

DIETA IPOPROTEICA E PROTEINURIA

Gherardo Bucciatti



FATTORI DI RISCHIO DI PROGRESSIONE DELLA MRC

- **Caratteristiche della nefropatia (glomerulari e vascolari progrediscono più rapidamente)**
- **Funzione renale compromessa alla diagnosi**
- **Gravità dell'ipertensione arteriosa**
- **Proteinuria elevata**
- **Gravità delle lesioni tubulo-Interstiziale in corso di glomerulopatia**
- **Fumo**
- **Farmaci nefrotossici**

Hannedouche T. et al. Nephrologie e Ther.2005;1:135-144

LA RICERCA DEL MARKER

Nei pazienti affetti da MRC l'obiettivo principale è quello di preservare a lungo la funzione renale residua. E' necessario disporre di un marker misurabile che consenta di valutare l'efficacia delle terapie in atto e di adottare ulteriori strategie per massimizzare la nefroprotezione.

LA PROTEINURIA COME MARKER

La proteinuria è considerata marker di patologia glomerulare e i suoi livelli di escrezione sono espressione del grado di coinvolgimento renale.

Il suo ruolo è amplificato dal fatto che il coinvolgimento è anche tubulare e sviluppa patologia tubulo-interstiziale anche quando il quadro del processo primitivo è glomerulare.

Palmer B.F. Am.J.Nephrol. 2007;27:287-293

PROTEINURIA E PROGRESSIONE DELLA MRC

A LIVELLO GLOMERULARE

a) Fattori meccanici:

- Perdita della elettronegatività delle cariche
- Aumento delle dimensioni dei pori

b) Fattori emodinamici:

- Variazione pressione arteriosa sistemica
- Variazione pressione intraglomerulare
- Vasocostrizione arteriola afferente
- Vasodilatazione arteriola afferente ed efferente

A LIVELLO TUBULARE

Possibilità di riassorbimento limitata a pochi mg./24 ore

PROTEINURIA E PROGRESSIONE DELLA MRC

L'aumentato traffico proteico produce:

- **a livello glomerulare:**
overload massivo e glomerulosclerosi
- **a livello tubulare:**
accumulo di proteine nel citoplasma delle cellule, perdita dell'integrità della membrana basale, estrusione del contenuto cellulare.

In tal modo si modifica il fenotipo, con aumentata espressione di MCP1, Endotelina1, attivazione di NFkB e conseguente innesto della cascata delle citochine infiammatorie che conducono alla fibrosi interstiziale.

1. PROTEINURIA: FATTORE PROGNOSTICO

- IL LIVELLO BASALE DI PROTEINURIA E FORTEMENTE PREDITTIVO DELL'EVOLUZIONE DELLA MRC

A LIVELLI BASALI ELEVATI CORRISPONDE UN PIÙ RAPIDO DECLINO DELLA FUNZIONE RENALE

Atkins RC et al: Am J Kidney Dis 2005;45:281-87

De zeeuw D et al. Kidney Int 2004;63:2309-2320

Ruggenenti P et al Kidney Int 2003;63:2254-61

Wright J.T. et al The AAsk trial. JAMA2002;288:2421-31

2. PROTEINURIA: FATTORE PROGNOSTICO

- **IL GRADO DI RIDUZIONE** DELLA PROTEINURIA DURANTE TERAPIA E FORTEMENTE PREDITTIVO DELL'EVOLUZIONE DELLA MRC
- **MDRD:**
dopo 4 mesi, per ogni g/die di riduzione della proteinuria il declino del GFR si riduceva di 1ml/mn/anno.
- **REIN:**
dopo 4 mesi di terapia con ACE in. il declino del GFR si riduceva di 2ml/mn/anno.
- **RENAAL**
Dopo 6 mesi di terapia, per ogni riduzione del 50% della proteinuria il rischio di ESRD si riduceva del 45%

