

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA
Dipartimento di Medicina Interna e Patologie Sistemiche
Clinica Medica “L. Condorelli”
Direttore: Prof. C.E. Fiore

Daniela Novello

NUOVE STRATEGIE PER LA PREVENZIONE DELLA
MALNUTRIZIONE DEI DIABETICI CON IRC
(integrazione tra nefrologo, dietologo & psicologo)

—————
Tesi di Laurea
—————

Relatore:
Chiar.mo Prof. Pasquale M. Fatuzzo

Anno Accademico 2005/2006

*“Un sorriso scalda sempre il cuore di chi soffre;
per questo, è importante non negarlo mai a nessuno”*

*A mamma e papà
a Sabrina*

INDICE

<i>INTRODUZIONE</i>	<i>pag 3</i>
-Nefropatia diabetica	<i>pag 3</i>
-Epidemiologia	<i>pag 4</i>
-Sintomatologia	<i>pag 5</i>
-Fattori prognostici	<i>pag 9</i>
-Terapia	<i>pag 13</i>
CAPITOLO PRIMO	
-STATO NUTRIZIONALE E DIETA IPOPROTEICA	<i>pag 17</i>
1.1 Motivazioni cliniche per l'uso della dieta ipoproteica	<i>pag 17</i>
1.2 Altre modificazioni nutrizionali	<i>pag 25</i>
CAPITOLO SECONDO	
-MALNUTRIZIONE PROTEICO-CALORICA	<i>pag 27</i>
2.1 Aspetti generali della malnutrizione	<i>pag 27</i>
2.2 Valutazione dello stato nutrizionale	<i>pag 32</i>
CAPITOLO TERZO	
-CAUSE DI MALNUTRIZIONE PROTEICA NEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE	<i>pag 35</i>
1.1 Apporto calorico	<i>pag 35</i>
1.2 Apporto proteico	<i>pag 37</i>
1.3 Acidosi metabolica	<i>pag 40</i>
1.4 Infiammazione	<i>pag 42</i>
1.5 Anemia	<i>pag 43</i>
1.6 Ospedalizzazione	<i>pag 44</i>

CAPITOLO QUARTO

-PROBLEMATICHE DI TIPO SOCIALE *pag 45*

CAPITOLO QUINTO

**-DEPRESSIONE ED ANSIA DUE VARIABILI DA
CONSIDERARE** *pag 47*

CAPITOLO SESTO

-MATERIALI E METODI *pag 52*

-CONCLUSIONE *pag 57*

APPENDICE *pag 59*

BIBLIOGRAFIA *pag 63*

SITI CONSULTATI *pag 71*

INTRODUZIONE

Nefropatia diabetica

La nefropatia diabetica è la causa principale di insufficienza renale cronica ed una delle cause principali di morbilità e mortalità correlata al diabete mellito. La nefropatia diabetica è una sindrome clinica caratterizzata da albuminuria persistente, lento e graduale declino della funzione renale, ipertensione arteriosa ed alto rischio di malattia cardiovascolare.

La forma iniziale o incipiente è diagnosticata sulla presenza della microalbuminuria persistente in assenza di infezioni delle vie urinarie, anomalie urinarie o scompenso cardiaco.

La forma manifesta o conclamata è diagnosticata in presenza di macroalbuminuria, ipertensione arteriosa e graduale declino della funzione renale.

Una escrezione urinaria di albumina (AER) di 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ viene definita microalbuminuria, se superiore a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ viene definita macroalbuminuria, in condizioni normali l'AER è $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$ [1].

La patogenesi della nefropatia diabetica è correlata all'iperglicemia cronica, i meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia cronica determina la malattia renale, anche se non completamente definiti, sono i seguenti: interazione di fattori solubili (fattori di crescita, angiotensina II, endotelina), alterazioni emodinamiche nel microcircolo renale (iperfiltrazione glomerulare, aumentata pressione idrostatica transcapillare glomerulare) e modificazioni strutturali nel glomerulo (aumento della matrice extracellulare, ispessimento della membrana basale, espansione mesangiale, fibrosi) [2].

Epidemiologia

Questa malattia, descritta per la prima volta nel 1963 da Kimmelstiel e Wilson, fu identificata nella glomerulosclerosi nodulare. Negli anni successivi, studi eseguiti con la biopsia renale, dimostrarono che il coinvolgimento renale nel corso della malattia diabetica evolve in stadi successivi e che la sclerosi glomerulare nodulare o diffusa rappresenta solo lo stadio finale [3].

Il diabete mellito di tipo 1 o insulino dipendente (IDDM) ed il diabete mellito di tipo 2 o non insulino dipendente (NIDDM) colpiscono rispettivamente lo 0,5 e il 4% della popolazione. La nefropatia complica

il 30% dei casi di diabete di tipo 1 e circa il 20% dei casi di diabete di tipo 2. Tuttavia, la maggioranza dei pazienti diabetici con malattia renale allo stadio terminale (end stage renal disease, ESRD) è affetta da diabete di tipo 2, a causa della grande prevalenza di questa forma di diabete nel mondo (90% di tutti i diabetici). Per ragioni non chiare la ESRD da nefropatia diabetica è più comune nei soggetti di razza nera con diabete di tipo 2 rispetto ai bianchi (rapporto 4:1) mentre nel diabete di tipo 1 è vero il contrario. Le caratteristiche fisiopatologiche, cliniche ed istologiche della nefropatia diabetica da diabete di tipo 1 e da diabete di tipo 2 sono simili [4].

Sintomatologia

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 la glomerulopatia diabetica presenta una fase preclinica, che si articola in tre stadi ed una fase clinica che si compone di due stadi (Tabella 1). Nel diabete di tipo 2 non si conosce bene la fase preclinica della glomerulopatia, tuttavia, quando questa si manifesta il decorso della fase clinica è analogo a quello della forma di tipo 1.

Nella fase preclinica, lo *stadio I*, definito dell'ipertrofia e dell'iperfiltrazione glomerulare, è caratterizzato dall'assenza di una

sintomatologia clinica e da una funzione renale apparentemente normale; in realtà si evidenziano poliuria e glicosuria saltuaria ed è costante un incremento del FGR (160 ml/min) . Esso è superiore del 20-50% rispetto ai soggetti normali della stessa età. L'escrezione urinaria di albumina è normale quando è presente un buon compenso glicometabolico. In questa fase non si evidenzia mai la proteinuria. La pressione arteriosa è normale. L'ecografia evidenzia un aumento di volume dei reni. Il compenso metabolico, ottenuto con l'insulina, determina la riduzione del FGR e della dimensione dei reni. La durata dello stadio I è variabile perché dipende dal controllo della glicemia.

Nello *stadio II*, definito della nefropatia silente, non è presente alcuna sintomatologia, solo la microalbuminuria compare in occasione di sforzi fisici e abusi alimentari.

Nello *stadio III*, definito della nefropatia incipiente, la microalbuminuria è elevata e permanente; essa oscilla tra 20 e 70 $\mu\text{g}/\text{min}$ nella fase iniziale e aumenta ulteriormente nella fase tardiva (70-200 $\mu\text{g}/\text{min}$). Il FGR, che inizialmente era di 160 ml/min, si riduce a 130 ml/min. La pressione arteriosa è spesso elevata, specie in occasione degli sforzi fisici.

La fase clinica, caratterizzata da una evidente sintomatologia, si compone degli stadi IV e V.

Nello *stadio IV*, definito della nefropatia conclamata, si riscontra proteinuria, macroalbuminuria ($>200 \mu\text{g}/\text{min}$) e riduzione precoce del FGR che, dopo essere sceso inizialmente da 130 a 70 ml/min, successivamente raggiunge valori molto bassi (30-10 ml/min).

L'ipertensione arteriosa è costante; generalmente compare nel 50-75% dei pazienti. Con la progressione del danno renale, espresso dall'incremento della creatinemia, la percentuale dei pazienti ipertesi aumenta. Nel 5-10% dei casi la proteinuria aumenta sino a superare i 3g/24 ore causando una sindrome nefrosica.

Lo *stadio V* della glomerulopatia è caratterizzato dall'insufficienza renale cronica che evolve verso l'uremia terminale ed il conseguente trattamento sostitutivo con emo o peritoneodialisi.

Il decorso clinico della glomerulopatia nei diabetici di tipo 1 è lento e progressivo. La fase preclinica ha una durata variabile di alcuni decenni mentre quella clinica è più breve e porta, nello spazio di pochi anni, (2-5 anni dalla comparsa della proteinuria permanente) all'insufficienza renale cronica con evoluzione verso l'uremia terminale.

Il decorso clinico della nefropatia nel diabete di tipo 2 è meno preciso, tuttavia, una percentuale minore raggiunge l'uremia terminale.

Anche in questa forma la comparsa della microalbuminuria è un segno prognostico di progressione della malattia verso la proteinuria

permanente, che compare nel 25% dei diabetici di tipo 2 dopo 20 anni di malattia. Probabilmente, la bassa frequenza della nefropatia in questi pazienti è dovuta al mancato aumento di volume dei glomeruli nella fase iniziale [3, 4, 5]

Tab.1. *Stadi della nefropatia diabetica*

Stadio	Definizione	Durata	Tasso di filtrazione glomerulare FGR	Escrezione urinaria di albumina AER	Pressione arteriosa	Principali alterazioni strutturali
I	Nefropatia con ipertrofia e iperfiltrazione	Variabile	Può essere aumentato	Può essere aumentato	Solitamente normale	Ipertrofia volume renale aumentato
II	Nefropatia silente con normoalbuminuria	Inizia dopo 1-2 anni dall'insorgenza del diabete	Normale/aumentato	Normale	Normale	Incremento dello spessore della membrana basale e espansione del mesangio
III	Nefropatia diabetica incipiente	Da 10 a 20 anni	Normale/aumentato	20-200µg/min (microalbuminuria)	Incremento ≈3 mmHg/anno	Incremento dello spessore della membrana basale e espansione del mesangio
IV	Nefropatia diabetica conclamata	Qualche anno dopo	In diminuzione	200 µg/min (macroalbuminuria)	Solitamente ipertensione franca	Incremento dell'occlusione glomerulare e grave espansione del mesangio
V	Insufficienza renale terminale		< 20 ml/min	Macroalbuminuria, spesso in riduzione a causa dell'occlusione glomerulare	Solitamente ipertensione franca	Incremento dell'occlusione glomerulare e grave espansione del mesangio

Fonte: Cristoph Hasslacher, *La Nefropatia Diabetica vol.1, CIC Edizione Internazionale Roma 2004*

Fattori prognostici

Lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica sono influenzati o modulati da numerosi fattori:

- età, sesso;
- durata del diabete;
- fattori genetici (familiari e razziali);
- controllo metabolico;
- pressione arteriosa ;
- fumo ;
- assunzione di proteine;
- iperlipidemia;
- proteinuria.

Suscettibilità alla nefropatia

Esistono segnalazioni per cui alcuni pazienti, apparentemente in buon controllo, svilupperanno proteinuria, al contrario di altri pazienti in scarso controllo. Questi dati portano all'assunto che esiste una suscettibilità individuale variabile allo sviluppo di complicanze renali, parzialmente indipendente dal controllo metabolico o da altri fattori influenzanti.

