

*“Collegio dei Nefrologi Responsabili di
Unità Operative delle Strutture Pubbliche
del Servizio Sanitario Nazionale e dei
Policlinici Universitari della Regione Lazio”.*
Viale dell'Università, 11
00185 ROMA
Tel. 06-4465270
Cell. 3358254750

Prof. Elio Guzzanti
Commissario *ad Acta*
per la Sanità Regionale del Lazio

Sen. Esterino Montino
Vice Presidente della
Giunta Regionale del Lazio

p.c.

Dr.L. Canali
Presidente Commissione
Sanità Regione Lazio

Dr. G. Guasticchi
Agenzia di Sanità Pubblica

Dr .Giampaolo Grippa
Presidente della Commissione di Vigilanza
per le attività nefrodialitiche
Regione Lazio

Spett. Associazione Malati di Reni

Spett. ANED

Oggetto: Decreto del Commissario ad Acta n.76/2009 sulla sospensione della erogazione dei prodotti alimentari aproteici ai pazienti con Insufficienza renale cronica a carico del SSN.

In merito al Decreto n. 76 del 23 11 2009 in base al quale “A partire dal 01 dicembre 2009, è sospesa l'erogazione gratuita a carico del Servizio Sanitario Nazionale dei prodotti alimentari aproteici per i pazienti con Insufficienza Renale Cronica –IRC, come stabilito dall'articolo 65 della L.R. 6 febbraio 2003 n.2.” il Collegio dei Primari Nefrologi della Regione Lazio esprime tutta la sua perplessità e preoccupazione. La dieta ipoproteica, infatti, è uno strumento irrinunciabile nella terapia

conservativa della malattia renale cronica in quanto non solo si affianca agli altri trattamenti nel rallentare la progressione della malattia renale stessa, ma costituisce il cardine per il controllo dei sintomi uremici e delle complicanze metaboliche proprie di questa malattia. Ciò consente di procrastinare l'ingresso del paziente in dialisi, di prevenire comparsa di malnutrizione e di ridurre l'incidenza di ospedalizzazioni e ulteriori comorbidità (vedi relazione scientifica allegata). Il mancato utilizzo della dieta ipoproteica e il conseguente inevitabile maggiore ingresso dei pazienti in dialisi si tradurrà in un aumento della spesa regionale e non certo in un risparmio.

Per quanto sopra esposto si ritiene opportuno che il decreto di cui sopra possa essere revocato. Si resta a disposizione per fornire un eventuale supporto tecnico a rivalutare le precise indicazioni e le modalità di prescrizione degli alimenti ipoproteici. A tale scopo si richiede un incontro urgente con le Signorie Vostre.

Il Coordinatore del Collegio
Dr. Pier Giorgio Simeoni

ALLEGATO I

Il razionale della dieta ipoproteica nella terapia conservativa dell'insufficienza renale cronica

La restrizione dell'introito proteico nasce agli albori della nefrologia come trattamento sintomatico dell'uremia, per cercare di posporre il più possibile il trattamento dialitico sostitutivo o la morte del paziente. Quando nel corso della malattia renale il filtrato glomerulare (GFR) si riduce al di sotto di 30 mL/min (insufficienza renale cronica (IRC) stadio 4 e 5) è arrivato il momento di introdurre diete bilanciate e francamente ipoproteiche (0.6 g/kg/die o 0.3g/kg/die) che richiedono alimenti aproteici ed eventuali supplementazioni.

I vantaggi della dieta ipoproteica con alimenti aproteici sono molteplici:

1) In numerose pubblicazioni scientifiche è stata dimostrata che la dieta ipoproteica rallenta la progressione dell'insufficienza renale cronica sia in pazienti non diabetici che diabetici (1-6).

2) Diversi studi hanno mostrato un significativo beneficio della dieta ipoproteica nel rischio di raggiungere l'uremia terminale tale da consentire di ritardare l'inizio della dialisi (1-4, 7-10).

Le ragioni storiche per cui si è iniziato ad utilizzare la dieta ipoproteica nell'IRC è dovuto soprattutto al controllo dei sintomi secondari all'accumulo dei prodotti del catabolismo proteico e delle complicanze (controllo metabolico, pressione arteriosa, espansione di volume, potassiemia, ecc.) presenti nelle fasi avanzate dell'uremia (11).

Peraltro, è proprio la presenza delle complicanze piuttosto che il valore di GFR all'inizio della dialisi che sembra condizionare la morbilità e mortalità di questi pazienti (12, 13).

Inoltre è stato dimostrato, come in pazienti ben motivati, trattati con una dieta fortemente ipoproteica, sia stato raggiunto, oltre al ritardo dell'inizio di dialisi, una minore incidenza di ospedalizzazioni e riduzione della mortalità (1, 8).

3) Una riduzione effettiva dell'introito di proteine anche di soli 0.2 g/kg/peso/die, indipendentemente dagli effetti sulla progressione, è in grado di determinare evidenti miglioramenti metabolici (uremia, acidosi, iperfosforemia) (14) con riduzione significativa del consumo di farmaci (15).