3. PROTEINURIA: FATTORE PROGNOSTICO

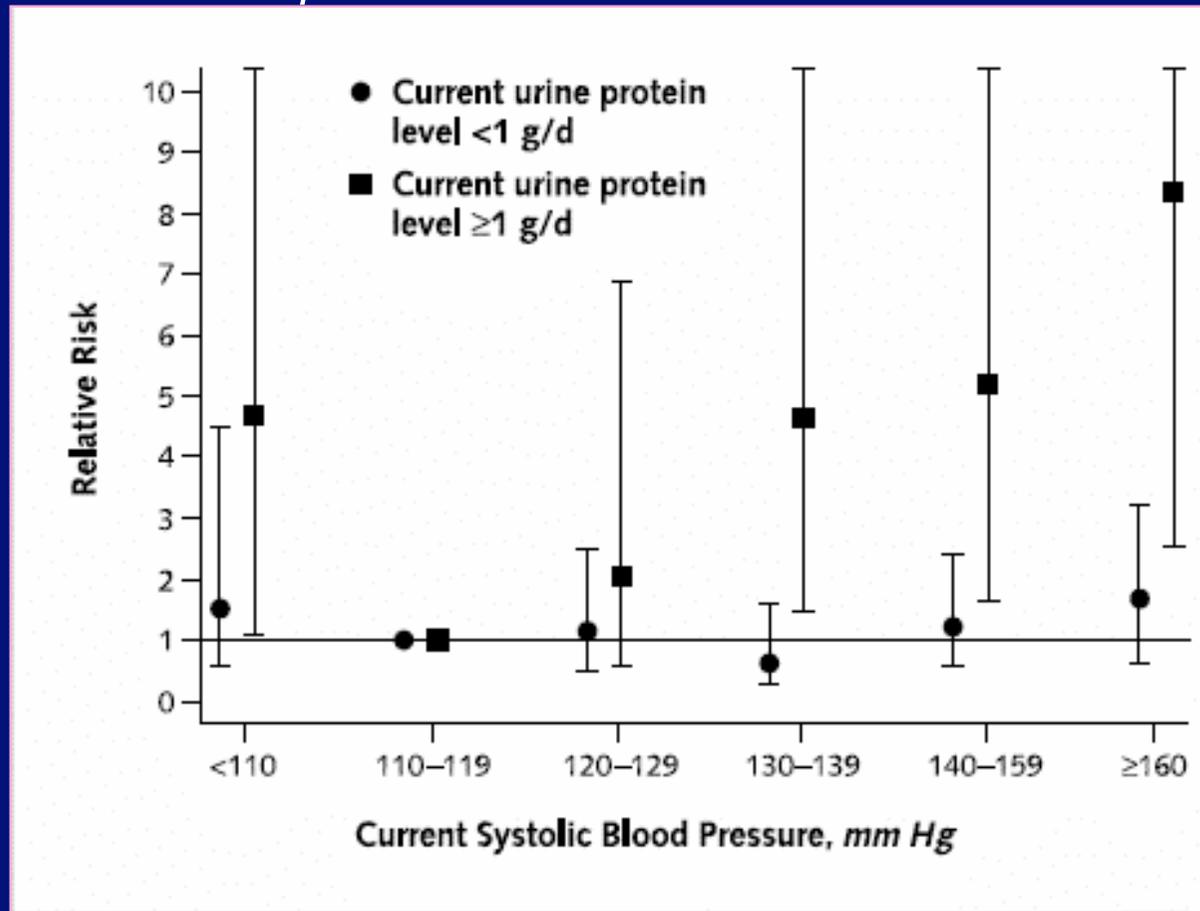
IL LIVELLO RESIDUO DI PROTEINURIA CHE PERMANE IN CORSO DI TERAPIA, SI ASSOCIA AD AUMENTATO RISCHIO:

META-ANALISI SU 1860 PZ. NON DIABETICI:
PER OGNI G/PROTEINA DIE RESIDUA,IL RISCHIO DI
PROGRESSIONE DELLA MRC ERA 5 VOLTE PIÙ
ELEVATO

Jafar TH et al.Kidney Int.2001,60:1131-1140

RUOLO DELLA PROTEINURIA NELLE MALATTIE RENALI NON DIABETICHE

1860 pz con CKD in 11 trial randomizzati



Jafar TH et al Ann Intern Med. 2003;139:244-252

STRATEGIE PER RIDURRE LA PROTEINURIA

- Stretto controllo della pressione arteriosa
- Restrizione intake di sodio(favorevole sulla PA e sulla proteinuria)
- Dosi moderate elevate di ACE in.(5-10mg ramipril;150-900 di irbesartan,8-64mg/die candesartan)
- Doppio blocco ACE in.+Sartani
- Perdita di peso
- Sospensione del fumo
- Terapia con statine:riduzione della proteinuria del 48%(Meta-analisi di 15 trials:Douglas K. Ann Int Med 2006)
- Riduzione dell'apporto proteico giornaliero

APPORTO PROTEICO OTTIMALE

- La dieta standard dell'adulto occidentale è di circa 1,35g/proteine/kgpeso/die. Nei soggetti di sesso femminile è di circa 35-40% inferiore
Munro H Am J Clin Nutr 1987
- intake proteico giornaliero per essere in equilibrio proteico è di 0,8g/kg/die con mix di proteine animali e vegetali, pari a 56g//die nel maschio sano di 70kg, e a 46g/die, nelle femmine sane di 65kg.

Rand W M et al. Am J Clin Nutr 2003;77:109-127

Bernstein A et al. J Am Diet Assoc. 2007;107:644-650

LE DIVERSE TIPOLOGIE DI DIETE ATTUALMENTE IMPIEGATE

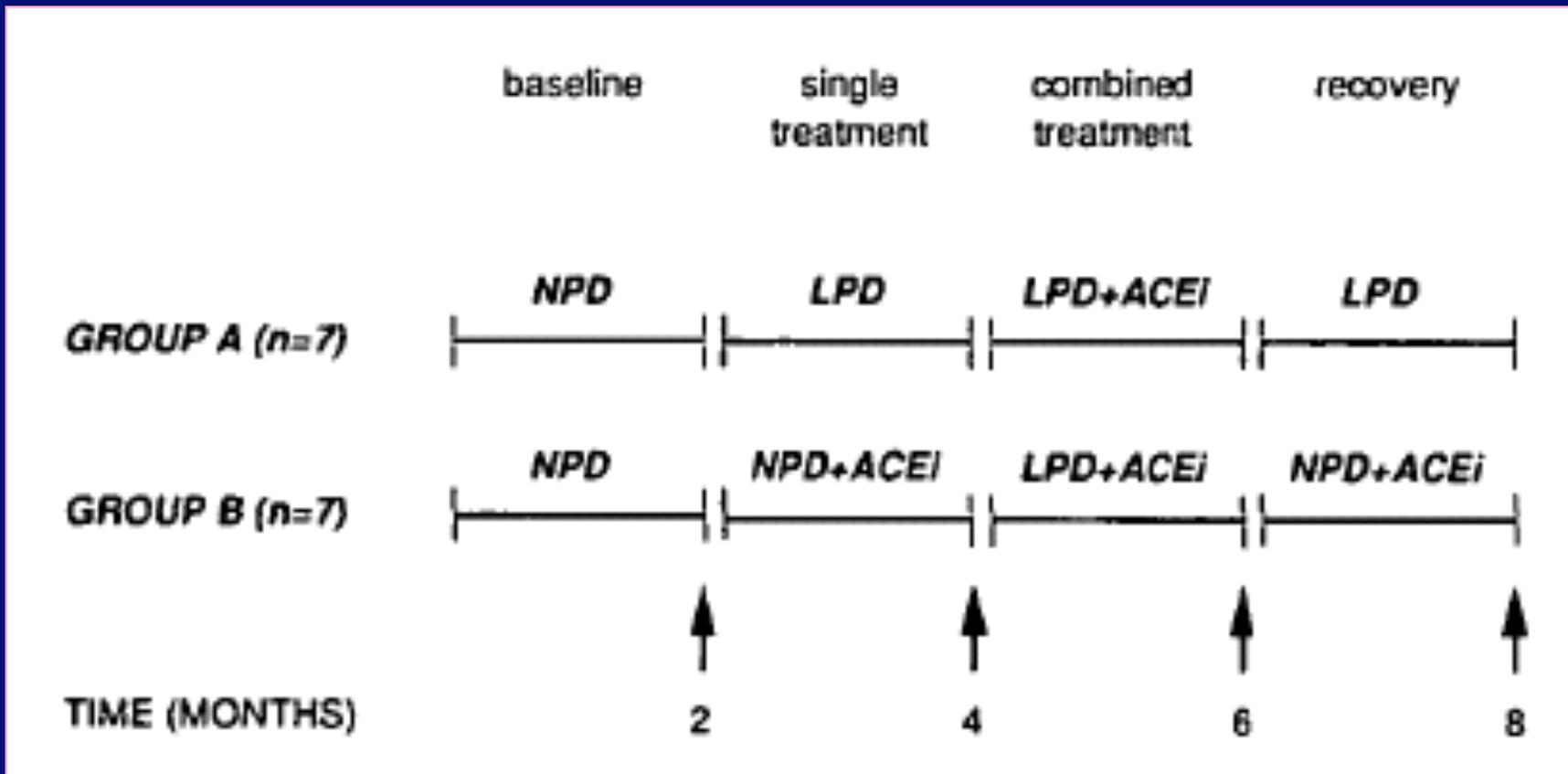
- **Low protein diet: 0,6g/kg/die (LPD)**
- **Very low protein diet 0,3g/kg/die (VLPD)
suppl. AAE**
- **Severe very low protein diet 0,3g/kg/die
(SVLPD) suppl. KA**