Questi studi sono compatibili con una influenza genetica sulla suscettibilità alla nefropatia diabetica [6].

Controllo glicemico

Il periodo di tempo fino all'insorgenza della proteinuria aumentava con un controllo metabolico migliore sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che in quelli con diabete di tipo 2.

E' stato possibile dimostrare per la prima volta una correlazione dose-effetto tra HbA₂ come parametro del controllo glicemico e la comparsa di microalbuminuria o di macroalbuminuria [7].

Ipertensione

L'ipertensione è uno dei più importanti fattori che influenzano l'insorgenza e la progressione della nefropatia diabetica sia nel diabete di tipo 1 che nel diabete di tipo 2.

La pressione arteriosa differisce fortemente nei pazienti diabetici di tipo 1 e di tipo 2. Nei diabetici di tipo 1, con normale escrezione di albumina, la prevalenza di ipertensione è solitamente corrispondente alla popolazione generale. Con la comparsa di microalbuminuria, la pressione arteriosa solitamente inizia ad aumentare, con la comparsa di macroalbuminuria la prevalenza aumenta ulteriormente e, nello stadio di insufficienza renale, tutti i pazienti risultano essere ipertesi [8].

Numerosi studi sulla progressione sono stati in grado di dimostrare che l'insorgenza di microalbuminuria o di macroalbuminuria nel diabete di tipo 2 è prevedibile e favorita da un'ipertensione arteriosa già preesistente.

In studi più recenti, oltre al controllo glicemico la pressione arteriosa sistolica è stata identificata come il fattore principale che influenza lo sviluppo della nefropatia. I pazienti con ipertensione e proteinuria presentano un rischio estremamente elevato di mortalità.

Da ciò possiamo evincere che ha grande importanza il trattamento dell'ipertensione nei pazienti affetti da diabete [9].

Assunzione di proteine

Di regola, una maggiore assunzione di proteine si correla con una maggiore escrezione di albumina nelle urine. E' noto che l'incidenza della nefropatia è superiore, per esempio, nelle nazioni nordiche dove la percentuale di proteine animali nel cibo è maggiore rispetto alle nazioni dell'Europa occidentale, nelle quali la dieta contiene più grassi e carboidrati [10].

Dislipoproteinemia

La dislipoproteinemia insorge con la comparsa della microalbuminuria o della macroalbuminuria, specialmente nel diabete di tipo 2. Essa è caratterizzata da un aumento dei trigliceridi e del

colesterolo-LDL e da una riduzione del colesterolo-HDL. Nei pazienti diabetici di tipo 2 proteinurici, è stata descritta una significativa correlazione tra i livelli sierici medi di trigliceridi e il declino della funzione renale.

Fumo

Il fumo di sigaretta rappresenta un fattore rilevante nel decorso clinico della nefropatia diabetica. Studi trasversali, hanno rilevato una maggiore prevalenza di proteinuria persistente nei pazienti diabetici di tipo 1 che sono, o erano stati fumatori rispetto ai non fumatori (19% vs. 12%), nel diabete di tipo 2, l'albuminuria era prevalente nei fumatori (8,2%) e negli ex fumatori (7,3%) rispetto ai non fumatori (2,1%). La progressione della nefropatia, cioè l'aumento della proteinuria o della creatinina sierica, è stata osservata nel 53% dei fumatori rispetto all'11% dei non fumatori. Era presente un incremento dose-dipendente del rischio di progressione con il numero di sigarette, inoltre, è noto che i pazienti diabetici fumatori presentano un incremento circa doppio della mortalità cardiovascolare [11].

Proteinuria

La proteinuria viene generalmente considerata un marker del danno glomerulare. Tuttavia, studi sperimentali recenti suggeriscono che la proteinuria stessa può essere dannosa [12]. Essi hanno rilevato una

correlazione significativa tra la velocità di declino del tasso di filtrazione glomerulare e la pressione arteriosa diastolica da un lato e l'albuminuria dall'altro. Dal punto di vista fisiopatologico, si assume che nei casi di albuminuria le cellule del tubulo prossimale aumentino il loro tasso di assorbimento di proteine. Come conseguenza dell'incremento dell'assorbimento, aumenta la produzione locale di citochine e di chemochine. Questi processi determinano una infiammazione interstiziale ed infine una fibrosi interstiziale.

Terapia

La terapia ottimale per la nefropatia diabetica è la prevenzione, per cui la microalbuminuria dovrebbe essere identificata in uno stadio precoce. Gli interventi efficaci nel rallentare la progressione della microalbuminuria verso la nefropatia manifesta comprendono (1) normalizzazione della glicemia, (2) restrizione proteica con la dieta, (3) stretto controllo pressorio e (4) somministrazione di ACE-inibitori.

Il controllo della glicemia: effettuato con l'uso della pompa di insulina o con iniezione multiple di insulina, è particolarmente necessario nella fase preclinica della malattia perché corregge l'iperfiltrazione e la microalbuminuria. Un buon controllo glicemico

riduce la velocità alla quale la microalbuminuria compare e progredisce sia nel diabete mellito di tipo 1 che nel diabete mellito di tipo 2, tuttavia, una volta che la nefropatia è manifesta, non è chiaro se un buon controllo glicemico rallenterà la progressione della malattia renale. Durante la fase di declino della funzione renale la richiesta di insulina può diminuire poiché il rene è un sito di degradazione dell'insulina.

Il ridotto apporto proteico alimentare: che oscilla tra 0,9-0,6g/kg/die di proteine, comporta un rallentamento della riduzione del FGR; ciò ritarda l'inizio del trattamento emodialitico periodico.

Il controllo della pressione arteriosa: la pressione arteriosa dovrebbe essere mantenuta al di sotto dei 130/85 mmHg nei pazienti diabetici senza proteinuria. Una pressione arteriosa leggermente inferiore (120/80) dovrebbe essere l'obiettivo per i soggetti con microalbuminuria o nefropatia conclamata. Gli ACE-inibitori riducono la progressione della nefropatia conclamata negli individui con diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2 e dovrebbero essere prescritti negli individui con diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2 e microalbuminuria. Dopo 2-3 mesi di terapia, si dovrebbe ricontrollare la proteinuria ed aumentare la dose del farmaco fino a quando la microalbuminuria scompare o si raggiunge la dose massima. Gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II o i calcioantagonisti (classe delle fenilalchilammine) possono costituire

un'alternativa, ma la loro efficacia nel rallentare la caduta della velocità di filtrazione glomerulare non è provata.

La frequente presenza di ipercolesterolemia suggerisce l'uso di statine, in modo da mantenere le LDL <130 mg/dl. Nella fase clinica, prima che il paziente arrivi all'uremia terminale, è consigliabile effettuare la dieta ipoproteica (0,6g/kg/peso corporeo ideale), mentre, nella fase dell'uremia terminale si può eseguire l'emodialisi o la peritoneodialisi continua ambulatoriale (CAPD).

Il trapianto rene-pancreas è l'indicazione ideale nei pazienti con diabete di tipo 1 in quanto è stato accertato che la sopravvivenza a lungo termine (2-5 anni) è migliore rispetto ai pazienti trattati con la dialisi. Attualmente, la terapia di maggior impatto sulla progressione delle malattie renali di tipo diabetico e non, è certamente quella che si basa sull'uso degli ACE-inibitori o dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (sartanici).

E' importante sottolineare che sia la dieta ipoproteica sia la terapia con inibitorio del sistema renina-angiotensina (RAS) esplicano una azione anti-proteinurica e gli effetti dell'uso in associazione di entrambe le terapie potrebbe avere effetto sommatorio. Questa osservazione è stata riportata da Ruilope in uno studio in cui venne valutata la risposta alla terapia combinata in 17 pazienti con IRC di grado medio [13].

La terapia con enalapril (20mg/die) ridusse la proteinuria del 20% e la riduzione dell'apporto proteico da 1,0 g di proteine/kg/die a 0,75g/die ridusse la proteinuria di un ulteriore 30%; quindi l'uso combinato di entrambi gli interventi determinò una riduzione totale della proteinuria del 55%, che è significativamente maggiore di quanto ottenuto con ogni singolo intervento [14].

CAPITOLO 1. STATO NUTRIZIONALE E DIETA IPOPROTEICA

1.1 Motivazione cliniche per l'uso della dieta ipoproteica

Elevate assunzioni di proteine richiedono una maggiore funzione escretoria renale e si associano a tassi aumentati di filtrazione glomerulare [15, 16]. Ridurre le proteine assunte può essere quindi un mezzo per rallentare la nefropatia nel lungo periodo. Due piccoli trials hanno dimostrato che una limitazione delle proteine (e dei fosfati) (0,6 g/kg al giorno) ha rallentato il peggioramento del GFR (Tasso di Filtrazione Glomerulare) dal 60 al 75%, cioè da circa 12 ml/min per anno a 4 ml/min per anno. Questi risultati sono compatibili con l'osservazione che i diabetici subiscono un aumento esagerato nel tasso di filtrazione glomerulare in seguito a un carico proteico, un cambiamento che potrebbe predisporre ad una lesione glomerulare. Le prime esperienze cliniche realizzate con la riduzione del contenuto proteico della dieta, e che hanno dato inizio alla moderna terapia conservativa dell'IRC, risalgono agli inizi degli anni 60 [17, 18].

L'obiettivo principale era quello di ridurre i sintomi dell'uremia e

procrastinare l'inizio della terapia dialitica. Lo studio randomizzato e controllato che ha valutato in maniera estensiva l'effetto della dieta ipoproteica in pazienti con vari gradi di IRC è stato condotto tra la fine degli anni '80 ed i primi anni '90 e fu denominato *Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD)* [19]. Ci sono però dei problemi legati ad una dieta ipoproteica, oltre alla difficoltà di compliance dovuta alle già presenti restrizioni nei carboidrati e nei grassi, ci sono dei rischi di malnutrizione, associati ad una dieta ipoproteica per il diabetico.

Gli obiettivi che la dieta ipoproteica si pone nei pazienti con IRC sono molteplici:

- mantenere uno stato nutrizionale non deficitario;
- ridurre la progressione dell'IRC;
- prevenire o ridurre i disordini metabolici dell'IRC e la tossicità uremica;
- prevenire la comparsa dell'iperparatiroidismo secondario;
- prevenire la comparsa dell'acidosi;
- prevenire o ritardare la comparsa di malattie cardio-vascolari, cerebro-vascolari o vascolari periferiche;
- prevenire lo sviluppo di malattie debilitanti o ad altro rischio di mortalità.

Una dieta ipoproteica (quindi anche ipofosforica) si inizia in genere quando la clearance della creatinina è ridotta a valori inferiori al 30%. Il fine è di ridurre il carico azotato e quindi prevenire i sintomi dell'intossicazione uremica controllare l'acidosi e migliorare l'iperparatiroidismo.

