

L'ipertensione arteriosa nell'uremico in emodialisi: importanza dell'intake di sale

S. Tuccillo, L. De Nicola, R. Minutolo, R. Scigliano, P. Trucillo, D. Avino, G. Venditti, A. De Luca, G. Tirino, S. Mascia, S. Laurino, G. Conte

Cattedra di Nefrologia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

Hypertension in patients on hemodialysis: The role of salt intake

In the 1960s, about 10% of hemodialysis (HD) patients had hypertension; the current percentage of hypertensive patients has risen to 70-75%. The scarce implementation of low-salt diets and the increment of dialysate sodium concentration aimed at ameliorating treatment tolerability are the main causes of the currently poor hypertension control. Considerable sodium intake activates a vicious circle: an increase in serum osmolarity, greater thirst and greater water intake, high inter-dialytic weight gains, need for large ultrafiltration rates, more frequent episodes of intra-dialytic hypotension, failure to achieve dry weight, progressive extra-cellular volume (ECV) expansion, and finally, blood pressure (BP) increase. Therefore, many studies have pointed out the importance of a low-salt diet in HD; it has been proven that the normalization of BP and ECV overload with a low-salt diet is associated with left ventricular hypertrophy regression and diastolic dysfunction improvement. Preparing meals with fresh foods, using spices, avoiding salt when cooking, and drastically limiting salty foods reduce dietary sodium down to about 6 g/day. Sodium intake during inter-dialytic periods can easily be assessed by measuring the changes in serum sodium concentration and in body weight. (G Ital Nefrol 2005; 22: 456-65)

KEY WORDS: Hypertension, Hemodialysis, Cardiovascular risk, Low-sodium diet

PAROLE CHIAVE: Ipertensione, Emodialisi, Rischio cardiovascolare, Dieta iposodica

Commento Editoriale

La dieta iposodica è un vero e proprio presidio terapeutico applicabile non soltanto all'ipertensione arteriosa essenziale ma anche all'ipertensione degli uremici in dialisi. Questa rassegna rivisita il ruolo del sale nell'ipertensione dell'uremico in emodialisi

Introduzione

La prevenzione delle patologie cardiovascolari ha assunto, negli ultimi anni, un ruolo fondamentale nella gestione clinica dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC); l'incidenza degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali è, infatti, nettamente superiore a quella riscontrata nella popolazione generale sin dalle fasi iniziali dell'insufficienza renale (1); la mortalità incide, tuttavia, in modo variabile nelle diverse fasce di età; rispetto ai coetanei non affetti da IRC, i pazienti uremici hanno, infatti, un rischio

di morte circa 500 volte maggiore per età tra i 25 e i 35 anni e circa 5 volte maggiore per i soggetti di età avanzata (2).

Il principale predittore indipendente di morbilità e mortalità per patologie cardiovascolari nella popolazione generale è l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), con un rischio relativo pari a circa 1.5 per ogni incremento di 50 g/m² della massa ventricolare (3); nella popolazione uremica, l'IVS esordisce spesso già negli stadi iniziali della malattia (4), e raggiunge una prevalenza > 70% tra coloro che iniziano il trattamento dialitico (5). I fattori di rischio indipendenti e modificabili per l'IVS sono stati individuati negli elevati livelli di pressione arteriosa (PA), con la maggiore predittività a carico dei valori sistolici, e nell'anemia, che, tuttavia, gioca un ruolo verosimilmente minore (6).

L'ipertensione arteriosa è riscontrabile in quasi la totalità dei pazienti con IRC. In tale patologia, la pressione arteriosa è caratterizzata da una spiccata *sodio-sensibilità*, più evidente che in altre condizioni cliniche, quali ipertensione essenziale, diabete, età avanzata. In pazienti con IRC di grado avanzato, infatti, piccoli incrementi dell'apporto

sodico (da 20 a 120 mEq/die) si associano invariabilmente a rilevanti aumenti della pressione arteriosa media (da 117 mmHg a 129 mmHg), laddove assunzioni di sale in quantità fino ad 50 volte maggiore (da 20 a circa 1100 mEq/die) non comportano rialzi pressori significativi nei soggetti con normofunzione renale (7); analogamente, una marcata restrizione sodica induce una progressiva riduzione della PA in soggetti affetti da IRC di grado moderato, ma non nei soggetti sani (8) (Fig. 1).

