dei soggetti), ossia le condizioni che rappresentano le due cause più comuni di MRC [2][3].

Per quanto riguarda lo stato nutrizionale dei pazienti, dai nostri dati non emergono peggioramenti significativi né in termini di parametri antropometrici, né di composizione corporea e parametri biochimici.

Nonostante il calo di peso, e di conseguenza di BMI, siano significativi osservando l'intero campione, esaminando la nostra casistica più nel dettaglio si nota che il calo ponderale è significativo solo nei pazienti in condizione di sovrappeso e obesità, ossia con BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> (calo medio 2.2 ± 3.8 kg), mentre i pazienti con BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> sono rimasti pressoché stabili (calo medio di 0,5 ± 2 kg), mostrando quindi un calo non significativo. Anche il BMI ha, di conseguenza, registrato un calo significativo solamente nei soggetti con BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>. La perdita di peso è, infatti, segnalata tra i possibili esiti avversi di una dieta ipoproteica nei casi di mancata compliance (che nel nostro studio è

stata parziale per quanto riguarda gli apporti energetici, come verrà illustrato in seguito) e soprattutto nei primi mesi di dieta ipoproteica, poi seguiti da uno stabilizzarsi del peso [37] [38]. Nonostante studi approfonditi sul calo ponderale siano ancora scarsi, la letteratura è in accordo nel dichiarare che una dieta ipoproteica, seppur talvolta accompagnata da un calo di peso iniziale, non porti ad un aumento del rischio di PEW a lungo termine [37] [39].

I dati ricavati dalla bioimpedenziometria, mostrano una riduzione statisticamente significativa della massa grassa, ma non della massa magra o dell'ASM, suggerendo quindi che, in media, i pazienti non hanno perso eccessiva massa muscolare nonostante la loro età e la dieta ipoproteica. Inoltre, anche i parametri indicati dall' EWGSOP2 [12] per la diagnosi di sarcopenia (Handgrip, ASM/h<sup>2</sup> e Gaitspeed) sono rimasti pressoché stabili. Questo risultato positivo e promettente, potrebbe essere giustificato dal fatto dimostrato che un apporto proteico ridotto, quando ben pianificato all'interno di una terapia dietetica personalizzata, possa portare ad una serie di adattamenti metabolici positivi nei pazienti con MRC [23] con miglioramento del turnover proteico muscolare.

Interessante notare come il 13% circa dei pazienti presentava già un quadro di sarcopenia precedente all'inizio della dieta. Tale risultato corrobora una recente revisione in merito alla sarcopenia in MRC, in cui viene rilevata una prevalenza di sarcopenia nei soggetti con MRC non in trattamento sostitutivo tra 5,9 – 14% (secondo criteri EWGSOP2) [15]. La mancanza di soggetti diventati sarcopenici dopo 4 mesi di follow-up, nonostante l'età avanzata dei pazienti e la presenza di MRC in stadio avanzato, considerate fattori di rischio per lo sviluppo di sarcopenia, sembra suggerire in modo ancora più rilevante l'importanza di TDN.

Inoltre, in accordo con quanto riscontrato in letteratura [16], il peso e il BMI hanno mostrato una correlazione negativa significativa con la sarcopenia, confermando il maggior rischio di sviluppare questa condizione nei pazienti con peso e BMI inferiori. Questo dato suggerisce delle importanti ripercussioni ai fini clinici, per una programmazione di un follow-up più stretto nei pazienti con BMI inferiori.

I livelli sierici di urea plasmatica si sono ridotti significativamente, permettendo di raggiungere uno degli obiettivi primari del TDN, poiché la riduzione dell'apporto proteico è uno dei principali fattori contribuenti alla diminuzione dell'accumulo nell'organismo di tossine uremiche [22]. Si è, infatti, riscontrata una correlazione al limite della significatività statistica tra proteine assunte dopo 4 mesi di follow-up e l'urea urinaria, confermando l'efficacia dell'implementazione di una dieta ipoproteica sulla riduzione dell'uremia. Anche la riduzione della proteinuria del 29.7% è in linea con quanto si trova in letteratura [33] [36], in cui si mostrano i primi miglioramenti già dopo una settimana di dieta ipoproteica, mentre i risultati migliori (riduzione di proteinuria tra il 20-50%) vengono riportati attorno ai 3 mesi di trattamento nutrizionale.