Una delle maggiori preoccupazioni che riguardano l'uso delle diete ipoproteiche nell'IRC è quella di indurre uno stato di malnutrizione proteico-calorica dovuto alla riduzione dell'introito di proteine. Peraltro, già ancor prima del trattamento dialitico il paziente può presentare un quadro di malnutrizione, secondario all'anoressia di frequente riscontro nella fase avanzata dell'insufficienza renale oltre che all'uso in maniera non corretta di diete ipoproteiche e/o alla presenza di altre patologie, quali il diabete o le malattie cardiovascolari [20].

Un uso esasperato di queste diete, senza una verifica periodica della reale assunzione di alimenti, può determinare un quadro di malnutrizione moderata o grave che sarà presente dall'inizio del trattamento dialitico con ipoalbuminemia, livelli bassi di albuminemia si correlano con un aumentato rischio di morbilità e mortalità nel paziente dializzato. Sono ormai numerosi gli studi che hanno valutato l'impatto della dieta ipoproteica sullo stato nutrizionale e hanno evidenziato che, purché l'apporto calorico sia adeguato, la dieta ipoproteica permette di

mantenere, anche per lunghi periodi, un' adeguata conservazione della normale composizione corporea.

L'acidosi è causata principalmente da una riduzione dell'escrezione urinaria di ammonio, che si rende evidente per valori di $GFR < 50 \text{ mL/min}$ (la produzione di ammonio, a partire da una molecola di ammoniaca e da uno ione idrogeno, è uno dei meccanismi utilizzati dal rene per contrastare l'acidosi). Il razionale che sottende l'impiego della dieta ipoproteica nel trattamento dell'acidosi associata all' IRC è quello di ridurre l'introito di proteine e fosfati in quanto generatori di acidi [21]. E'esperienza comune che l'uso di diete ipoproteiche riduce i segni ed i sintomi uremici. La maggior parte delle tossine uremiche sono prodotte dal metabolismo delle proteine e degli aminoacidi, pertanto, la riduzione dell'introito di proteine è il principale strumento terapeutico per ridurre la tossicità uremica [22]. Il concetto di tossicità uremica è implicato nel significato stesso del termine "uremica". Si definisce "uremia", infatti, quella condizione clinica di IRC caratterizzata da un accumulo nel sangue di sostanze, potenzialmente tossiche, che non sono eliminate in maniera adeguata attraverso l'emuntorio renale. Il termine deriva etimologicamente dal greco: "ouron" significa urina e "haima" significa sangue. La sindrome uremica è l'insieme delle alterazioni metaboliche e idroelettrolitiche che coinvolge tutti gli organi e gli

apparati dell'organismo e si realizza come conseguenza di alterazioni delle funzioni dei reni.

Il controllo dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti con IRC dovrebbe essere praticato precocemente. La capacità di eliminare con le urine un carico di fosforo, comincia a diminuire già quando il filtrato glomerulare ha raggiunto solo i 40 mL/min. L'iperparatiroidismo è riconducibile all'iperfosfatemia prodotta dalla contrazione di GFR.

L'iperfosfatemia agisce attraverso due meccanismi principali: 1) aumentando la secrezione di paratormone (PTH) e 2) riducendo la secrezione di calcitriolo [23].

I fosfati in eccesso complessano il calcio ionizzato determinando una riduzione delle calcemia, la risposta all'ipocalcemia è un incremento della secrezione di PTH. Quest'ormone interviene nella regolazione del metabolismo fosforo-calcio a tre livelli: 1) osseo, favorendo il rilascio di calcio e fosforo; 2) intestinale, favorendo l'assorbimento di calcio e fosforo da parte del calcitriolo; 3) renale, promuovendo la ritenzione di calcio e l'escrezione di fosforo.

L'ipersecrezione di PTH è inizialmente appropriata perché tende a normalizzare calcemia e fosforemia. Ciononostante, essa è pericolosa nel lungo termine perché produce importanti alterazioni ossee ed extraossee.

Il progressivo intaccamento delle ossa determina infatti osteite

fibroso-cistica e osteomalacia. La prevalenza del fosforo sul calcio circolante facilita inoltre la precipitazione di quest'ultimo con la formazione di calcificazioni metastatiche a livello di arterie, articolazioni, tessuti molli e visceri. I livelli di PTH cominciano ad aumentare quando il GFR si riduce a 60 mL/min/1,73 m² e l'evidenza clinica della patologia ossea è già presente nell'IRC allo stadio III (Tabella 2) [24].

Tab.2.Stadiazione della malattia renale cronica

STADIO	DESCRIZIONE	GFR (mL/min)
I	Danno renale (proteinuria e/o ematuria) con GFR normale	>90
II	Lieve riduzione del GFR	89-60
III	Moderata riduzione del GFR	59-30
IV	Severo riduzione del GFR	29-15
V	Insufficienza renale terminale	<15

Fonte: Bruno Cianciaruso e Giuliano Brunori, Aggiornamenti in tema di nefrologia, accademia nazionale di medicina, Arti Grafiche Litoprint, Genova 2005

In questa fase la terapia deve essere mirata a ridurre l'introito alimentare del fosforo mediante il ricorso ad una dieta ipoproteica che è sempre anche ipofosforica, se la dieta fosse insufficiente si ricorre ai chelanti del fosforo che riducono l'assorbimento intestinale di fosforo

(tra questi ricordiamo i sali di calcio come il carbonato, il citrato e l'acetato di calcio).

Risulta fondamentale un controllo periodico, perlomeno annuale, nei pazienti con IRC allo stadio III, IV e V, dei seguenti valori: concentrazioni ematiche di colesterolo, LDL e HDL, trigliceridi, PCR e omocisteina, nonché micro e macro albuminuria dato che la principale causa di morte nei pazienti con IRC è cardiovascolare, cerebrovascolare o vascolare periferica. Studi recenti hanno mostrato un'elevata incidenza di calcificazioni coronariche nei pazienti diabetici con IRC al III, IV e V stadio [25]. Nei pazienti con IRC è comune una resistenza dei tessuti periferici all'insulina e l'iperinsulinemia che ne consegue potrebbe rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare. La dieta ipoproteica è in grado di migliorare l'insulino-resistenza anche se il meccanismo della sua azione è incerto, la dieta ipoproteica contrasta comunque due fattori che contribuiscono all'insulino-resistenza: l'acidosi e l'iperparatiroidismo.

E' utile sottolineare che *la Food and Agriculture Organization* (FAO) delle Nazioni Unite raccomanda, per la popolazione generale delle nazioni occidentali, un apporto proteico di 0,75 g/kg/die, che garantisce, nel 97,5% della popolazione, il mantenimento di un bilancio neutro o positivo dell'azoto. Nella popolazione europea in generale

l'introito proteico medio è di 1,3 g/kg/die [26], con una tendenza alla diminuzione del 15% nei soggetti maschi con età maggiore di 70 anni; nella popolazione femminile gli apporti sono tra il 30 e 50% in meno rispetto a gruppi di pari età del sesso maschile e ciò è compatibile con la massa muscolare ridotta di circa il 40% nella popolazione femminile.

Studi di bilancio azotato o di turnover proteico hanno confermato infatti che con questi apporti è possibile mantenere un corretto stato nutrizionale. Va sottolineato che, con la progressione dell'IRC, si assiste ad una riduzione spontanea degli apporti nutrizionale da parte dei pazienti in particolare dell'apporto di calorie [27]. Tali dati sono particolarmente importanti perché indicano che in condizioni di ridotto apporto calorico i pazienti con IRC non hanno la capacità di adattamento alla riduzione dell'apporto proteico con la stessa rapidità che avrebbero con un ottimale apporto di calorie e sono, pertanto, maggiormente a rischio di bilancio azotato negativo.

Negli ultimi anni le diete maggiormente utilizzate sono:

- 1) dieta ipoproteica con contenuto di proteine di 0,6 g/kg/die;
- 2) dieta vegetariana con contenuto di proteine di 0,3 g/kg/die supplementata con una miscela di cheto o ammino acidi essenziali.

Le linee guida della Società Italiana di Nefrologia [28] suggeriscono, invece, un apporto proteico di 0,7 g/kg/die su peso corporeo ideale ed

almeno 35 kcal/kg PI/die per soggetti di età <60 anni e 30 kcal/kg PI/die per soggetti di età >60 anni. Le proteine alimentari devono essere per il 75% ad alto valore biologico.

Recenti esperienze [29] suggeriscono che tale schema dietetico, se effettuato in maniera corretta, permette di posticipare l'inizio del trattamento sostitutivo, pur conservando il paziente un buon stato di nutrizione ed un ottimo controllo metabolico dell'IRC.

1.2 Altre modificazioni nutrizionali

Anche l'assunzione di grassi alimentari può essere correlata alla nefropatia diabetica, i tassi di escrezione di albumina dei pazienti con diabete di tipo 1 tendono a diminuire con consumi più elevati di grassi monoinsaturi. Quindi, una modificazione del consumo di grassi alimentari, sostituendo gli acidi grassi monoinsaturi agli acidi grassi saturi, può contribuire direttamente a un ritardo della progressione della nefropatia diabetica. Inoltre, una modificazione e una riduzione dell'assunzione di grassi influenzano indirettamente i fattori favorevoli la progressione della nefropatia: un basso consumo di grassi saturi e di colesterolo alimentare, insieme ad un maggiore introito di fibre alimentari, può condizionare favorevolmente i livelli sia del colesterolo

totale che del colesterolo-LDL riducendo il rischio di patologia cardiovascolare nei pazienti diabetici [30, 31].

Poiché l'ipertensione rientra tra i più rilevanti fattori che favoriscono la nefropatia, le persone diabetiche che hanno una pressione arteriosa elevata (>130/80 mmHg) oltre ad un aumentato tasso di escrezione di albumina devono essere incoraggiate a limitare il consumo di sale, ridurre il sovrappeso e consumare alcolici solo in quantità moderate.

CAPITOLO 2. MALNUTRIZIONE PROTEICO-CALORICA

2.1 Aspetti generali della malnutrizione

Ciascun individuo, per sopravvivere e per crescere, deve introdurre nutrienti da utilizzare sia come energia e substrato sia come regolatori dei processi metabolici e cellulari.

L'apporto di un nutriente essenziale (vitamina o specifico aminoacido) in quantità insufficienti rispetto ai fabbisogni potrà determinare, in tempi più o meno lunghi, importanti conseguenze. Infatti, un deficit nutrizionale può rimanere misconosciuto per lungo tempo e può essere evidenziato, nella fase iniziale, solo da particolari studi biochimici o da fine valutazioni metaboliche. Successivamente il deficit diventa sempre più severo e si possono evidenziare i segni e i sintomi della malnutrizione.

Il persistere del deficit nutrizionale determina la comparsa della malnutrizione che inizialmente diviene causa di aumentata morbilità e, successivamente, se non vengono effettuati interventi correttivi, determina la morte del soggetto interessato.

La malnutrizione proteico-calorica (MPC), attenuando la risposta immunitaria, favorisce il rischio di infezioni severe o mortali e riduce la rigenerazione cellulare con conseguente rallentata guarigione delle ferite.