L'eziologia dell'ipertensione arteriosa nell'IRC riconosce quale principale fattore patogenetico la cronica espansione del volume extracellulare (VEC) (9). Il meccanismo patogenetico può essere così sintetizzato: il paziente affetto da IRC, ignorando di essere ammalato (la malattia è il più delle volte asintomatica), non modifica il suo abituale regime alimentare e ciò comporta, a causa della riduzione della filtrazione glomerulare (FG), un temporaneo bilancio esterno positivo del sodio, con accumulo nel compartimento extracellulare di una parte del sale introdotto con la dieta. L'incremento transitorio dell'osmolarità sierica (il sodio ne rappresenta, infatti, il principale determinante) stimola la sete, con conseguente introduzione di acqua e ritenzione di liquidi nel VEC, cui segue un rapido ripristino dei valori fisiologici dell'osmolarità e dell'omeostasi del sodio per aumento della sua frazione di escrezione renale (FE_{Na}). Tale adattamento tuttavia, si realizza al prezzo di un incremento stabile del VEC e dei valori di PA. Nei pazienti uremici, l'entità dell'espansione del VEC varia a seconda del grado di riduzione della FG, e corrisponde approssimativamente al 5-10% del peso corporeo, anche in assenza di edemi periferici apparenti (9, 10).

Per quanto riguarda la popolazione dialitica, la percentuale di pazienti ipertesi, definiti tali quando $PA \geq 140/90$ mmHg prima dell'inizio della seduta dialitica, oppure quando essi necessitano di farmaci anti-ipertensivi, è attualmente, in media, pari a circa il 70-75% (11); pariemente elevata è la prevalenza di IVS e di patologie cardiovascolari (cardiopatía ischemica, vasculopatia periferica, malattie cerebrovascolari, etc) (12). L'ipertensione arteriosa dei pazienti dializzati condivide le stesse cause e meccanismi patogenetici simili a quelli descritti a proposito dell'IRC in fase conservativa (Tab. I).

Appare quindi evidente che l'ipertensione arteriosa rappresenta un importante fattore di rischio per patologia cardiovascolare nei pazienti uremici; la normalizzazione dei valori pressori è infatti associata al miglioramento della sopravvivenza dei pazienti emodializzati (13). Ne consegue che la prevenzione degli eventi cardiovascolari nella popolazione uremica non può prescindere da un controllo intensivo della PA; a tutt'oggi, tuttavia, solo una modesta percentuale di pazienti in terapia dialitica periodica raggiunge i *target* pressori raccomandati dalle Linee Guida, a fronte di un uso considerevole di farmaci anti-ipertensivi (14). Maggiori sforzi vanno pertanto destinati a contenere l'espansione del VEC.

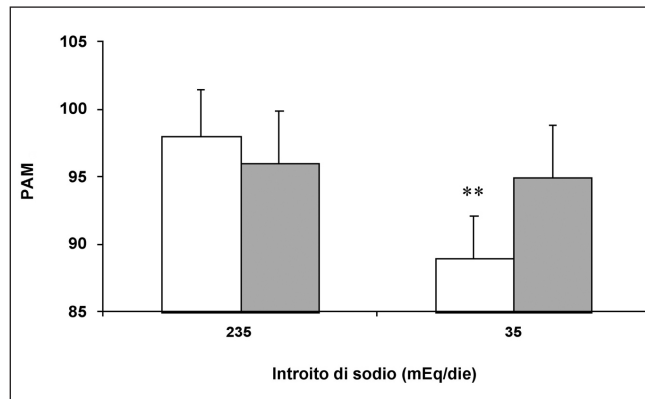


Fig. 1 - Variazioni della Pressione Arteriosa Media (PAM) in rapporto alla marcata restrizione sodica in pazienti con IRC moderata (colonne bianche) e controlli sani (colonne grigie).

TABELLA I - PRINCIPALI FATTORI PATOGENETICI DELLA IPERTENSIONE ARTERIOSA IN EMODIALISI

Espansione del VEC
Libera assunzione di sodio con la dieta
Concentrazione di sodio nel dialisato > 140 mEq/L
Inadeguata valutazione o monitoraggio del "peso secco"
Uso inappropriato dei farmaci antiipertensivi
Durata ridotta o non adeguata del trattamento dialitico
Rapida e/o eccessiva correzione dell'anemia

Test di verifica

1) Il rischio di morbilità/mortalità per eventi cardiovascolari nell'IRC:

- Non differisce rispetto alla popolazione generale
- È elevato già nelle fasi iniziali della malattia
- È elevato soltanto nelle fasi avanzate della malattia
- Incide in modo costante nelle diverse fasce di età
- Tutte le risposte sono false.

2) I fattori di rischio indipendenti e modificabili per l'IVS sono:

- Ipertensione arteriosa ed ipercolesterolemia
- Anemia e diabete mellito
- Ipertensione arteriosa e diabete mellito
- Ipertensione arteriosa e anemia
- Diabete mellito ed ipercolesterolemia.