EFFETTO ADDITIVO DI UNA LPD E ACE-I SULLA PROTEINURIA

	Initial	LPI	LPI+E	NPI+E
SBP (mm Hg)	132.5 ± 3.9	130.1 ± 4.4	121.5 ± 2.8	123.0 ± 2.8
DBP ((mm Hg)	85.5 ± 2.2	85.4 ± 2.3	78.5 ± 1.8	78.3 ± 1.7
Proteinuria (g/24h)	3.81 ± 0.44	2.59 ± 0.38	1.71 ± 0.37	3.01 ± 0.45
GFR (mL/min)	85.8 ± 8.8	61.2 ± 6.8	76.0 ± 8.7	85.7 ± 9.4
RPF (mL/min)	400.9 ± 38.4	334 ± 33.5	388.0 ± 39.4	427.5 ± 40
Urea (mmol/24h)	925.7 ± 97.7	712.3 ± 79.9	750.2 ± 77.8	985.75 ± 60

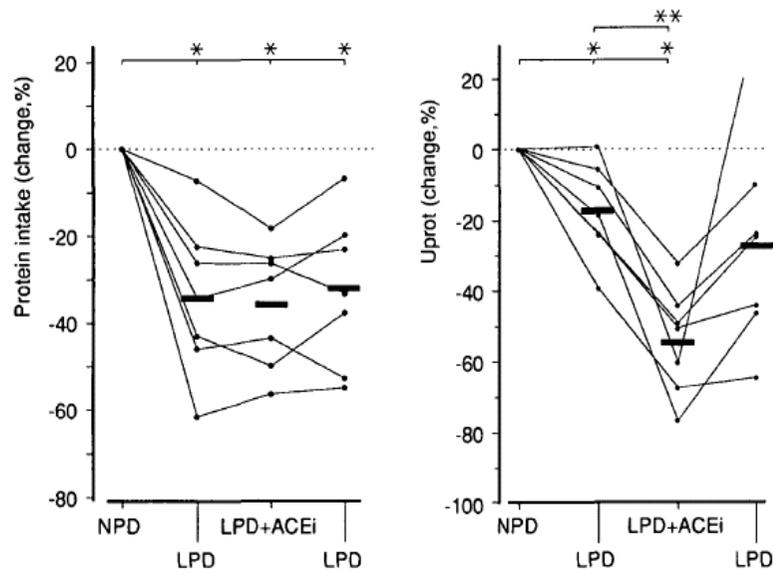
Effetto additivo LPD + ACE-I



Veniva valutato l'effetto singolo e l'effetto additivo dell'associazione sulla proteinuria.

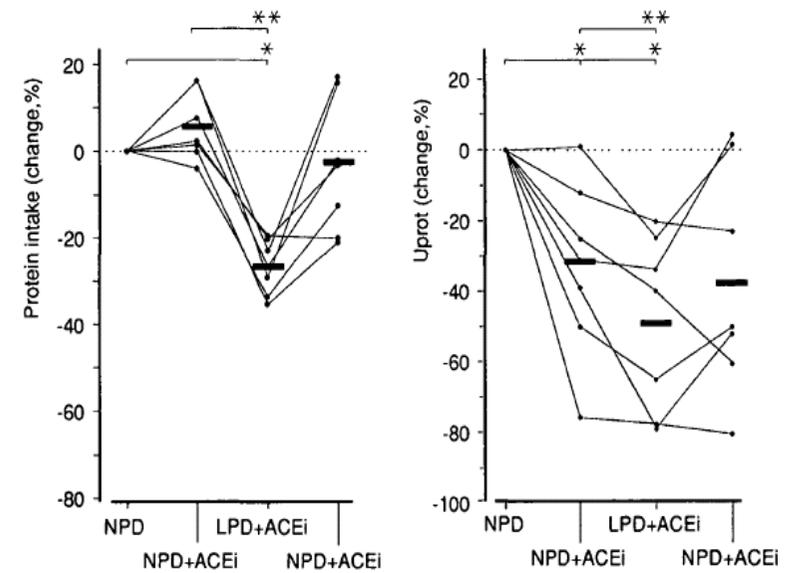
Effetto additivo LPD + ACE-I

Group A



Effetto additivo

Group B



Effetto additivo

EFFETTO ADDITIVO LPD + ACE-I

La combinazione di ACE-I e LPD riduce la proteinuria in maniera significativa più di ogni singolo trattamento:

la proteinuria si riduce del 55% rispetto ai valori basali quando l'ACE-I era aggiunto alla LPD (gruppo A) e del 49% quando la LPD era aggiunta all'ACE-I (gruppo B).

In conclusione, sia gli ACE-I, sia la LPD riducono l'escrezione urinaria di proteine. L'effetto dell'associazione di LPD e ACE-I risulta superiore all'effetto dei singoli trattamenti.

EFFETTO ADDITIVO LPD + ACE-I

È stato ipotizzato che la LPD e gli ACE-I esercitano un effetto antiproteinurico e riducono l'ipertensione glomerulare, con un **differente meccanismo**:

- **LPD**: vasocostrizione dell'arteriola afferente;
- **ACE-I**: vasodilatazione post-glomerulare.