La MPC può essere caratterizzata da effetti primari e da effetti secondari. Fra gli *effetti primari* vanno ricordati:

- ridotta crescita staturale nei bambini;
- deficit immunologico con conseguente aumento del rischio infettivo;
- ritardata guarigione delle ferite;
- diminuita risposta ventilatoria;
- ipoproteinemia;
- ridotta motilità intestinale;
- ipotrofia dei muscoli e ridotta funzionalità intestinale.

Fra gli *effetti secondari* vanno invece ricordati:

- aumento della morbilità;
- prolungata ospedalizzazione;
- aumento dei costi di trattamento aumento della mortalità.

La malnutrizione è uno dei fattori responsabili dell'elevata mortalità che si osserva nei pazienti in trattamento dialitico [32]. Un adeguato controllo del paziente dializzato permette di attuare gli interventi nutrizionali che possono prevenire la comparsa dello stato di

malnutrizione. L'attento monitoraggio del paziente, attraverso la valutazione dello stato nutrizionale, è necessario anche nella fase precedente l'inizio del trattamento sostitutivo (Tabella 3). Infatti, un paziente che inizia il trattamento dialitico con un compromesso quadro nutrizionale ha un maggiore rischio di morbilità e/o mortalità rispetto a un paziente che presenta un normale stato nutrizionale [33]. Nella tabella 4 sono indicati i principali fattori responsabili del quadro di malnutrizione nel paziente uremico.

Tab.3.Indicatori clinici, biochimici e strumentali di malnutrizione proteica

Apporto alimentare

Anamnesi nutrizionale
SGA (Subjective Global Assessment)
ADAT (Appetite and Diet Assesment Tool)
Generazione dell'urea (Urea urinaria, nPCR)

Biochimici

Proteine viscerali (Albumina, Prealbumina, Transferrina)
Proteine muscolari (Creatinina urinaria, 3 metil istidina)
Aminoacidi plasmatici (totali, Essenziali/non Essenziali)

Composizione corporea

BMI (Body Mass Index)
Circonferenza dell'avambraccio
TAC
Risonanza Magnetica
DEXA
Bioimpedenziometria

Fonte: P.Castellino, La regolazione del metabolismo proteico nella insufficienza renale, Giornale Italiano di Nefrologia/Anno 22 n.6

Tab.4.Fattori favoriti l'insorgenza di malnutrizione nei pazienti dializzati

<p>1) Malnutrizione precedente il trattamento dialitico da diete ipoproteiche inadeguate</p>
<p>2) Fattori metabolici ed endocrini</p> <ul style="list-style-type: none"> - acidosi - iperparatiroidismo - anemia - resistenza all'insulina, GH, IGF-1 - aumentata gluconeogenesi
<p>3) Fattori gastrointestinali</p> <ul style="list-style-type: none"> - gastroparesi - malassorbimento - esofagite - gastrite - anoressia - disturbi del gusto - terapie farmacologiche
<p>4) Fattori correlati alla dialisi</p> <ul style="list-style-type: none"> - sottodialisi - perdite intradialitiche di aminoacidi, proteine e vitamine - bioincompatibilità - uso dell'acetato - perdite ematiche (rottura filtro, sanguinamento prolungato dell'accesso, coagulazione delle linee, sanguinamenti occulti dal tratto gastroenterico) - backfiltration (endotossine) - assorbimento di glucosio in PD - complicanze infettive (accesso vascolare o tunnel/emergenza in PD, peritoniti in PD)
<p>5) Miscellanea</p> <ul style="list-style-type: none"> - malattie preesistenti - ricorrente ospedalizzazione - eccessivo numero di prelievi ematochimici - uso di farmaci (es. sedativi...) - scadenti condizioni dell'apparato masticatorio - basso stato socioeconomico - solitudine - depressione - alcolismo - confusione,alterazione dello stato mentale (anziani) - scarsa mobilità e indipendenza (anziani) - consigli dietetici inadeguati

Fonte: Giuliano Brusoni e Alessandra Pola, Lo stato nutrizionale nel paziente in dialisi, accademia nazionale di medicina, Arti Grafiche Litoprint, Genova 2005

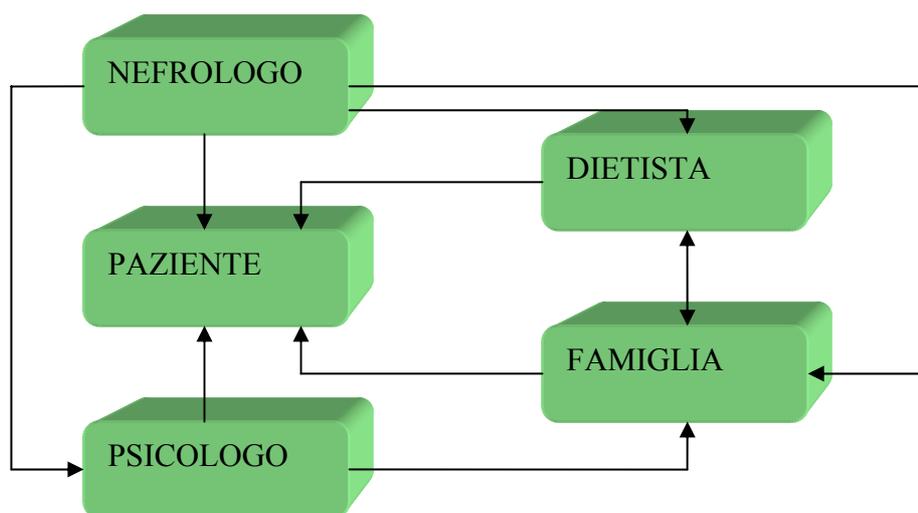
L'esperienza maturata nei nostri ambulatori di nefrologia, ci ha fatto sorgere il sospetto che oggi un ruolo non marginale nell'accettazione di un regime dietetico è dovuto allo stato di benessere psicologico in cui vive il paziente. Poiché questo ha un peso non trascurabile nella qualità di vita percepita dal paziente lo abbiamo voluto attenzionare con maggiore cura così come vedremo successivamente, evidenziando la presenza di depressione nei soggetti sottoposti allo studio.

Lo stato nutrizionale di ogni soggetto rappresenta il risultato del rapporto tra fabbisogno ed apporto di nutrienti. Quando gli apporti risultano inferiori ai fabbisogni ed il deficit perdura per un certo periodo di tempo, si evidenzia il quadro della malnutrizione.

Attualmente i pazienti che vengono avviati al trattamento dialitico cronico sono in maggioranza anziani. Questo gruppo di pazienti presenta, più frequentemente, rispetto alle fasce di età più giovani, alcune delle problematiche sopra ricordate. In particolare, sempre più facilmente, troviamo anziani senza supporto familiare e quindi con gravi problemi di assistenza [34].

In questi casi è richiesta una maggiore sorveglianza, anche domiciliare, degli apporti nutrizionali e dei fabbisogni sanitari. Un programma assistenziale integrato, basato sull'integrazione tra famiglia

(ove presente), infermieri domiciliari, dietisti, medici specialisti e psicologo se necessario, può permettere ai pazienti di affrontare con minor conseguenze alcune delle situazioni riportate in precedenza, che possono essere ulteriormente aggravate dallo stato di solitudine in cui frequentemente si trovano gli anziani.



Fonte: Giuliano Brusoni e Alessandra Pola, Lo stato nutrizionale nel paziente in dialisi, accademia nazionale di medicina, Arti Grafiche Litoprint, Genova 2005

2.2 Valutazione dello stato nutrizionale

Lo stato nutrizionale del paziente uremico è stato valutato sia con test di tipo clinico sia biochimico o strumentale.

Il test dovrebbe essere:

- alterato nei pazienti con quadro di malnutrizione (alta sensibilità, pochi falsi negativi);

- normale nei pazienti che non presentano malnutrizione (alta specificità, pochi falsi positivi);
- scarsamente influenzabile da fattori non nutrizionali;
- semplice, riproducibile (il risultato, indipendente dall'operatore, è sempre confrontabile con il precedente);
- sicuro e poco invasivo.

Purtroppo, nessuno tra i test finora utilizzati presenta tutte le caratteristiche richieste. Tuttavia, un uso combinato dei vari test può permettere di esprimere un giudizio abbastanza corretto sul reale stato nutrizionale del paziente dializzato.

Test semplici e poco invasivi possono permettere un'analisi "di massima" dello stato nutrizionale; per indagini più accurate e specifiche sono, invece, necessari test costosi, invasivi e abbastanza indaginosi.

I test attualmente impiegati sono:

- anamnesi ed esame obiettivo del paziente;
- valutazione degli apporti nutrizionali;
- antropometria;
- determinazione biochimiche e indagini immunologiche;
- studio della composizione corporea (massa magra, massa grassa e loro componenti).

Tab.5.Principali metodi per la valutazione dello stato nutrizionale dei pazienti uremici

Clinici	Biochimici	Strumentali
Anamnesi dietetica	Albumina	Potassio corporeo
Antropometria	Prealbumina	Azoto corporeo
Massa corporea	Transferrina	TAC
SGNA	Immunoglobuline	RMN
	Conta linfcitaria	Bioimpedenziometria
	Insulin-like growth factor	Densitometria
	Aminoacidogramma	
	Bilancio azotato	
	UNA	
	nPNA	
	CRP (C reactive protein)	

Fonte: Giuliano Brusoni e Alessandra Pola, Lo stato nutrizionale nel paziente in dialisi, accademia nazionale di medicina, Arti Grafiche Litoprint, Genova 2005

CAPITOLO 3. CAUSE DI MALNUTRIZIONE PROTEICA NEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE

3.1 Apporto calorico

La causa più comune di malnutrizione calorico-proteica nel paziente con insufficienza renale è il consumo di un apporto nutrizionale di calorie e di proteine non adeguato.

Ikizler ha dimostrato che in pazienti con insufficienza renale le proteine spontaneamente consumate dai pazienti tendono progressivamente a ridursi sino ad un consumo medio inferiore a 0,6 g di proteine /kg per GFR inferiore a 10 mL/min [35].

Nel corso della insufficienza renale, specie con il progredire della malattia, i pazienti lamentano spesso nausea e scarso appetito se non una vera avversione per numerosi cibi. La stessa prescrizione di una dieta con numerose limitazione non contribuisce certamente a migliorare la palatabilità della alimentazione.

L'identificazione della leptina, un ormone proteico prodotto dal tessuto adiposo e dal suo recettore circolante, hanno significativamente

migliorato la comprensione dei sistemi fisiologici dell'appetito. Così come accade per altri ormoni proteici, quali la insulina ed il glucagone, in corso di insufficienza renale le clearance renale ed epatica della leptina sono ridotte. La riduzione della clearance determina aumento dei livelli circolanti di leptina che non è correlata alla massa del tessuto adiposo [36]. Ciò ha fatto supporre che la leptina potesse giocare un ruolo importante nella patogenesi della malnutrizione in corso di insufficienza renale.

Più di recente, è stato identificato un secondo ormone di natura proteica, la grelina, la cui produzione, ad opera delle cellule oxintiche della parete gastrica, avviene prevalentemente in condizioni di digiuno ed è inibita dalla assunzione di cibo e dalla insulina. La grelina sembra svolgere numerose azioni biologiche tra cui, la regolazione della produzione di vari ormoni quali il GH e alcuni releasing factors proteici ma, soprattutto, sembra essere in grado di stimolare il senso della fame [37].