3) La percentuale dei pazienti emodializzati affetti da ipertensione arteriosa è attualmente pari a circa:

- Il 30%
- Il 40-45%

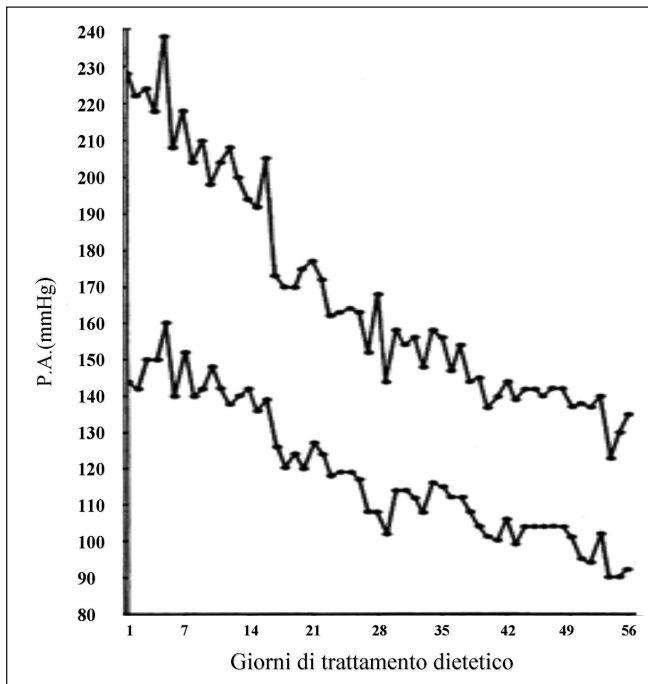


Fig. 2 - Controllo pressorio mediante dieta fortemente iposodica in un paziente uremico affetto da grave ipertensione.

- c. Il 50-55%
- d. Il 60-65%
- e. Il 70-75 %.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Controllo pressorio in emodialisi: una retrospettiva storica

Kempner è stato il primo, nel 1944, a mostrare che una drastica riduzione dell'introito sodico può consentire il controllo dell'ipertensione arteriosa in pazienti affetti da IRC avanzata (15). Imponendo ad un giovane paziente una dieta composta esclusivamente da riso e frutta, con un apporto giornaliero di 250-300 mg di NaCl, Kempner ottenne dopo 8 settimane la riduzione progressiva della PA dall'iniziale valore di 230/145 mmHg a 135/90 mmHg, con eclatante miglioramento della sintomatologia clinica (Fig. 2).

L'adozione della terapia dialitica per il trattamento dell'IRC allo stadio terminale risale al 1960. Scribner descrisse nel 1961 il successo terapeutico ottenuto sottoponendo Clyde Shields, il primo paziente ad essere dializzato cronicamente, ad ultrafiltrazioni intensive associate ad un regime dietetico severamente iposodico. Shields era affetto da grave ipertensione e, mediante l'approccio descritto, fu

possibile ottenere la completa e duratura normalizzazione dei valori pressori, in assenza di terapia farmacologica (16). Diversi Autori, negli anni immediatamente successivi, riferirono analoghi successi, ottenendo la normalizzazione del VEC mediante dieta iposodica (5 g/die di NaCl) e trattamenti dialitici lunghi (8 ore per 2-3 volte a settimana), caratterizzati da ultrafiltrazione adeguata e lenta, e concentrazione di sodio nel dialisato ($[Na]_D$) pari a 130 mmol/L (17). Il risultato di tale atteggiamento terapeutico fu che negli anni '60 solo il 10% dei pazienti in dialisi risultava iperteso (18).

A partire dalla seconda metà degli anni '70, la durata del trattamento dialitico fu progressivamente ridotta a 3-4 ore per tre volte a settimana; solo pochi centri nel mondo decisero di non rinunciare alla *dialisi lunga*, tra questi il noto gruppo francese di Tassin. Necessità organizzative, riduzione dei costi, evoluzione tecnologica delle apparecchiature e disponibilità di dializzatori ad alta efficienza sono solo alcune delle principali motivazioni che spinsero alla riduzione del tempo di dialisi.