PROTEINURIA E SVLPD

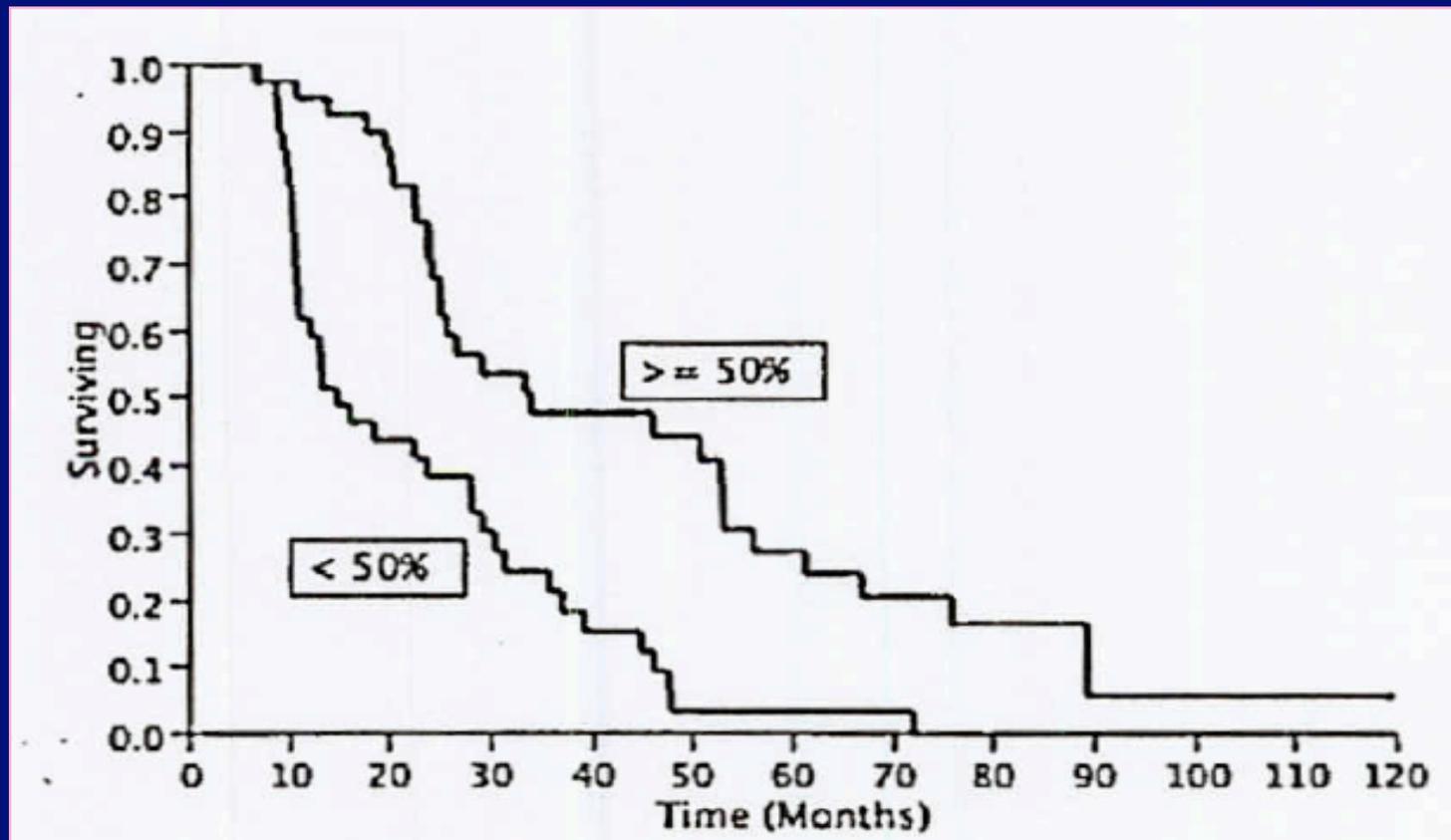
78 pazienti con proteinuria superiore ad 1 g, estrapolati da un precedente studio condotto in 220 pazienti sottoposti ad SVLPD.

Proteinuria 24h: $2,7 \pm 1,9$; GFR: $15,1 \pm 6,2$ ml/min

Diagnosi: glomerulonefrite, nefrite interstiziale, nefrosclerosi benigna e rigetto cronico.