I dati in pazienti con insufficienza renale sono ancora preliminari, i livelli circolanti sembrano essere aumentati ma, il ruolo fisiopatologico del sistema ormonale leptina-grelina non è ancora ben definito [38].

E' stato ipotizzato che la malnutrizione calorico proteica sia in parte da ascrivere ad un aumento del dispendio energetico basale o ad

una maggiore azione dinamica specifica degli alimenti stessi, ovvero ad un aumento della quota di energia consumata per lo storage dei metaboliti nel periodo postprandiale.

3.2 Apporto proteico

Una moderata riduzione dell'apporto proteico migliora la sintomatologia e facilita la gestione clinica del paziente con insufficienza renale. Inoltre, come precedentemente menzionato, il paziente con insufficienza renale tende spontaneamente ad assumere poche proteine.

L'attenzione dei ricercatori si è quindi focalizzata sulle modificazioni del metabolismo delle proteine indotte dalla insufficienza renale in relazione all'apporto proteico alimentare.

I pazienti con insufficienza renale cronica presentano un'alterata concentrazione degli aminoacidi plasmatici. Il profilo anomalo ricorda quello che si osserva nei soggetti (non uremici) malnutriti, in cui il rapporto fra aminoacidi essenziali/non essenziali è ridotto. Tuttavia, il profilo aminoacidico alterato che si riscontra nel soggetto con insufficienza renale cronica non si spiega completamente con la presenza di malnutrizione, in quanto si osserva anche in soggetti con apporti nutrizionali adeguati. Le alterazioni pertanto sono il risultato di una

combinazione fra lo stato nutrizionale del paziente (che può quindi presentare gradi differenziati di malnutrizione) e le modifiche nel metabolismo degli aminoacidi indotte dall'uremia [39].

I livelli plasmatici degli aminoacidi a catena ramificata (BCAA-leucina, isoleucina, valina) sono diminuiti; la valina presenta, rispetto ai soggetti normali, il decremento maggiore. L'alterata concentrazione sembra essere dovuto, in parte, all'ossidazione a livello del muscolo scheletrico di questo gruppo di aminoacidi. L'ossidazione è indotta dall'acidosi metabolica, di frequente riscontro nei pazienti uremici [40].

In aggiunta alle elevate concentrazioni degli aminoacidi solforati (cistina, metionina e taurina), risultano elevati anche i metaboliti intermedi del metabolismo di questi aminoacidi. La presenza di elevati livelli di omocisteina è responsabile, secondo alcuni autori, dell'aumentato rischio aterogeno riscontrato nei pazienti uremici [41].

Come già ricordato nel soggetto normale la riduzione, anche marcata, del contenuto proteico della dieta, in presenza di un apporto energetico adeguato consente il mantenimento di un bilancio azotato neutro [42].

In studi effettuati in volontari sani si è osservata una riduzione della proteolisi basale e della ossidazione irreversibile degli aminoacidi essenziali. Questi fenomeni sono tanto più evidenti quanto maggiore è la

restrizione proteica con la dieta e persistono anche durante riduzioni prolungate dell'apporto proteico [43].

In pazienti con insufficienza renale che consumano una dieta con un apporto proteico ridotto ed un contenuto calorico adeguato, la risposta metabolica alla restrizione dell'apporto proteico è qualitativamente simile a quanto osservato nel soggetto normale [44]. Anche in questi pazienti si osserva una riduzione della proteolisi e della ossidazione proteica proporzionale alla restrizione dietetica.

Ed invero, in un individuo che consuma un normale apporto proteico, durante il giorno, si ha una fisiologia alternanza tra lo stato moderatamente catabolico del digiuno, in cui la proteolisi è maggiore della sintesi proteica e, lo stato anabolico, che fa seguito ad un pasto ricco di proteine e carboidrati, in cui la sintesi proteica è stimolata dalla iperaminoacidemia mentre la proteolisi è moderatamente inibita [45].

Di contro, Masud et al hanno dimostrato che quando un soggetto normale consuma un pasto ipoproteico la stimolazione netta postprandiale della sintesi proteica è assai ridotta o addirittura del tutto assente mentre la proteolisi è normalmente inibita. L'assenza di una chiara stimolazione postprandiale della sintesi proteica è ascrivibile al fatto che in un pasto ipoproteico viene a mancare il principale stimolo in grado di indurre un aumento assoluto della sintesi di proteine cioè

l'iperaminoacidemia. La proteolisi è normalmente inibita in quanto la dieta ipoproteica bilancia il ridotto apporto proteico con un aumento quantitativo dei carboidrati, ciò provoca un aumento dell'insulina che è un ormone anabolizzante e, in quanto tale, si oppone ai vari processi catabolici compresa la proteolisi.

Il mantenimento di un bilancio azotato neutro dipende quindi in gran parte dalla inibizione della proteolisi e dalla ossidazione degli aminoacidi che caratterizza sia il digiuno che il periodo postprandiale; ne deriva che nel paziente a dieta ipoproteica ogni condizione clinica che induca un aumento della proteolisi può determinare un bilancio azotato negativo ed una significativa perdita di massa muscolare.

3.3 Acidosi metabolico

L'acidosi metabolica, sempre presente nell'IRC, si associa ad aumento dell'ossidazione degli aminoacidi a catena ramificata (valina, leucina, isoleucina), a decremento della sintesi di albumina e ad aumento del catabolismo proteico [46]. In pazienti nella fase predialitica la correzione dell'acidosi metabolica si accompagna a positivizzazione del bilancio azotato e a riduzione dell'UNA (Urea Nitrogen Appearance) e della proteolisi muscolare, in pazienti con insufficienza renale il

rilascio di aminoacidi da parte del muscolo è proporzionale al grado della acidosi.

Reaich et al [47] hanno dimostrato che, inducendo sperimentalmente nel soggetto normale una acidosi metabolica, mediante somministrazioni di cloruro di ammonio, si osserva un aumento reversibile della ossidazione degli aminoacidi e della degradazione proteica, il bilancio dell'azoto diventa negativo in modo proporzionale all'entità della acidosi metabolica e la sintesi di albumina si riduce [48].

La proteolisi intracellulare è controllata da diverse vie metaboliche, tra esse, la principale è quella della ubiquitina e dei proteosomi; è stato dimostrato da Mitch e Goldberg [49] che la acidosi stimola l'attività del sistema ubiquitina proteosomi attraverso un aumento della trascrizione dell'm-RNA per i componenti di questa via metabolica. In pazienti che iniziano una dieta ipoproteica o in cui nel corso della terapia si osserva una riduzione delle masse muscolari altrimenti non spiegabile, è bene valutare l'eventuale presenza di una acidosi metabolica. La risposta metabolica alla restrizione dietetica si normalizza solo dopo supplementazione orale con bicarbonato.

3.4 Infiammazione

Di fatto, nonostante i recenti miglioramenti ottenuti nel trattamento dialitico del paziente con IRC, la malattia cardiovascolare rimane la causa principale di morbilità e/o mortalità in questa popolazione. I fattori classici di rischio cardiovascolare, quali l'ipertensione, la dislipidemia, il fumo ed il diabete mellito non sono sufficienti a spiegare l'elevata differenza che si riscontra con la popolazione non uremica affetta dagli stessi fattori di rischio. Recenti ricerche hanno evidenziato l'esistenza di altri fattori di rischio " non tradizionali ". Fra questi l'infiammazione e l'aumentato stress ossidativi sembrano giocare un ruolo chiave nel determinare malnutrizione ed un progressivo peggioramento del quadro di aterosclerosi [50].

In corso di un processo infiammatorio la velocità di sintesi epatica della albumina e di altre proteine, quali la pre-albumina e la proteina legante il retinolo, decresce a favore di un aumento della sintesi di altre proteine che partecipano attivamente al processo infiammatorio, denominate " proteine della fase acuta positiva " tra queste, diverse interleuchine pro-infiammatorie IL-1, IL-6 , $TNF\alpha$ e PCR [51].

La ridotta clearance renale delle citochine, le tossine uremiche, le patologie intercorrenti possono tutte indurre un aumento cronico dei mediatori della flogosi.

Infatti, le citochine possono determinare una riduzione della motilità gastro-intestinale direttamente e/o attraverso l'alterazione della secrezione acida gastrica [52]. Inoltre, l'anoressia indotta dalle citochine è stata messa in relazione ad una aumentata sintesi di leptina, infatti, in corso di processi infiammatori sperimentalmente indotti si sono osservati aumenti dei livelli di leptina e dell'espressione dell'mRNA della leptina [53].

Nel paziente uremico si possono pertanto identificare due tipi di malnutrizione: la malnutrizione di tipo 1 (malnutrizione pura) e la malnutrizione di tipo 2 (malnutrizione infiammazione-mediata) [54].

3.5 Anemia

L'anemia è frequente nell'IRC ed è responsabile di vari disturbi, come senso di fatica, ridotta tolleranza agli sforzi, inattività fisica, che possono contribuire alla comparsa di malnutrizione. Lo stato nutrizionale dei pazienti migliora con la terapia con eritropoietina (EPO) [55]. In pazienti con infiammazione cronica o con malnutrizione, indipendenti o

in combinazione, si può manifestare un quadro di anemia refrattaria che necessita di un incremento della dose di EPO al fine di mantenere i livelli di emoglobina entro il target delle linee guida [56].

La correzione dell'anemia, fino ad una emoglobina di 11-12 g/dL e ad un ematocrito del 33-36%, come suggerito da tutte le linee guida, rappresenta il primo passo nella prevenzione della malnutrizione del paziente con IRC.

3.6 Ospedalizzazione e malnutrizione

Anche l'ospedalizzazione è un fattore che può essere responsabile di anoressia e, quindi di deficit nutrizionale. Durante il ricovero si deve ricorrere a diete standardizzate che sono diverse, anche notevolmente, da quelle di solito consumate a domicilio [57]. Inoltre, il motivo stesso del ricovero può influire negativamente sullo stato nutrizionale. Per il calcolo del fabbisogno basale degli apporti calorici si può utilizzare la formula di Benedict-Harris [58]:

maschio: $66,47 + (13,75 \times \text{peso corporeo ideale}) + (5 \times \text{altezza}) - (6,76 \times \text{età})$

femmina: $655,1 + (9,56 \times \text{peso corporeo ideale}) + (1,85 \times \text{altezza}) - (4,67 \times \text{età})$.

CAPITOLO 4. **PROBLEMATICHE DI TIPO SOCIALE**

La depressione è frequente nei pazienti con patologie croniche e quindi con IRC, soprattutto se anziani. L'età avanzata, una ridotta accettazione della patologia renale, la generale perdita di indipendenza ed eventualmente un basso stato socio-economico, che può rendere difficoltoso l'acquisto di alimenti nutrizionalmente bilanciati, l'assenza del coniuge o del supporto familiare, sono spesso determinanti fondamentali per la comparsa della depressione [60].