La rapida diffusione della *dialisi breve*, tuttavia, determinò un progressivo peggioramento del controllo pressorio (19). La riduzione del tempo comportava, oltre all'adozione di flussi ematici e del dialisato maggiori per garantire un'adeguata adeguatezza depurativa, anche l'incremento delle velocità di ultrafiltrazione; sottrazioni orarie di una maggior quantità di liquidi durante la dialisi si associavano frequentemente ad episodi ipotensivi intra- e postdialitici, crampi muscolari ed altri sintomi di instabilità cardiovascolare. Si ritenne, a tal punto, di poter migliorare la *compliance* dei pazienti elevando la $[Na]_D$ dagli iniziali 130-135 mmol/L fino a valori > 140 mmol/L; nel frattempo, la dieta iposodica fu progressivamente abbandonata (20). Le ipotesi per giustificare questa scelta sono diverse: maggiore stabilità emodinamica intra-dialitica e indifferenza dei medici nei confronti di questa opzione terapeutica, ritenuta obsoleta perché col tempo si erano resi disponibili farmaci anti-ipertensivi più efficaci e con meno effetti collaterali.

Ipertensione in emodialisi: ruolo patogenetico del sodio

L'associazione tra aumento di $[Na]_D$ e libera assunzione di sodio con la dieta, ha consentito di ridurre sensibilmente la morbilità intradialitica riscontrata adottando la dialisi breve, comportando tuttavia nel tempo una progressiva difficoltà a contenere entro valori adeguati l'incremento ponderale interdialitico, l'entità dell'espansione del VEC e la PA (19).

Da un punto di vista fisiopatologico (Fig. 3), l'elevazione della concentrazione plasmatica di sodio ($[Na]_S$), diretta conseguenza della maggiore assunzione dietetica e dialitica del sale, provoca un aumento dell'osmolarità plasmatica che, a sua volta, causa l'attivazione dei meccanismi fisiolo-

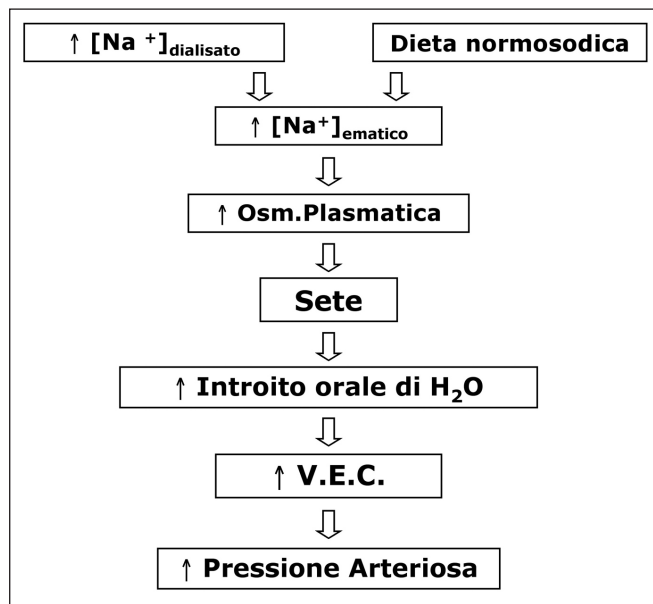


Fig. 3 - Patogenesi dell'ipertensione arteriosa in emodialisi.

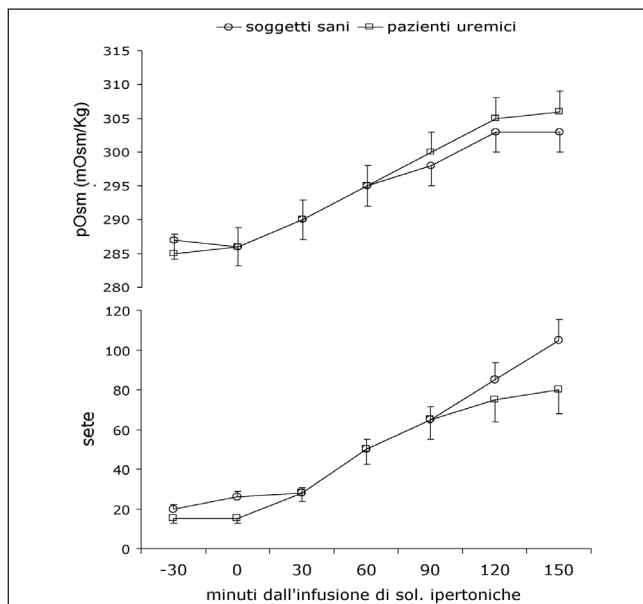


Fig. 4 - Variazioni del senso della sete indotte in 7 soggetti sani e 8 pazienti uremici infondendo soluzioni saline ipertoniche di NaCl, e relazione coi valori dell'osmolarità sierica (pOsm).