L'analisi degli introiti alimentari stimati tramite calcolo del diario alimentare dei 3 giorni mostra come, a parità di apporto energetico, ci sia stata una diminuzione significativa degli introiti di proteine, sodio, fosforo e potassio. In particolare l'introito di proteine si è ridotto di circa il 40%. Si è di conseguenza notato un aumento significativo dell'intake degli altri macronutrienti (carboidrati, lipidi, fibra), mostrando un cambiamento della composizione della dieta dei pazienti. Questo è giustificato dall'alta prevalenza (91% dei pazienti) nell'utilizzo di prodotti aproteici, che sono ricchi di carboidrati, poiché composti principalmente da amidi, e sono spesso addizionati di fibra.

Più nello specifico, per quanto riguarda l'apporto energetico, si è rilevato un intake calorico pari a circa 25 kcal/kg di peso corporeo, dopo aver normalizzato il peso dei pazienti a un BMI di 25 kg/m<sup>2</sup>, data la maggior prevalenza di pazienti sovrappeso e obesi. Tale valore si posiziona al limite inferiore dell'apporto calorico di 25-35 kcal consigliato dalle linee guida [20] e potrebbe spiegare la tendenza al calo ponderale rilevata. Questa propensione a consumare un apporto calorico inferiore è stata rilevata anche in altri studi, fino ad apporti di circa 22 kcal/kg di peso corporeo [33]. Ciò sottolinea la difficoltà di questi soggetti a mantenere un apporto energetico adeguato, ostacolo emerso anche durante i colloqui dietistici, in cui erano molti i pazienti a riferire di non riuscire a consumare gli alimenti presenti nel piano alimentare nella loro totalità.

Per quanto riguarda le proteine, l'aderenza è stata maggiore, con un'assunzione media di 0.57 g/kg di peso corporeo (sempre considerando un peso normalizzato a 25 kg/m<sup>2</sup>). Tuttavia, come si nota dal grafico 4.1, pur essendoci una relazione lineare fra dieta

prescritta e dieta seguita, esiste un'ampia dispersione fra atteso e prescritto indicando una diversa aderenza alla dieta tra i pazienti. Riteniamo quindi che il diario alimentare dei tre giorni possa essere un valido ausilio nel determinare quali pazienti necessitino di un maggiore supporto nell'aderenza alla dieta.

Sempre dall'analisi dei diari alimentari, emerge una riduzione significativa del contenuto di sali minerali (fosforo, sodio e potassio) nella dieta dei pazienti, che si riflette nelle lievi riduzioni di questi valori, seppur non statisticamente significative, riscontrate nell'analisi degli esami ematochimici. Tali rilevazioni sono tuttavia da considerare con prudenza, poiché i dati dei diari alimentari potrebbero essere in parte incompleti, soprattutto per quanto riguarda i sali minerali. Per avere una stima più realistica della quantità di minerali presenti nella dieta, sarebbe infatti opportuno richiedere un diario alimentare dei 7 giorni. Tale strumento potrebbe però richiedere uno sforzo considerevole in un gruppo di pazienti anziani, inficiandone l'attendibilità e rendendo quindi un diario dei 3 giorni più facilmente accessibile a questa popolazione. Si deve inoltre considerare che il contenuto di minerali in un TDN ipoproteico è molto variabile a causa delle modalità di preparazione dei pasti, ad esempio l'utilizzo di ammollo e bollitura per la cottura delle verdure. Infine, non bisogna dimenticare che anche l'intervento farmacologico, di cui non abbiamo tenuto conto nella nostra analisi, può determinare in modo significativo modifiche dei parametri bioumorali.

Alla luce di questi risultati, si sottolinea l'importanza di una consulenza nutrizionale personalizzata che miri ad una migliore aderenza alle raccomandazioni dietetiche, principalmente in merito agli introiti energetici.