Prima di iniziare trattamenti integrativi, vanno escluse, oltre a patologie del tratto gastroenterico e processi infiammatori, anche cause sociali di malattia, tra queste ricordiamo:

- necessità di assistenza nell'assunzione dei pasti;
- necessità di assistenza nella preparazione dei pasti;
- difficoltà nell'acquisto degli alimenti;
- impossibilità a recarsi personalmente a fare gli acquisti;
- incapacità a cucinare da soli;
- limiti finanziari.

La non risoluzione di queste problematiche di tipo *sociale* potrebbe rendere vano ogni tentativo di correzione di una inadeguata nutrizione.

La necessità di un servizio di assistenza sociale nei centri di nefrologia/dialisi trova, pertanto, una ulteriore motivazione nel tipo di popolazione dialitica che, in questi anni, è diventata sempre più anziana [61].

L'uomo è un “ essere bio-psico-sociale “ L'esperienza ci insegna quanto sia importante il benessere psico-sociale ai fini della salute e per la promozione e il mantenimento di un atteggiamento “ terapeutico “. Ciò è messo in evidenza dalla definizione di stato di salute proposta *dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)* [62].

La prima domanda che ci sentiamo rivolgere dal paziente con insufficienza renale è molto spesso: “Guarirò?”. Dalla IRC non si guarisce, tuttavia, la IRC può essere rallentata.

Questo è l'obiettivo per il quale noi ci alleiamo col paziente.

CAPITOLO 5. DEPRESSIONE ED ANSIA DUE VARIABILI DA CONSIDERARE

Il presente studio, effettuato su un campione di 40 pazienti nefropatici e dializzati, ha per oggetto l'osservazione di alcune modalità comportamentali ed emotive quali ansia e depressione, nel sospetto che detti disturbi possano in qualche modo interferire negativamente sulla compliance dietetica di detti malati.

La persona umana, analogamente a tutte le cose che fa e pensa, quando è ammalata lo è nella sua totalità. Essa reagisce, anche affettivamente a qualunque modificazione del suo stato fisiologico di base. La malattia la intacca sia sul piano fisico che su quello psicologico.

La perdita della funzione renale produce nel paziente una importante modificazione dell'immagine di "Sé" e dello schema corporeo. Egli non è più quello di prima, non è uguale agli altri perché manca di qualcosa per essere completo. Il sentimento di perdita di una parte del corpo, la minaccia della morte, il cambiamento di dieta e del regime alimentare, le complicazioni fisiche, l'allestimento della fistola artero-venosa, le preoccupazioni ad essa collegate, rappresentano una fonte inesauribile di disagio emotivo e psicologico [63].

Nei malati nefropatici, come negli emodializzati, è stata osservata una stretta correlazione tra stato nutrizionale scadente e comparsa di una sindrome detta M.I.A. (Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis) responsabile dell'accelerazione della malattia e dell'aumento della morbilità e della mortalità dei pazienti.

Noi abbiamo voluto sottoporre i nostri pazienti nefropatici diabetici ad un test per la valutazione dell'ansia e della depressione al fine di valutare l'impatto sulla compliance dietetica.

La depressione è molto comune fra la popolazione generale, ci sono molti studi clinici che indicano come essa sia ancora più frequente nei malati cronici.

Le ragioni di questo aumentato rischio di depressione per i diabetici nefropatici non sono ancora del tutto note. Una possibile spiegazione può addebitarsi alle richieste giornaliere di autocontrollo, allo stress continuo nell'affrontare le complicanze legate al diabete e alla IRC e, forse anche gli stessi effetti fisici, come ad esempio la chimica e il flusso sanguigno che cambia a livello cerebrale, associati a questa malattia. A causa del riconosciuto ruolo della depressione nell'autocontrollo e nella cura del diabete, è bene non minimizzare o ignorare questo problema [1ws, 2ws].

Al congresso annuale dell'*American Diabetes Association*, il dr. Greg Nichols, ricercatore alla *Kaiser Permanente Center for Health Research* di Portland (USA), ha affermato che la prevalenza della depressione nelle persone affette da diabete è circa due volte superiore a quella nella popolazione generale e, nonostante il diabete in alcuni casi sia causa di depressione, a volte è anche vero il contrario. "Abbiamo scoperto che circa il 75% delle volte, la depressione era stata diagnosticata in media quattro anni prima della diagnosi di diabete" ha affermato il dr. Nichols "Questo significa che la depressione causa il diabete? La depressione è immunosoppressiva. Così, nelle persone predisposte, la depressione può provocare il diabete". Più verosimilmente, secondo Nichols, la depressione è una componente della "sindrome di insulino-resistenza", che è una costellazione di disturbi che includono il diabete, l'obesità e i disturbi cardiovascolari che sono più comuni tra le persone meno sensibili agli effetti dell'insulina [3wb].

Una diagnosi di depressione clinica è basata dal riscontro dei seguenti sintomi, questi devono essere presenti per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno per almeno due settimane o più e devono essere l'origine di un sofferenza rilevante o di una difficoltà nei rapporti sociali, nel lavoro o in altre aree importanti della vita, al fine di poter effettuare la diagnosi in modo corretto.

- Presenza di un significativo stato depressivo o una marcata diminuzione di perdita di interesse o piacere in molte attività quotidiane.
- Presenza di almeno quattro dei seguenti sintomi:
 - aumento o perdita significativa di peso;
 - disturbi del sonno: difficoltà nell'addormentarsi o nel restare addormentati o letargia eccessiva;
 - senso di agitazione o di nervosismo;
 - stanchezza, perdita di energia non riconducibile al diabete;
 - sensazione di inadeguatezza, di colpevolezza o di essere un onere per gli altri;
 - incapacità di concentrazione;
 - sensazioni di autolesionismo o pensieri di morte (suicidio).

La diagnosi dovrebbe essere confermata da uno psichiatra, che può prescrivere le opzioni terapeutiche, come l'uso di antidepressivi, la psicoterapia o stabilizzatori umorali per specifiche forme di depressione [4ws]. Recenti studi condotti su pazienti diabetici depressi hanno

mostrato che i miglioramenti nella terapia antidepressiva migliorano anche il controllo glicometabolico [1wb, 5wb].

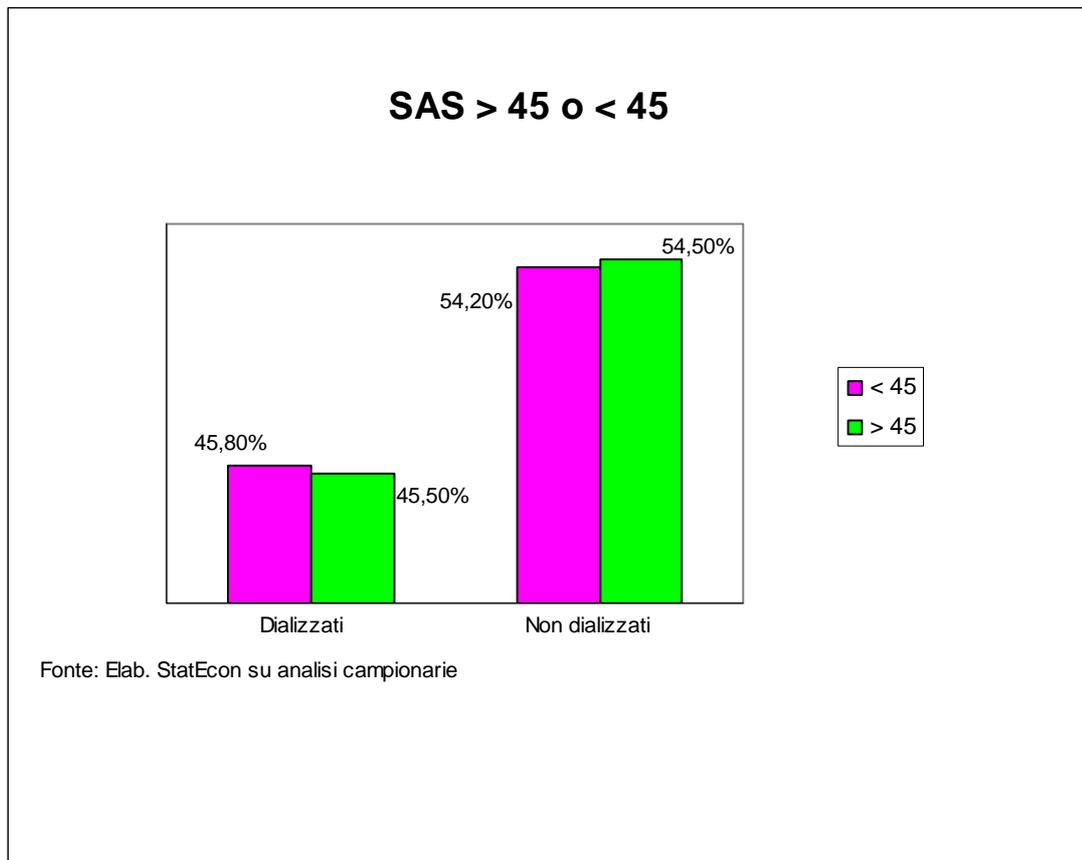
CAPITOLO 6. MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati 40 pazienti, di cui 20 in trattamento conservativo e 20 dializzati, ai quali abbiamo somministrato 2 test psicologici:

1) SAS per la valutazione di pazienti adulti con sintomatologia ansiosa indipendentemente dalla diagnosi di nevrosi ansiosa (o, con la terminologia attuale, di disturbo d'ansia). Un valore < 45 indica assenza di ansia, > 45 presenza di ansia.*

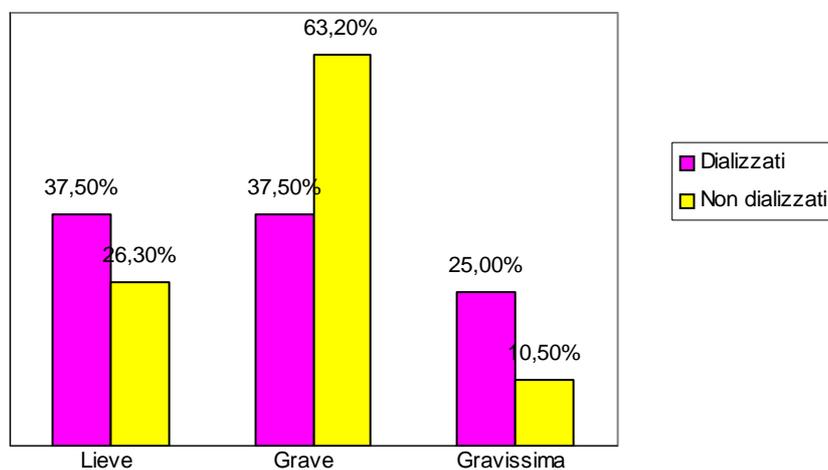
2) SAD per la valutazione di pazienti adulti con sintomatologia depressiva di qualsiasi natura. La scala è stata usata sia nella valutazione clinica routinaria dei pazienti, sia nella valutazione degli effetti del trattamento sia, infine, in studi sulla popolazione generale come strumento di screening. Un valore < 25 indica assenza di depressione, tra 25 e 50 depressione lieve, tra 50 e 70 grave, > 70 gravissima.**

I risultati ottenuti sono i seguenti:



Nei pazienti dializzati il 45,50% presenta ansia, nei non dializzati il 54,50% presenta ansia.