In un altro studio, in cui si valutavano due diete a basso contenuto di proteine (0.60 vs 0.35 g/kg/die), con la dieta più spinta, nonostante il minor numero di pazienti aderenti alla prescrizione, si ottenevano migliori effetti metabolici (profilo lipidico, proteinuria, bilancio calcio-fosforo e ipertensione), grazie ad un introito effettivo raggiunto più basso (16).

4) In pazienti con proteinuria in range nefrosico, la dieta ipoproteica ha mostrato un effetto antiproteinurico (17).

5) Nei pazienti con IRC, la mortalità, che prevalentemente è dovuta a cause cardiovascolari, aumenta in maniera esponenziale fino a sei volte con il ridursi del GFR rispetto ai soggetti con funzione renale normale, raggiungendo livelli drammatici in dialisi. L'elevato rischio cardiovascolare è attribuito ad un peso maggiore, rispetto alla popolazione generale, dei principali fattori di rischio tradizionali nonché alla presenza di fattori specifici dell'insufficienza renale cronica (18-20).

È stato dimostrato che la dieta fortemente ipoproteica nell'IRC avanzata migliora il controllo di molti fattori di rischio cardio-renali associati all'uremia:

- marcata riduzione della proteinuria (marcatore importante per malattia renale e cardiovascolare). La dieta ipoproteica ha un effetto antiproteinurico per se di entità comparabile a quello ottenuto con l'inibizione del Sistema-Renina-Angiotensina(SRA) e quando viene associata ad inibitori SRA ha un effetto antiproteinurico additivo (21-23).

- riduzione dell'apporto di sodio con la dieta. Questo determina a sua volta una riduzione significativa dei valori pressori (16).

- più adeguata correzione dell'anemia dovuta alla migliore risposta all'eritropoietina secondaria al controllo dell'iperparatiroidismo con riduzione delle dosi di EPO prescritte (23).

- miglioramento del profilo lipidico, riducendo i livelli di colesterolo e trigliceridi, ma anche di lipoproteine AI e riducendo il rapporto Apo- AI:Apo-B (16, 24).

- miglioramento del controllo del metabolismo calcio-fosforo e dell'iperparatiroidismo secondario (25).

- miglioramento del profilo microinfiammatorio dell'IRC di grado moderato, riducendo i livelli sierici di leptina e TNF- α in pazienti non diabetici, e riducendo i livelli di IL-6 e la produzione di fibrinogeno, con conseguente riduzione dei livelli di proteolisi e miglioramento della sintesi dell'albumina, in soggetti diabetici (26, 27). Inoltre è stata evidenziata una significativa riduzione degli Advanced Glycation End Products (AGE) (23). Al contrario, in caso di una dieta normo-iperproteica, aumenta la produzione dei prodotti avanzati della glicosilazione che contribuiscono al processo infiammatorio nella malattia renale cronica e nelle malattie cardiovascolari (28).

Nel corso della malattia, i pazienti, a cui non si prescrive alcuna dieta, tendono a ridurre spontaneamente l'introito di proteine, soprattutto a scapito delle proteine nobili, scendendo al di sotto del livello di sicurezza nelle fasi più avanzate di malattia (29).

Un'altra caratteristica nutrizionale dell'IRC è che molto spesso l'introito di calorie è ridotto (sia nei trial che nella pratica clinica) con conseguente comparsa di malnutrizione anche in presenza di elevato introito di proteine, cioè maggiore di 0.6 g/kg/die (30, 31).

L'uso di prodotti aproteici permette di mantenere un contenuto controllato di proteine animali nella dieta mantenendo un adeguato apporto calorico-energetico, evitando così il quadro della malnutrizione.

Al contrario, un introito proteico libero nelle fasi avanzate dell'IRC causa uremia, nausea e anoressia e pertanto ulteriore riduzione dell'introito energetico (11).

E' frequente, quindi, che i pazienti giungano all'inizio del trattamento dialitico in condizioni nutrizionali gravemente scadute, fattore prognostico negativo in termini di morbilità e mortalità (29, 32).

Seguire con aderenza una dieta ipoproteica è certamente oneroso per la difficoltà a rinunciare ad alcuni alimenti abituali, per la resistenza ad "adattarsi" agli alimenti aproteici (che tuttavia sono oggi di migliore qualità e rappresentano una enorme risorsa che in altri paesi non è presente), e anche per la difficoltà di conciliare questo nuovo regime alimentare con le proprie abitudini lavorative e sociali.

L'eventuale necessità di acquistare i prodotti aproteici, tra l'altro con costi più elevati rispetto agli alimenti normoproteici, potrebbe ridurre la compliance dei pazienti.

In conclusione, le ragioni storiche dell'utilizzo della dieta ipoproteica nell'IRC ritornano oggi con vigore scientifico conferendo alla dieta ipoproteica, capace di indubbi vantaggi indipendenti dall'effetto sulla progressione, un'importanza centrale nel trattamento dell'IRC.

Se esaminiamo la morte renale, è dimostrato che la totalità dei pazienti con necessità di seguire una dieta ipoproteica con i prodotti aproteici (IRC stadio 4 e 5), possa considerare molto vantaggioso un rinvio della dialisi anche di sole 8-12 mesi, senza ignorare le condizioni cliniche in cui si inizia la dialisi riducendo drasticamente i costi derivati dalla morbilità e dalle ospedalizzazioni.