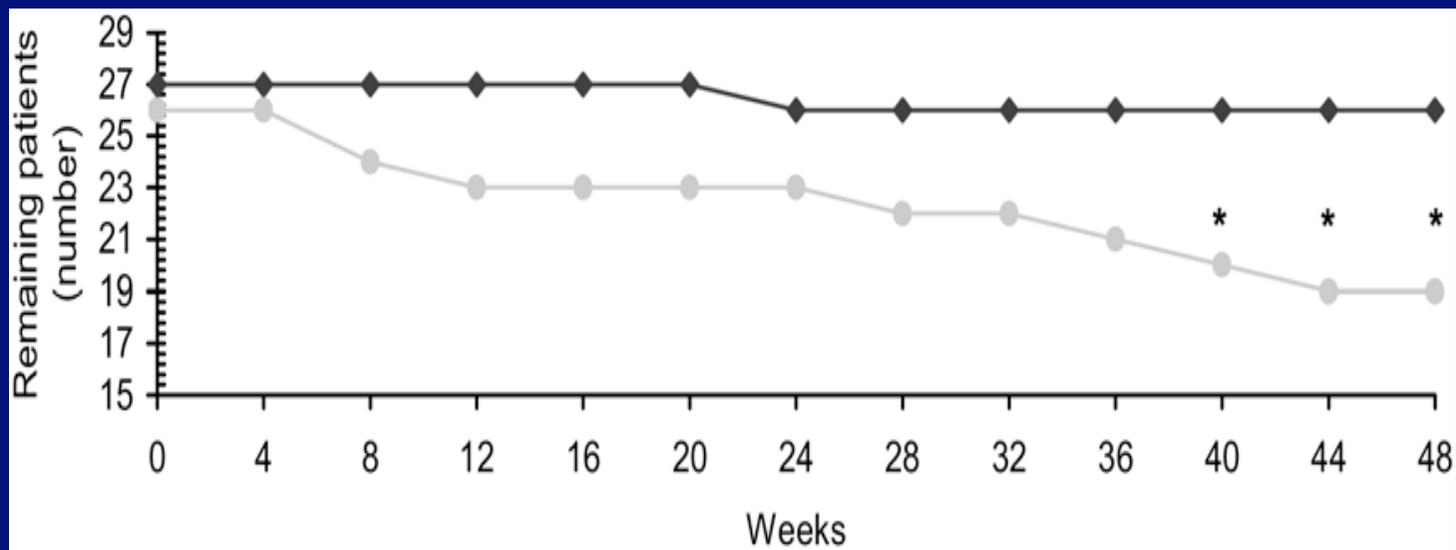
L'impatto della SVLPD nei riguardi dell'outcome renale e della proteinuria.

PROTEINURIA E SVLPD



La fine del follow-up era considerata la morte o l'inizio HD

EFFICACIA DELLA SVLPD NEL PROCASTINARE L'INGRESSO IN DIALISI



- ◆ SVLP (27 pz.)
- LPD (26 pz.)

Mircescu G. et al. J Renal Nutr 2007; 17: 179-88

STUDI RANDOMIZZATI SULL'EFFICACIA DELLA DIETA NELLA MRC

- Partecipanti: pz con MRC stadio 3-5
- Interventi:
Dieta standard (0,8g/kg/die vs diete con apporto proteico da 0,3g/kg/die a 0,6g/kg/die)
- Outcome: morte renale definita come:
 - Morte da qualsiasi causa
 - Inizio terapia sostitutiva
 - Trapianto renale

CONFRONTO TRA LPD Vs NPD IN 8 STUDI RANDOMIZZATI (OUTCOME:MORTE RENALE)