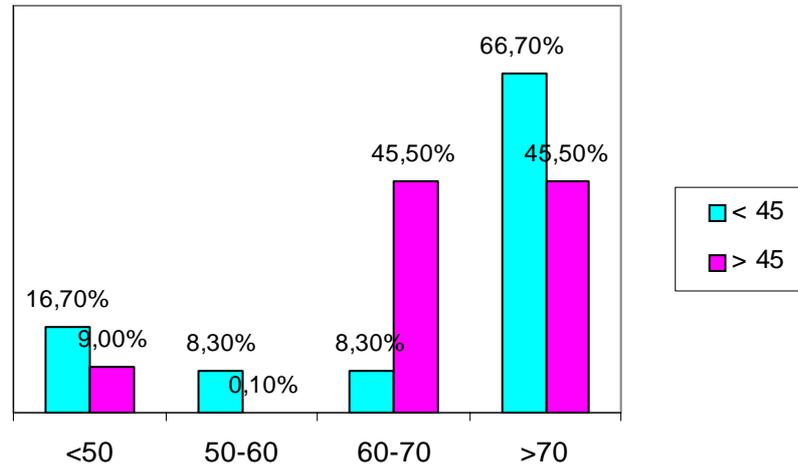
SAD dializzati/non dializzati



Fonte: Elab. StatEcon su analisi campionarie

Nei dializzati il 37,50% presenta depressione lieve, il 37,50% grave e il 25% gravissima. Nei non dializzati il 26,30% presenta depressione lieve, il 63,20% grave e il 10,50% gravissima.

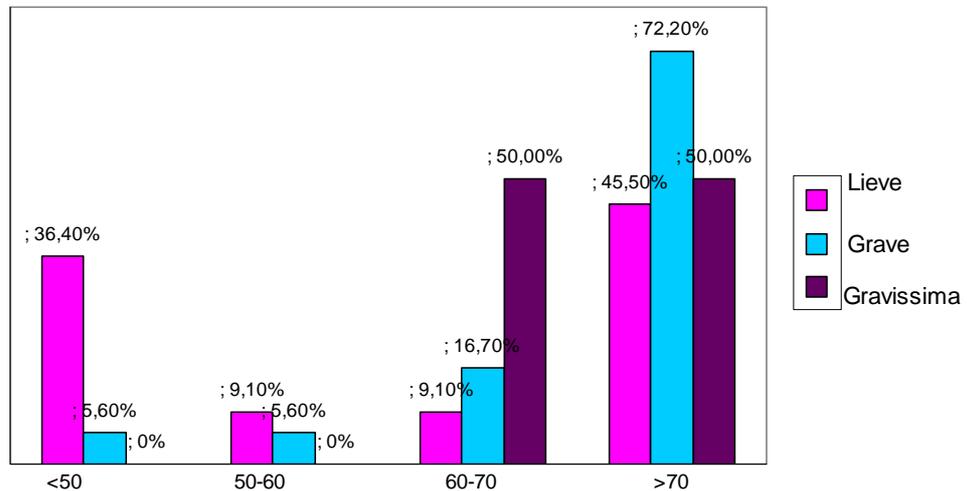
SAS nei pazienti dializzati/non dializzati distribuita per età



Fonte: Elab. StatEcon su analisi campionarie

Considerato insieme il gruppo dei pazienti dializzati e dei pazienti in trattamento conservativo, la presenza di ansia è rappresentativa a partire dai 60 anni. Il 45,50% degli interessati ha età compresa tra i 60-70 anni, il 45,50% ha età > ai 70 anni.

SAD nei pazienti dializzati/non dializzati distribuita per



Fonte: Elab. StatEcon su analisi campionarie

Considerati insieme il gruppo dei pazienti dializzati e dei pazienti in terapia conservativa, la depressione lieve interessa il 36,40% dei pazienti con età < ai 50 anni, la grave interessa prevalentemente l'età > ai 70 anni per il 72,20%, mentre la gravissima è presente in eguale misura nella fascia d'età tra i 60-70 e > 70.

CONCLUSIONE

Di recente si sta sempre più facendo largo il concetto che la malnutrizione, insieme alla flogosi e alla aterosclerosi, rappresentino gli elementi di gran lunga più frequente come causa di mortalità dei pazienti nefropatici cronici. La depressione, se presente, aumenta il rischio di morbilità e di mortalità in quanto riducendo la compliance farmacologia e dietetica del paziente lo porta più rapidamente a malnutrizione.

Un corretto intervento nutrizionale non può prescindere da una corretta valutazione del paziente e da un controllo degli apporti nutrizionali.

Nel sospetto della comparsa di un quadro di malnutrizione, o alla comparsa dei primi segni, consigliamo di intraprendere i seguenti provvedimenti:

- a) effettuare un'attenta valutazione clinica (porre attenzione anche alla situazione dentale del paziente) [64], metabolica (sottodialisi, acidosi);
- b) identificare, se possibile, le cause di un peggioramento dello stato nutrizionale, in particolare escludere la presenza di patologie acute

in atto (infiammazione) e/o la recrudescenza di patologie esistenti del trattato gastroenterico (es. gastroparesi diabetica);

- c) verificare la dose dialitica, se il paziente è dializzato;
- d) valutare i fabbisogni nutrizionali particolari (supplementi vitaminici, pazienti in terapia steroidea, epatopatia, ecc...);
- e) motivare il paziente e/o i familiari sulla necessità di mantenere, gli apporti nutrizionali consigliati;
- f) qualora, nonostante i "passaggi" sopra descritti, gli apporti nutrizionali del paziente dovessero rimanere inadeguati, effettuare un'attenta valutazione psicologica (il paziente rifiuta i nutrienti per motivi non clinici?).

In alcuni centri di emodialisi si sta sperimentando la presenza di operatori "psico-nutrizionali" (Nefrologo, Dietologo & Psicologo) per aiutare i pazienti ed i loro familiari a superare questa difficoltà e per favorire lo sviluppo di una migliore compliance.

APPENDICE

*** SELF-RATING ANXIETY SCALE (SAS)**

E

ANXIETY STATUS INVENTORY (ASI)

Autore

WWK Zung, 1971.

Descrizione e particolarità di impiego

Sulla scorta dell'esperienza acquisita con il DSI e con la SDS nell'ambito della depressione, Zung sviluppò l'ASI e la SAS per una facile e rapida auto ed eterovalutazione della sintomatologia ansiosa intesa come disturbo psicopatologico (e cioè l'ansia-stato), piuttosto che come tratto di personalità, come sentimento stabile (ansia-tratto). Al pari del DSI e della SDS, che erano stati proposti per valutare il grado di depressione nei pazienti con sintomi depressivi, anche se non diagnosticati come depressivi, anche le due scale per l'ansia, l'ASI e la SAS, sono state proposte per la valutazione dell'ansia anche in pazienti non diagnosticati come ansiosi. Anche in questo caso, la maggior parte dei ricercatori, tuttavia, è critica verso questo tipo di impiego data l'alta correlazione che queste scale hanno con le scale di valutazione della depressione.

Periodo valutato

Per entrambe le scale il periodo di riferimento è quello della settimana precedente l'intervista.

Indicazioni

Le due scale sono indicate per la valutazione di pazienti adulti con sintomatologia ansiosa indipendentemente dalla diagnosi di nevrosi ansiosa (o, con la terminologia attuale, di disturbo d'ansia).

Impiego per valutazioni ripetute

Le scale possono essere utilizzate per la valutazione delle modificazioni della sintomatologia depressiva sotto trattamento ed è perciò previsto che

possono essere impiegate almeno al pre ed al post-trattamento. Ulteriori valutazioni sono a discrezione del ricercatore.

Struttura

Le due scale sono composte ciascuna da 20 item che esplorano la sintomatologia ansiosa.

Nella scala di autovalutazione (SAS) ci sono 5 item che esplorano il benessere e che hanno, pertanto, il punteggio invertito rispetto agli altri item.

Punteggio

Per la SAS un punteggio $<$ a 45 indica l'assenza di ansia, se $>$ a 45 presenza di ansia.

Affidabilità e validità

Gli studi di valutazione della validità e di affidabilità di queste due scale hanno fornito risultati non univoci. Le due scale, pertanto, non dovrebbero essere considerati strumenti di scelta per la valutazione della gravità della depressione e delle sue modifiche sotto trattamento, anche se possono avere un ruolo importante come strumenti di screening o come completamento della valutazione clinica.

Traduzione

L Conti per questo Repertorio.

Codice di identificazione delle RS: ASI # 051, SAS # 054.

BIBLIOGRAFIA

Zung WWK: *A rating instrument for anxiety disorders*. Psychosomatics 12:371, 1971.

Zung WWK: *The measurement of affect: depression and anxiety*. In: Pichot P (Ed.) "Psychological Measurements in Psychopharmacology", Karger, Basel, 1974.

****SCALA DI AUTOVALUTAZIONE PER LA DEPRESSIONE (SAD)**

Autori

GB Cassano, P CAstrogiovanni, 1982.

Descrizione e particolarità di impiego

La Scala di Autovalutazione per la Depressione (SAD) è stata sviluppata presso l'Istituto di Psichiatria dell'Università di Pisa fra la fine degli anni '70 e l'inizio degli anni '80 nell'ambito del Center for Clinical Psychopharmacology Data Documentation (CPDD).

L'intento degli Autori era quello di sviluppare uno strumento che utilizzasse un linguaggio il più possibile vicino a quello generale dei pazienti, in modo da essere ben compreso e da garantire, per quanto possibile, delle risposte più attendibili, in modo da offrire al clinico ed al ricercatore uno strumento affidabile di autovalutazione della sintomatologia depressiva e della componente ansiosa che frequentemente l'accompagna. Gli Autori hanno curato la grafica della scala in modo da rendere il testo ben leggibile anche da parte di persone anziane e da facilitare al massimo la formulazione delle risposte.

Periodo di valutazione

Il periodo di riferimento è rappresentato dai giorni immediatamente precedenti al momento della valutazione.

Indicazioni

La SAD è adatta alla valutazione di pazienti adulti con sintomatologia depressiva di qualsiasi natura. La scala è stata utilizzata sia nella valutazione clinica routinaria dei pazienti, sia nella valutazione degli effetti del trattamento sia, infine, in studi sulla popolazione generale come strumento di screening.

Impiego per valutazioni ripetute

La scala può essere utilizzata per la valutazione della sintomatologia depressiva e delle sue modificazioni ed è perciò previsto che possa essere impiegata per valutare a vari intervalli di tempo lo stesso paziente o almeno al pre ed al post-trattamento.

Struttura

La scala è composta da 31 item.

Punteggio

Per la SAD un punteggio < a 25 indica assenza di depressione, tra 25 e 50 depressione lieve, tra 50 e 70 depressione grave, > a 70 depressione gravissima.

Affidabilità e validità

La scala è stata utilizzata ampiamente dagli Autori che ne hanno rilevato delle buone proprietà psicometriche nelle diverse condizioni di impiego.