TABELLA II - RAPPORTO TRA ASSUNZIONE DI SODIO CON LA DIETA ED INCREMENTO PONDERALE INTERDIALITICO NEL PAZIENTE DIALIZZATO

	Introito giornaliero			Incremento ponderale	
	NaCl (grammi)	Na (mEq)	H ₂ O (mL)	48 ore (kg)	72 ore (kg)
Dieta normosodica	15	255	1820	3.6	5.5
Dieta iposodica	6	102	720	1.4	2.1
Differenza				2.2	3.4

gici (stimolo della sete e secrezione di ADH) deputati alla regolazione dell'omeostasi idrosalina. Argent et al. hanno dimostrato, mediante infusioni saline ipertoniche di NaCl, che i pazienti in trattamento dialitico esibiscono analoghe risposte per quanto concerne l'entità dello stimolo della sete e la secrezione dell'ADH rispetto ai soggetti sani (Fig. 4); questi Autori hanno provato che la funzione degli osmorecettori ipotalamici che regolano la sete ed il rilascio dell'ADH non subisce alterazioni nell'IRC in fase dialitica rispetto alla norma (21). Pertanto, se un paziente assume, durante il periodo interdialitico, sodio in quantità maggiore rispetto alle perdite (modeste nella maggior parte dei casi), il sodio in eccesso si accumulerà nel compartimento extracellulare; a questo punto il paziente, spinto dalla sete, assumerà la quantità d'acqua necessaria al ripristino dei valori fisiologici dell'osmolarità plasmatica, in media 120 mL per ogni grammo di sodio ingerito con la dieta (Tab. II). Ne

risulterà, quindi, un'espansione del VEC proporzionale all'entità di sodio ed acqua ingeriti.

Un'elevata $[Na]_D$ concorre parimenti a favorire l'espansione del VEC: essa impone, infatti, un consensuale aumento della $[Na]_S$ durante la seduta dialitica, che stimola lo *shift* di acqua dal compartimento intra- a quello extracellulare secondo gradiente osmotico, con relativa disidratazione delle cellule (22). Inoltre, passando nello spazio extracellulare, l'acqua trascina con sé, per *solvent drag*, il potassio contenuto nelle cellule, contribuendo, in tal modo, ad incrementare significativamente il *rebound* post-dialitico della potassiemia ed il rischio di insorgenza di gravi iperpotassiemie in post-dialisi (23).

Cospicui apporti di sodio comportano, inevitabilmente, marcati incrementi ponderali interdialitici; è stata dimostrata, a tal proposito, una correlazione significativa tra entità di tale incremento e variazioni della PA (24). È opportuno

TABELLA III - VARIAZIONI DELLA PRESSIONE ARTERIOSA (PA) E DELL'INCREMENTO PONDERALE INTERDIALITICO (IPI) INDOTTE DALLA RIDUZIONE DELL'INTROITO DI SODIO CON LA DIETA, E/O DELLA $[Na]_D$, IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A DIALISI DI 4 ORE

Autori (Citazione bibliografica)	Krautzig (20)	Maduell (30)	Ozkahya (31)	Ang (32)	Rigby (33)
Numero pazienti	8	15	67	5	28
Durata <i>follow-up</i>	18 settimane	2 settimane	4 anni	1 settimana	2 giorni
Intake sodico	↓	↓	↓	↓	↓
$[Na]_D$	↓	↔	↔	↓	n.r.
PA	↓	↓	↓	↓	n.r.
IPI	↓	↓	↓	n.r.	↓

↓ = ridotto/a ↔ = invariata

n.r. = non riportato

ricordare, innanzi tutto, che il volume plasmatico soltanto, e non il VEC *in toto* (di cui il volume plasmatico rappresenta una piccola frazione), partecipa direttamente al determinismo dei valori pressori ematici. Modeste espansioni del VEC, quindi, non sono probabilmente sufficienti ad indurre ipertensione probabilmente perché comportano incrementi trascurabili del volume ematico circolante. Un accumulo di liquidi in quantità superiore al 6% del peso corporeo, invece, può indurre un'inappropriata attivazione del sistema nervoso simpatico (25); altri Autori hanno segnalato una cronica iperattività di questo sistema nei pazienti emodializzati (11). L'aumento delle resistenze periferiche, secondario alla stimolazione adrenergica, verosimilmente rappresenta l'adattamento fisiopatologico dell'organismo all'incremento dell'*output* cardiaco, secondario all'espansione del volume plasmatico. Inoltre, l'espansione stabile del VEC può favorire di per se l'aumento delle resistenze periferiche; il sovraccarico di sodio favorisce, infatti, un'elevazione della concentrazione intracellulare dello ione e, quindi, del calcio, inducendo l'incremento del tono delle arteriole (11).