I risultati relativi al questionario MDRD (Allegato 1) mostrano una buona accettazione e soddisfazione della dieta per la maggioranza dei pazienti. In ognuna delle 5 categorie, si è notato che le persone più soddisfatte della loro dieta tendevano a mostrare una maggior compliance generale, rispecchiando quanto riscontrato negli studi in cui è stato somministrato lo stesso questionario [26] [28]. Ciò dimostra quanto sia importante proporre al paziente un piano dietetico personalizzato per massimizzare la sua soddisfazione e, quindi, la sua aderenza al trattamento nutrizionale.

Andando ad osservare alcune domande più nello specifico, tuttavia, appaiono ancora alcune criticità. Ad esempio, sono ancora molti (58% poco soddisfatti) i pazienti che

ritengono il proprio modo di mangiare molto diverso da quello degli altri o che sentono la mancanza nella propria dieta di alcuni cibi apprezzati (60% poco soddisfatti). Un'ulteriore criticità si è riscontrata nella domanda relativa alla semplicità con cui mangiare nei ristoranti, nonostante il 60% abbia dichiarato di essere molto soddisfatto. Tali pazienti, infatti, dichiaravano di non riscontrare difficoltà in quest'ambito, in quanto, per maggiore praticità, preferivano non frequentare ristoranti a causa della difficile reperibilità di prodotti adatti alla propria dieta, dato che mette in discussione il risultato ottenuto e che suggerisce una possibile insoddisfazione sociale sottostante.

In questi ultimi casi diventa ancora più importante una terapia educativa, che coinvolga eventualmente anche familiari o caregiver del paziente, in modo da migliorare l'aderenza alla dieta e, allo stesso tempo, il benessere complessivo del paziente.

#### **4.5. Conclusioni**

I risultati di questo studio evidenziano l'importanza dell'implementazione di una terapia dietetica ipoproteica nella gestione della MRC in terapia conservativa. Il TDN si è, infatti, confermato efficace in quanto migliora i livelli di ritenzione azotata e di proteinuria nella CKD stadio IV e V e non comporta peggioramenti dello stato nutrizionale della sarcopenia. Anzi, anche nel breve termine, è stato possibile riscontrare dei benefici significativi sia in termini di esami ematochimici che di composizione corporea, permettendo anche di mantenere un generale grado di soddisfazione e accettazione della dieta. Un maggiore sforzo deve essere posto nell'ottimizzare l'aderenza al trattamento dietetico prescritto, in particolare per quanto riguarda l'apporto energetico, che, soprattutto in caso di dieta ipoproteica, deve essere adeguato al fine di evitare una perdita di massa magra e un peggioramento dello stato di salute generale sul lungo termine.

I dati ottenuti fanno quindi sperare che, con un adeguato follow-up e una dieta quanto più personalizzata, il TDN sia effettivamente una terapia fattibile ed efficace, senza compromettere lo stato nutrizionale e la qualità di vita alimentare del paziente.

Come prospettiva futura, ci si augura di proseguire lo studio per avere una migliore comprensione dell'impatto del TDN ipoproteico sulla composizione corporea e sugli esami ematochimici anche sul lungo termine (12 - 24 mesi) e di poter ampliare il campione per avere una visione più rappresentativa della popolazione in questione.



# ALLEGATO 1

## Questionario MDRD

### Questionario di gradimento della dieta ipoproteica

Il seguente questionario prevede 18 quesiti a risposta multipla, a cui rispondere con un punteggio che va da 1 (per nulla soddisfatto) a 5 (molto soddisfatto).

	1. Per nulla	2. Poco	3. Né poco né molto	4. Abbastan za	5. Molto
<b>• Soddisfazione generale della dieta</b>					
1. È soddisfatto di quello che sta mangiando?					
2. Si sente spesso affamato?					
3. Come è il suo appetito?					
4. È soddisfatto del gusto/sapore del suo cibo?					
5. È soddisfatto della quantità di cibo che sta mangiando?					
6. È soddisfatto della varietà di cibo che sta mangiando?					
7. Pensa che il cibo influisca sulla salute?					
<b>• Facilità nella preparazione dei pasti</b>					
8. Ha trovato con facilità gli alimenti richiesti per la sua dieta?					
9. Riesce ad organizzare bene i suoi pasti?					
<b>• Difficoltà sociali legate allo schema alimentare</b>					
10. Quanto pensa che il suo modo di mangiare sia simile rispetto a quello delle altre persone?					
11. Ritieni che le altre persone accettino il fatto che lei mangi diversamente da loro?					