Codice di identificazione della RS: # 440

BIBLIOGRAFIA

Cassano GB, Castrogiovanni P: *Scala di Autovalutazione per la depressione (SAD)*.
In: Cassano GB (Ed.) “*La condizione depressiva*”, Masson Italia , Milano, 1982.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferrario, G Barbiano di Belgiojoso, G Frascà, G Grandaliano, A Lupo, E Schiaffino, L Cagnoli: Le glomerulopatie primitive e secondarie. Le nefropatie rare, Wichtig editore, Milano, 2000.
2. Ballerman BJ, Skorecki K, Brenner BM, Reduced Glomerular angiotensin: II receptor density in early untreated diabetes mellitus in the rat. *Am J Physiol*, 1984.
3. Francesco Paolo Schena e Franc. Paolo Selvaggi: Malattia dei reni e delle vie urinarie, Mc Graw-hill, Milano, 2003.
4. Christoph Hasslacher: La nefropatia diabetica, Vol. 1, CIC edizioni internazionali-Roma, 2004.
Christoph Hasslacher: La nefropatia diabetica, Vol. 2, CIC edizioni internazionali-Roma, 2004.
5. Magensen Ce, Christensen Ck, Vittinghus E: The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy, *Diabetes*, 1983.
6. Sequist Er, Goetz Fc, Rich S, Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease; evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N. Engl J. Med*, 1989.
7. Tanaka Y, Atsumi Y, Matsudaka K: Et al Role of glycaemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese, NIDDM patients, *DIABET CARE*, 1998.
8. Deewania Pc: Hypertension and diabetes, new therapeutic options, *Arch Intern Med*, 2000.

9. Schmitz A, Vaeth M, Mogensen CE: Systolic blood pressure relates to the rate of progression of albuminuria in NIDDM, *Diabetologia*, 1994.
10. Toeller M, Buyken A, Heitkamp G. et al and the Eurodiab IDDM: Complications study group. Protein intake and urinary albumin excretion rates in the Eurodiab IDDM. Complications study, *Diabetologia*, 1997.
11. Telmers, Christianjs, Andersen Ar, Nerupj, Deckert T: Smoking habits and prevalence of clinical microangiopathy in insulin-dependent diabetics. *Acta, Med*, 1984.
12. Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerulosclerosis a consequence to altered glomerular permeability to macromolecules. *Kidney, Int*, 1990.
13. Ruilope Lm, Casal Mc, Praga M, et al: Additive antiproteinuric effect of convertive enzyme inhibition and a low-protein intake. *J, Am nephrol* 3: 1307-1311, 1992.
14. Gansevoort Rt, De Zeeuw D, De Jong Pe: Additive antiprotein-uric effect of ACE-inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 10: 497-504, 1995.
15. Johes Sl, Kontessis P, Wiseman M: et al Protein intake and blood glucose as modulators of GFR in hyperfiltering diabetic patients of. *Kidney int*, 1992.
16. Zeller k, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson Hr: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patient with insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1991.

17. Giovannetti S, Maggiore Q: A Low-Nitrogen Diet with protein synthesis in normal and uraemic subjects. *J Lab Clin Med* 62:231-246, 1963.
18. Giordano C: Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uraemic subjects. *J lab clin, Med* 62:231-246, 1963.
19. Klahrs, Levey as, Beck Gj, Et-Al: the affects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in renal Disease study group. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
20. I Kizler Ta, Greene Jh, Wingard Rl, et al: Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 6: 1386-1392, 1995.
21. Rose Bd, Post tw Metabolic acidosis. In: Rose Bd, Post tw eds clinical physiology of acid- base and electrolyte disorders Ny: Mc Graw- Hill , 2001.
22. Tattersallj, Greenwood R, Farrington K, Urea Kinetics and when to commence dialysis. *Am J Nephrol* 15: 283-289, 1995.
23. Statopovsky E, Brown A, Dusso A: Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 37: 54-57, 2001.
24. Anna Laura Fantuzzi e Giorgio Bedogni: Dieta ipoproteica e insufficienza renale cronica. Utet, Milano, 2001.

25. Merjanian R, Budoff M, Adlers et al: Coronary calcification in non-dialyzed with diabetic renal diasses. J Am Soc Nephrol 13: 647, 2002.
26. Fao\ Who\UNO, Energy and protein requirements Genova: Word Health Organization 724: 1-206, 1985.
27. I Kizler TA, Green JH, Wingard Rl. et al: Spontaneous dietary protein intake durin progression of chronic renal faiture. J Am Soc Nephrol 6: 1386-1391, 1995.
28. Cianciaruso B, Borsotti, G, Del vecchio L, et al: linee guida per la terapia conservativadell'insufficienza renale cronica. GI tal Neprol 20: 48-60, 2003.
29. Chauveau P, Vendrey B, E I haggan W, et al: Body composition of patients on a very low –protein diet: a two-year survery with DEXA. J ren nitr 13: 282-287, 2003.
30. Diabets and nutrition study group of the European association for the study of diabetes. Recommandations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. Eur J clin Nutr, 2000.
31. Toeller M, Buyken AE, Heitkamp G et al and the Eurodiab Iddm: Complication study group. Fiber intake, serim cholesterol and cardiovascular disease in European individuals with type 1 diabetes. Diabet Core, 1999.
32. Giuliano Brunori, Alessandra Pola: Lo stato nutrizionale nel paziente in dialisi. Accademia nazionale di medicina, presso arti grafiche litoprint-Genova, 2005.

33. Lowrie EG, Law NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15: 458-482, 1990.

34. Brunori G, Nutrition in Chronic renal disease and renal failure. In: *Handbook of clinical nutrition and aging*. Bales CW and Ritchie CS. [eds]. Humana Press 599-6219, 2003.

35. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386-91.

36. Nishizawa Y, Shoji T, Tanaka S, et al. Plasma leptin levels and its relationship with body composition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 655-61.

37. Wern AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 5992-5.

38. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentration in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2748-52
39. Mitchell WE, Mitch RA, Green B, et al. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the ATP, dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 93: 2127-33. 1994.

40. Reischl D, Channon SM, Scrimgeour CM et al. Correction of acidosis in humans with CFR decreases protein degradation and amino acid oxidation. *Am J Physiol* 265: E230-E235, 1993.

41. Chauveaun P, Chaudefaux B, Coudè M et al. Increased plasma homocysteine concentration in patients with chronic renal failure. *Miner Electrolyte metabol* 18: 196-198, 1992.
42. Kopple J, Monteon Fj, Shaib JK. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients. *Am J Kindney Dis* 1998; 31: 655-61.
43. Tom K, Young Vr, Chapman T, et al. Long term adaptive responses to dietary protein restriction in chronic renal failure. *Am J Phsiol* 1995; 268(EM 31) E668-77.
44. Goodship TH, Mitch WE, Hoerr Ra, et al. Adaptation to low-protein diets in renal failure: leucine turnover and nitrogen bilance. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 66-75.
45. Masud T, Young VR, Chapman T, et al. Adaptive response to very low protein diets: the first comparison of ketoacids to essential amino acids *Kidney Int* 1994; 45: 1182-92.
46. Effect of uremie, acidosis and dialysis treatime Kinetc study, *Kin dney Ind* 38: -108-114, 1990.
47. Reaich D, Channon SM, Scrimgeour Cm, et al. Ammonium chloride-induced acidosis increases protein breakdown and amino acid oxidation in humans. *Am J Physiol* 1992; 263: E735-9.
48. Ballmer Pe. McNurlan MA, Hulter HN, et al. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesisi and induces negative nitrogen balace in humans. *J Clin Invest* 1995;95 : 39 -45.

49. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanism of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *New Engl J Med* 1996; 1897-905.
50. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 35: S117-S131, 2000.
51. Plata-Salaman CR. Cytokines and anorexia: a brief overview, *Semin Oncol* 25: 64-72, 1998.
52. Yeh SS, Schster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 183-197, 1999.
53. Moshyedi AK, Joseph MD, Abdalle EK, et al. Increased leptin expression in mice with bacterial peritonitis is partially regulated by tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun* 66: 1800-1802, 1998.
54. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence between Malnutrition, inflammation and atherosclerosis 38: 125-210, 2000.
55. Barany P, Pettersson E, Ahlberg M, et al. Nutritional assessment in anemic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 35: 270-279, 1991.
56. K/DOQI Clinical Practice Guidelines: Anemia of chronic Kidney disease. Kidney Dialysis Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 37 (suppl.1) S182-S238, 2001.
57. Sanders H, Narvarte J, Bittle P, et al. Hospitalized dialysis patients have lower nutrient intakes on renal diet than on regular diet. *J Am Diet Assoc* 91: 1278-1280, 1991.

- 58.** Harris J, Benedict F.A biometric study of basal metabolism in men Washington DC, Corneige Institute Publication 279, 1919.
- 59.** Fombonne E. Increased rates of depression: update of epidemiological findings and analytical problems. *Acta Psychiatr Scand* 90: 145-156, 1994.
- 60.** Fombonne E. Increased rates of depression update of epidemiological findings and analytical problems. *Acta Psychiatr Scand* 90: 145-156, 1994.
- 61.** Stengel B, Billon S, Von Dijk PC, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1824-1833, 2003.
- 62.** World Health Organization. *Physical Status: the use and interpretation of anthropometry*. Genova, 1995.
- 63.** Koplak De-Nour A, Psychotherapy with patients on chronic Hemodialysis, *Brit. J. Psych*, 116,207-15,1970.
- 64.** Apollonio I, Carabellese C, Frattola A, et al. Influence of dental status on dietary intake and survival in community-dwelling elderly subjects. *Age and Aging* 26: 445-455, 1997.

SITI CONSULTATI :

- 1ws.** [http://www. Progettodiabete.org/expert/e 1 73.html](http://www.Progettodiabete.org/expert/e1_73.html).
“Quando il sentirsi giù va oltre la tristezza episodica”.
- 2wb.** [http://www. Progettodiabete.org/expert/e 1 1 150.html](http://www.Progettodiabete.org/expert/e1_1_150.html).
“Il collegamento tra diabete e depressione”.
- 3wb.** [www.Diabetologia. It/news 26 08 05/depressione.html](http://www.Diabetologia.It/news_26_08_05/depressione.html).
“Sindrome depressiva e diabete”.
- 4ws.** [http://www. Progettodiabete.org/expert/e 1 122.html](http://www.Progettodiabete.org/expert/e1_122.html).
“Depressione e diabete”.
- 5ws.** [www.curosalus. Com/09999724489 47.html](http://www.curosalus.Com/09999724489_47.html).
“News, Sempre più casi di diabete, la prevenzione non è solo farmacologica”.

Ringraziamenti:

Un ringraziamento va al Prof. P. M. Fatuzzo per la professionalità, esperienza ed estrema disponibilità.

Un ringraziamento va al Prof. C. Castellino per averci fornito il lavoro dal titolo "La regolazione del metabolismo proteico nella insufficienza renale" pubblicato sul Giornale Italiano di Nefrologia/ Anno 22 n.6.

Un ringraziamento va alla Prof.essa. Calandra per averci assistito nella valutazione dei test psicologici.