Eccessivi incrementi ponderali interdialitici, del resto, possono agevolare l'instaurarsi dell'ipertensione arteriosa ostacolando il raggiungimento del cosiddetto "peso secco" (il peso corporeo, cioè, che bisogna raggiungere per ottenere la normalizzazione del VEC e valori pressori stabilmente nella norma in assenza di terapia farmacologica). Nelle fasi iniziali della seduta dialitica, l'ultrafiltrazione determina rimozione di acqua (e sodio, per convezione) principalmente dal plasma; l'emoconcentrazione evoca successivamente il passaggio (definito *refilling*) nel torrente circolatorio del liquido contenuto nello spazio interstiziale. L'entità e la velocità di tale *refilling* variano da paziente a paziente, e sono influenzati, inoltre, dal grado di espansione del VEC (26). La necessità di sottrarre, durante una seduta dialitica di breve durata, quantità superiori a 2.5-3.0 L di fluidi, accumulati nel periodo interdialitico, impone la programmazione di ultrafiltra-

zioni orarie relativamente elevate; ciò facilita l'insorgenza, qualora il *refilling* sia lento, di crisi ipotensive (oppure di altri sintomi come crampi muscolari, ischemie periferiche, ecc) per la contrazione del volume ematico, indipendentemente dall'entità del VEC in quel dato istante. Le misure adottate per far fronte acutamente a tali episodi prevedono infusioni di soluzione salina fisiologica e/o ipertonica di NaCl, oppure *plasma expanders*, per ripristinare la volemia efficace e, allo scopo di prevenire ulteriori episodi, la riduzione della velocità di ultrafiltrazione impostata e l'incremento della concentrazione del sodio nel dialisato. L'effetto finale sarà il mancato raggiungimento del peso di stacco previsto, maggiore sete (per l'aumento dell'osmolarità sierica in post-dialisi, ma anche per lo stimolo esercitato dall'ipotensione tramite l'attivazione barorecettoriale e/o del sistema renina-angiotensina), quindi l'attivazione di un circolo vizioso che condurrà, nel tempo, al progressivo incremento ponderale del paziente, per eccesso di volume nel compartimento extracellulare, ed infine allo stabilizzarsi della PA su valori più elevati. Un'altra possibile causa del mancato raggiungimento del peso secco (e di valori pressori normali) può essere dovuta all'uso inappropriato di farmaci antipertensivi. L'attività di questi farmaci durante l'ultrafiltrazione dialitica impedisce la normale risposta autoregolatoria delle resistenze periferiche con conseguente comparsa di ipotensione anche sintomatica (27).

Test di Verifica

1) La percentuale dei pazienti emodializzati affetti da ipertensione negli anni '60 era pari a circa:

- Il 10%
- Il 15-25%
- Il 30-40%
- Il 45-50%
- > 50%.

2) Con l'adozione della dialisi breve si è osservato un progressivo peggioramento del controllo pressorio: quali sono le cause?

- Abbandono della dieta iposodica
- Elevazione della $[Na]_D$ a valori > 140 mEq/L
- Eccessivi incrementi ponderali interdialitici
- Inadeguata normalizzazione del VEC
- Tutte le risposte sono vere.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Efficacia anti-ipertensiva della restrizione sodica

È stato di recente stigmatizzato l'abbandono della restrizione dell'apporto di sodio con la dieta nella gestione medica dei pazienti in dialisi (19); Shaldon, in particolar modo, ha sottolineato che deve essere enfatizzata l'indispensabilità della restrizione sodica per il controllo adeguato dei valori pressori (17).

Charra et al, del centro di Tassin, hanno ottenuto un eccellente controllo pressorio nei loro pazienti (oltre il 95% non assume farmaci anti-ipertensivi!), associato ai più bassi tassi di mortalità nel mondo, praticando tre sessioni dialitiche lunghe (7-8 ore) a settimana abbinata ad un regime alimentare iposodico (*intake* di NaCl pari a 4-5 g/die) (27-29).

Diversi Autori (20, 30-33) hanno recentemente dimostrato che è possibile ottenere un buon controllo pressorio, spesso associato alla sospensione della terapia farmacologica, senza dover ricorrere ai trattamenti dialitici lunghi (Tab. III).

Katzarsky et al. (26) hanno evidenziato che possono essere conseguiti valori pressori, in assenza di terapia anti-ipertensiva, inferiori a 140/90 mmHg prima della seduta dialitica con sessioni dialitiche di 4 ore purché si raggiunga un buon controllo del VEC, e che i pazienti ipertesi mostrano un VEC più espanso rispetto ai pazienti normotesi.