	1. Per nulla	2. Poco	3. Né poco né molto	4. Abbastan za	5. Molto
12. Quanto è facile mangiare fuori nei ristoranti?					
13. Quanto è facile mangiare a casa di qualcuno?					
<b>• Compliance al trattamento</b>					
14. Ha trovato utili le istruzioni fornite dal nefrologo o dalla dietista?					
15. Ha trovato utile il programma che sta seguendo?					
16. Quante volte segue la dieta che le è stata assegnata (inclusi i pasti liberi)?					
<b>• Motivazioni generali</b>					
17. Si ritiene soddisfatto degli alimenti inclusi nella dieta attuale o ci sono dei cibi che le piacciono e che non sono inclusi?					
18. Quanto è motivato a seguire la dieta?					

## Bibliografia

- [1] KDIGO, "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2023 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease." *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, 2023.
- [2] Vos, Theo, et al., "Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019", *Lancet*, 2020; 0; 396: 1204–22
- [3] Global Burden of Disease 2019: GBD cause and risk summaries - Chronic kidney Disease. *Lancet* 2020; 396: S152-153
- [4] International Society of Nephrology - Global Kidney Health Atlas; "A report by the International Society of Nephrology: An Assessment of Global Kidney Health Care Status focussing on Capacity, Availability, Accessibility, Affordability and Outcomes of Kidney Disease"; *ISN-GKHA 3rd Edition*, 2023
- [5] Luca de Nicola et al., "Epidemiologia della Malattia Renale Cronica in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CARHES", *Giornale Italiano di Nefrologia*, 2011; 28 (4): 401-407
- [6] Gambaro G. et al.; "INCIPE Study Group. Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHANES". *Clinical Journal of the American Society of Nephology*, 2010; 5: 1946-53
- [7] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR; "Diabetic Kidney Disease", *Clinical Journal of the American Society of Nephology*, 2017; 12(12):2032-45
- [8] Webster AC, Nagler EV et al.; "Chronic Kidney Disease". *Lancet*, 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252.
- [9] Testa F, Scalabrini D et al.; "The underlying cause of kidney disease is often unknown in dialysis patients: a possible genomic approach". *Giornale Italiano di Nefrologia*, 2020 Aug 11; 37(4):2020-vol4

- [10] Bello AK, Alrukhaimi M, et al.; “Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action”. *Kidney International Supplements*, 2017 Oct; 7(2):122-129
- [11] Janssen, Ian, “Evolution of sarcopenia research. Applied physiology, nutrition, and metabolism”. *Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme*, 2010, 35. 707-12. 10.1139/H10-067.
- [12] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. “Sarcopenia: Revised European Consensus On Definition And Diagnosis”. *Age and Ageing*. Gennaio 2019; 48(1):16–31.
- [13] Petermann-Rocha, F., Balntzi, V., Gray, et al.; “Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis”, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2022; 13, 86–99
- [14] Jungho S., Jin Ho H, et al.; “Phase angle as a marker for muscle health and quality of life in patients with chronic kidney disease”, *Clinical Nutrition*, 2022; Volume 41, Issue 8, 1651-1659.
- [15] Chatzipetrou V, Bégin MJ, Hars M, Trombetti A. “Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: A Scoping Review of Prevalence, Risk Factors, Association with Outcomes, and Treatment”. *Calcified Tissue International*, Gennaio 2022; 110(1):1-31.
- [16] De Amorim GJ, Calado CKM, et al.; “Sarcopenia in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients: Prevalence and Associated Factors”. *Frontiers in Medicine*, Aprile 2022; 9:854410.
- [17] Sabatino A, Cuppari L, et al., “Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far?”. *Journal of Nephrology*, 2021; 34(4):1347-1372.
- [18] Noce A, Marrone G, Ottaviani E, et al., “Uremic Sarcopenia and Its Possible Nutritional Approach”. *Nutrients*. Gennaio 2021, 4;13(1)
- [19] Brunori G., et al.; “Terapia nutrizionale nell'IRC in fase conservativa: suggerimenti di pratica clinica e di applicazione delle Linee Guida”, *Giornale Italiano di Nefrologia*, 2013; 30 (S59)