Ritardare comunque l'inizio del trattamento dialitico consente un risparmio economico complessivo sia per il sistema sanitario che per il paziente (33, 34).

Il problema dei costi della terapia sostitutiva non può essere sottovalutato. In Italia è stato stimato che la spesa annua (comprensiva di trattamento dialitico, farmaci e ospedalizzazioni) per singolo paziente è di circa 51.000 euro per la dialisi extracorporea e di 28.000 euro per la dialisi peritoneale. Ciò significa che nel 2004, per i pazienti in dialisi (che costituiscono lo 0.08% della popolazione) il costo totale è stato di oltre 2 miliardi di euro (pari al 2.3% del fondo Sanitario Nazionale per lo stesso anno).

Pertanto, in ragione dell'epidemiologia e dell'elevato rischio cardiovascolare dell'IRC e, inoltre, dei costi della fase dialitica, è oggi diventato imperativo implementare un approccio terapeutico all'IRC in fase non-dialitica che sia precoce, efficace e globale. Per quanto riguarda l'ultimo punto, è importante notare che i

fattori modificabili di rischio cardiovascolare, tradizionali e non tradizionali (in primis ipertensione, proteinuria, anemia e dislipidemia), possono rendere anche conto della progressione verso la fase dialitica delle malattie renali. È inoltre importante che l'intervento sia al tempo stesso a costi limitati per realizzare un risparmio che consenta l'accesso al trattamento sostitutivo di un maggior numero possibile di pazienti. La dieta ipoproteica con i suoi costi limitati e gli effetti favorevoli sul metabolismo, ed in particolare, sui fattori di rischio cardiovascolare, può rappresentare la base della nuova terapia globale, mirata alla prevenzione della progressione del danno sia renale che cardiovascolare, obiettivo primario della nefrologia del III millennio (14, 18, 35).

Letteratura:

1. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 652-63.
2. No authors listed. Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2616-26.
3. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627-32.
4. Kasiske BL, Lakatua JDA, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 954-61.
5. Levey AS, Greene T, Sarnak MJ, et al. Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 879-88.
6. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet* 1991; 337: 1299-304.)
7. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD001892.
8. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 110-6.
9. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 1986-92.
10. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62: 220-8.
11. Giovannetti S, Maggiore Q. A low nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uraemia. *Lancet* 1964; 1: 1000-3.
12. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001; 358: 1046-50.
13. Lamping DL, Constantinovici N, Roderick P, et al. Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet* 2000; 356:1543-50. (19, 20).
14. Mitch WE, Remuzzi G. Diet for patients with chronic kidney disease, still worth prescribing. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 234-7.
15. Cianciaruso B, Pota A, Pisani A, et al. Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5-- a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 636-44. Epub 2007 Nov 2.
16. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, Catapano F, Cristofano C, Scalfi L, Conte G; ERIKA Study-group. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 245-51. Epub 2006 Oct 11.
17. Walser M, Hill S, Tomalis EA. Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 354-64.
18. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365: 331-40.
19. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and

Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.

20. Go SA, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.

21. Gansevoort RT, de Zeeuw D, deJong PE. Additive antiproteinuriceffect of ACE inhibition and a lowprotein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 497-504. 27.

22. Chauveau P, Combe C, Rigalleau V, Vendrely B, Aparicio M. Restricted protein diet is associated with decrease in proteinuria: consequences on the progression of renal failure. *J Ren Nutr* 2007; 17: 250-7.

23. Di Iorio BR, Cucciniello E, Martino R, Frallicciardi A, Tortoriello R, Struzziero G. Acuto e persistente effetto antiproteinurico della dieta ipoproteica artificiale nella malattia renale cronica. *GIN* 2009; 26: 608-615

24. Bernard S, Fouque D, Laville M, Zech P. Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 143-6.

25. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivet H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 481-6.

26. Rydzewski A. Low protein diet causes a decrease in serum concentrations of leptin and tumour necrosis factor-alpha in patients with conservatively treated chronic renal failure. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 319-24.

27. Giordano M, Lucidi P, Ciarambino T, et al. Effects of dietary protein restriction on albumin and fibrinogen synthesis in macroalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008; 51: 21-8. Epub 2007 Nov 17.

28. Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation and products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1293-9.

29. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386-91.

30. Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 52: 778-91.

31. Cianciaruso B, Capuano A, D'Amaro E, et al. Dietary compliance to a low protein and phosphate diet in patients with chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 1989; 27: S173-6.

32. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, et al. Malnutrition in hemodialysis patients: what therapy? *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 371-86.

33. Di Iorio B, Bellizzi V, Minutolo R, De Nicola L, Iodice C, Conte G. Supplemented very low-protein diet in advanced CRF: is it money saving? *Kidney Int* 2004; 65: 742.

34. Bellizzi V, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Conte G, Di Iorio B. Long-Term Effectiveness of Very Low Protein Diet in CKD: a Pilot Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: A1045.

35. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 288-96.