Ozkahya et al. (31) hanno selezionato 67 pazienti emodializzati ipertesi per un regime terapeutico caratterizzato da marcata restrizione sodica (< 6 g/die) associata a sedute dialitiche di 4 ore, con ritmo trisettimanale, $[Na]_D$ pari a 138 mmol/L ed ultrafiltrazioni adeguate al raggiungimento del peso secco. Allo scopo di stimolare la *compliance* alla dieta iposodica, sono state imposte sedute dialitiche supplementari per sanzionare eccessivi incrementi ponderali interdialitici. Gli Autori hanno monitorato, nel periodo di *follow-up* (fino a 48 mesi), i valori della PA e l'Indice Cardio-toracico (ICT) di questi pazienti, ottenendo i seguenti risultati (Fig. 5):

- Riduzione della P.A. da $173 \pm 17/102 \pm 9$, all'inizio dello studio, a $139 \pm 18/86 \pm 11$ mmHg dopo 6 mesi di tratta-

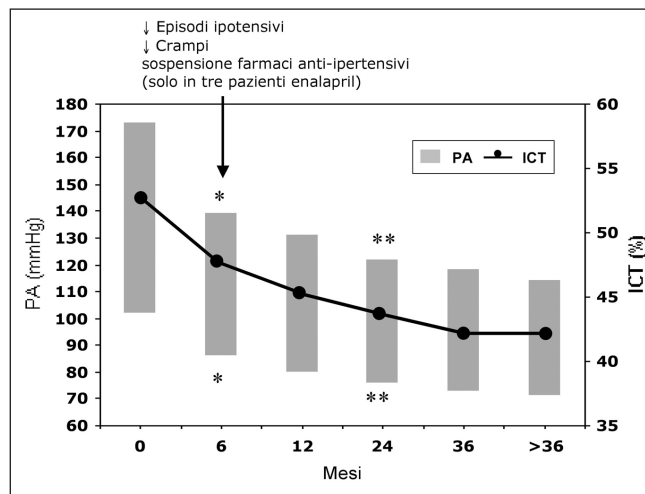


Fig. 5 - Pressione arteriosa ed Indice Cardio-toracico (ICT) in 67 pazienti ipertesi dializzati trattati mediante dieta iposodica (< 6 g/die) ed ultrafiltrazione adeguata al raggiungimento del peso secco.

* $p < 0.01$ vs 0 mesi ** $p < 0.01$ vs 6 mesi

mento, ed a $118 \pm 12/73 \pm 6$ mmHg dopo 36 mesi; ciò ha consentito a tutti i pazienti, eccetto tre, di interrompere l'assunzione di farmaci anti-ipertensivi.

- Riduzione significativa dell'ICT dall'iniziale 0.52 ± 0.04 a 0.47 ± 0.03 dopo 6 mesi, con ulteriore riduzione a 24 mesi (0.42 ± 0.04 , $P < 0.01$).
- Riduzione dell'incremento ponderale interdialitico dagli iniziali 2.9 ± 1.3 kg a 1.7 ± 0.9 kg a sei mesi. Tale valore non ha subito ulteriori variazioni nel prosieguo del *follow-up* (1.8 ± 1.1 kg a 24 mesi), testimoniando una buona adesione alla dieta iposodica.

Gli stessi Autori, inoltre, hanno dimostrato in un lavoro successivo che la normalizzazione della PA e del ICT mediante l'approccio descritto si associa ad una riduzione dei diametri sistodiastolici delle camere cardiache sinistre (Fig. 6), ed alla regressione dell'IVS, con netto miglioramento della disfunzione diastolica (34). Questi risultati ricalcano quelli conseguiti da altri Autori precedentemente (17, 27); ossia, l'iniziale riduzione della PA secondaria alla drastica correzione del VEC è seguita da un ulteriore decremento dei valori pressori nei mesi successivi, in assenza di aggiuntive contrazioni del liquido interstiziale. Questo fenomeno, definito "*Lag Phenomenon*", è stato attribuito alla progressiva riduzione delle resistenze vascolari periferiche (11, 29).

In conclusione, gli studi descritti pur differendo tra loro per molteplici aspetti metodologici (disegno sperimentale, durata dell'osservazione, numero di pazienti, ecc), condividono tutti lo stesso risultato, ossia che la dieta iposodica è strumento essenziale per la correzione dell'ipertensione in dialisi.