- [20] Ikizler TA, Burrowes JD, et al.; “KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update”, *American Journal of Kidney Disease*, 2020; 76(3 Suppl 1):S1-S107
- [21] D'Alessandro C, Piccoli GB, et al.; "Dietaly": Practical Issues for the Nutritional Management of CKD Patients in Italy”, *BMC Nephrology*, 2016; 17(1):102
- [22] Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F, et al.; “Low-Protein Diets for Chronic Kidney Disease Patients: the Italian Experience”, *BMC Nephrology*, 2016; 11;17(1):77
- [23] Garibotto G, Sofia A, et al, “Effects of Low-Protein, and Supplemented Very Low-Protein Diets, on Muscle Protein Turnover in Patients With CKD”, *Kidney International Reports*, 2018; 3, 701–710
- [24] Quintaliani G., Amerio M.L., Bellizzi V., et al.; “Position Paper: il trattamento dietetico nutrizionale nell’insufficienza renale cronica”, *Fondazione ADI*, 2011; 3:51-60
- [25] D'Alessandr C, Rossi A. et al.; “Dietary Protein Restriction for Renal Patients: Don't Forget Protein-Free Foods”, *Journal of Renal Nutrition*, 2013; 23(5), 367–371
- [26] Coyne T, Olson M, Bradham K, Garcon M, Gregory P, Scherch L.; “Dietary satisfaction correlated with adherence in the Modification of Diet in Renal Disease Study”, *Journal of the American Dietetic Association*, 1995; 95(11):1301-6
- [27] Nazha M., Maxia S., D'Alessandro C., et al.; “La dieta ipoproteica è compatibile con una buona qualità di vita ed un elevato gradimento della dieta: lo studio TOPI di CASA”, *56° Congresso nazionale Società Italiana di Nefrologia*, 2015
- [28] Piccoli GB, Di Iorio BR, Chatrenet A, D'Alessandro C, et al.; “Dietary satisfaction and quality of life in chronic kidney disease patients on low-protein diets: a multicentre study with long-term outcome data (TOriNO-Pisa study)”, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2020; 1;35(5):790-802.
- [29] Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K; “Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials”, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2018; 9(2):235-245

- [30] Di Iorio, B.R.; Marzocco, S.; Bellasi, A.; et al.; “Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease”, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2018; 33, 804–813
- [31] Di Micco, L.; Di Lullo, L.; Bellasi, A.; Di Iorio, B.R. “Very Low Protein Diet for Patients with Chronic Kidney Disease: Recent Insights”, *Journal of Clinical Medicine*, 2019; 8, 718.
- [32] Bellizzi V, Garofalo C, Ferrara C, Calella P.; “Ketoanalogue Supplementation in Patients with Non-Dialysis Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Nutrients*, 2022; 19;14(3):441.
- [33] Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K.; “Dietary protein intake and chronic kidney disease”, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2017; 20(1):77-85.
- [34] D'Alessandro C, Piccoli GB, Barsotti M, et al.; “Prevalence and Correlates of Sarcopenia among Elderly CKD Outpatients on Tertiary Care”, *Nutrients*, 2018; 10;10(12):1951.
- [35] Kovesdy CP. “Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022”, *Kidney International Supplements*, 2022 Aprile; 12(1):7-11.
- [36] Fouque D, Aparicio M; “Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease”, *Nature Clinical Practice Nephrology*, 2007; 3(7), 383–392.
- [37] Hahn, Deirdre; Hodson, Elisabeth M; Fouque, Denis; “Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease”; *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018
- [38] Baragetti I, De Simone I, et al.; “The low-protein diet for chronic kidney disease: 8 years of clinical experience in a nephrology ward”, *Clinical Kidney Journal*, 2019 Nov; 13(2):253-260
- [39] Bellizzi V, Garofalo C, Ferrara C, Calella P. “Ketoanalogue Supplementation in Patients with Non-Dialysis Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Nutrients*, 2022; 19;14(3):441