Study or sub-category	Low-protein diet (n/N)	Free/control diet (n/N)	RR (random; 95% CI)	Weight (%)	RR (random; 95% CI)
Di Iorio <i>et al.</i> (2003) ⁸³	2/10	7/10		2.68	0.29 (0.08–1.05)
Ihle <i>et al.</i> (1989) ⁷⁹	4/34	13/38		4.38	0.34 (0.12–0.95)
Jungers <i>et al.</i> (1987) ⁷⁷	5/10	7/9		9.02	0.64 (0.32–1.31)
Williams <i>et al.</i> (1991) ⁷⁸	12/33	11/32		10.54	1.06 (0.55–2.04)
Klahr <i>et al.</i> (1994) ⁸¹	18/291	27/294		13.85	0.67 (0.38–1.20)
Locatelli <i>et al.</i> (1991) ⁸⁰	21/230	32/226		16.95	0.64 (0.38–1.08)
Malvy <i>et al.</i> (1999) ⁸²	11/25	17/25		17.04	0.65 (0.39–1.09)
Rosman <i>et al.</i> (1989) ⁷⁶	30/130	34/117		25.54	0.79 (0.52–1.21)
Total (95% CI)	763	751		100.00	0.69 (0.55–0.85)

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10
 Favors low-protein diet Favors free/control diet

Total events: 103 (low-protein diet), 148 (free/control diet)
 Test for heterogeneity: $\chi^2 = 5.78$, $df = 7$ ($P = 0.57$), $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 3.45$ ($P = 0.0006$)

Fouque D. et al. The Cochrane Collaboration 2008 Pub. J. Wiley & Sons, Ltd

CONFRONTO TRA LPD Vs NPD IN 8 STUDI RANDOMIZZATI (OUTCOME:MORTE RENALE)

- Nei pz. con MRC è necessario proporre una riduzione dell'apporto proteico.
- In tutti gli studi il livello proteico assunto è superiore a quello proposto.
- Nessuno degli studi consente di stabilire il livello di intake ottimale.
- Solo un team **organizzato e motivato** consente una buona compliance e il raggiungimento del goal stabilito

UNDICI BUONI MOTIVI PER CONTROLLARE L'INTAKE PROTEICO NELLA MRC

- Consente un adeguato adattamento alla riduzione dell'intake proteico
- Riduzione del carico sui nefroni superstiti
- Migliora l'insulino resistenza
- Si riduce lo stress ossidativo
- Si riduce la proteinuria
- Si riducono i livelli circolanti di PTH
- Migliora il profilo lipidico
- Effetto additivo a quello degli ACE-I

Fouque D. et al. Nature Clin Practice Nephrol 2007;3:7,383-92

UNDICI BUONI MOTIVI PER CONTROLLARE L'INTAKE PROTEICO NELLA MRC

- **1 paziente ogni 18 in dieta evita la morte o l'inizio della dialisi**
- **Procrastina del 40% la data d'ingresso in dialisi**
- **Non vi sono dati oggettivi per non consigliare una dieta ipoproteica ad un paziente con MRC**

Fouque D. et al. Nature Clin Practice Nephrol 2007;3:383-392

CONCLUSIONI

- **La proteinuria è considerata fattore indipendente di progressione della MRC.**
- **Tutti i trattamenti atti a ridurre la sua escrezione possono modificare positivamente i meccanismi del danno renale e di conseguenza la progressione della malattia**

CONCLUSIONI

Assieme a tutte le misure terapeutiche in atto, la dieta ipoproteica nelle sue varianti: **LPD** o **SVLPD** costituisce un valido strumento tuttora poco impiegato nel ridurre la progressione della MRC.

CONCLUSIONI

Il diverso meccanismo emodinamico con il quale agiscono la dieta ipoproteica, ACE-I e sartani consentono un effetto addittivo nella riduzione dell'entità della proteinuria

UNO SGUARDO AL FUTURO

**Esiste un componente della dieta mediterranea
che riduce l'infiammazione?**

**L'assunzione di oltre 310mg/die di colina e di
betaina riduce i livelli di CPR,TNF, omocisteina
p< 0,01**

Studio ATTICA Detopoulou P. et al. Am J Clin Nutr 2008;87:2,424-430



Cucina Italiana