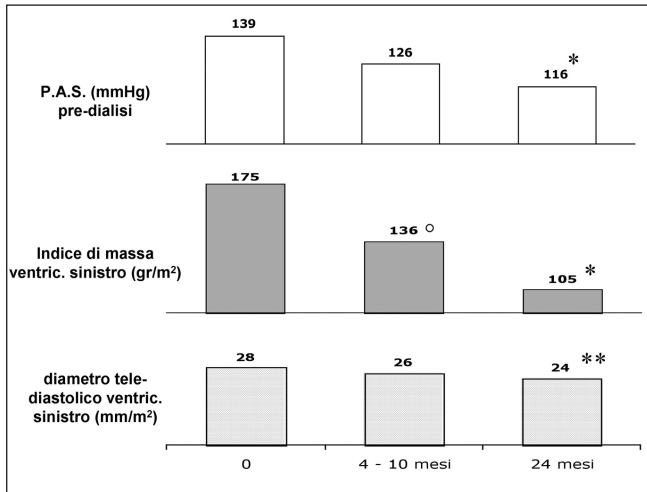


Fig. 6 - Regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra in 15 pazienti dializzati ipertesi trattati mediante dieta iposodica (< 6 g/die) ed ultrafiltrazione adeguata al raggiungimento del peso secco.

* $p < 0.001$ vs 0 mesi ** $p < 0.05$ vs 0 mesi ° $p < 0.01$ vs 0

Dieta iposodica: istruzioni per l'uso

La liberalizzazione dell'apporto di sodio con la dieta ha palesemente reso più difficile la gestione dei pazienti dializzati. L'uso generoso di farmaci anti-ipertensivi ha solo in parte ovviato alla diffusa elevazione dei valori pressori ematici, e l'approccio comunemente adoperato per impedire eccessivi incrementi ponderali interdialitici ha consentito risultati assai modesti. Accantonata la dieta iposodica, infatti, i medici hanno ben presto indicato nella limitazione dell'apporto orale di acqua la priorità da perseguire. I pazienti sono stati pertanto esortati a bere di meno, e spesso si è adottato un atteggiamento colpevolizzante verso coloro che erano incapaci di assumere limitate quantità di liquidi tra una dialisi e l'altra. Abbiamo visto come tale approccio sia del tutto illogico e non giustificabile da un punto di vista fisiopatologico. È inutile, nonché disumano,

imporre ad un individuo di astenersi dal bere ed ignorare l'intollerabile sete da cui è tormentato; egli berrà perché obbligato a ripristinare il valore normale della propria osmolarità sierica (21, 22). È piuttosto l'apporto di NaCl a dover essere limitato; compito dei sanitari delle unità di dialisi è, pertanto, di persuadere i pazienti dell'utilità terapeutica della dieta iposodica, indicando in modo chiaro le regole per praticarla correttamente.

In Tabella IV sono riportati alcuni consigli utili per una dieta povera in sale. Il consumo giornaliero di sodio dovrà essere ridotto gradualmente, nell'arco di 1-2 mesi, evitando variazioni eccessivamente brusche, per consentire una buona *compliance* dei pazienti alla dieta. I sensori gustativi, infatti, che si sono adattati all'abituale elevato introito salino (e relativamente inattivati dall'uso di $[Na]_D$ elevata (17)), impiegheranno alcune settimane per riadattarsi su soglie di stimolazione più basse; in questo modo, gli stessi cibi inizialmente percepiti come insipidi appariranno sufficientemente sapidi, mentre saranno ritenuti *fastidiosamente* salati quelli conditi con le quantità di sale utilizzate in precedenza. Bisogna incoraggiare l'utilizzo di erbe e spezie aromatiche, per insaporire le pietanze, e la preparazione dei pasti con materie prime fresche, senza aggiungere sale durante la cottura od a piatto ultimato, limitando drasticamente il ricorso a cibi e condimenti preconfezionati (ad elevato contenuto sodico per ragioni tecnologiche, di conservazione o di sapidità). È raccomandata l'adozione graduale del pane senza sale al posto di quello tradizionalmente salato. Il rispetto delle norme descritte può consentire di contenere l'apporto giornaliero di sodio a meno di 100 mmol, pari ad una quantità inferiore a 6 grammi (10).

La restrizione sodica permetterà innegabili benefici ai pazienti; del resto, diversi Autori hanno dimostrato l'infondatezza del timore che la dieta iposodica possa facilitare l'insorgenza di malnutrizione (27-29, 31). Nei loro studi, dopo l'iniziale riduzione ponderale secondaria alla normalizzazione del VEC, ed a fronte di valori pressori stabilmente ben controllati ed incrementi interdialitici costanti, il

TABELLA IV - CONSIGLI UTILI PER UNA CORRETTA DIETA IPOIODICA

- Non aggiungere il sale agli alimenti durante la cottura
- Non utilizzare il sale su carne e verdure
- Non consumare prodotti conservati sotto sale
- Evitare i formaggi stagionati (parmigiano, grana, pecorino, taleggio, ecc), preferendo i formaggi freschi e/o i latticini (ricotta, mozzarella di vacca, mascarpone, yogurt)
- Evitare i salumi e gli insaccati (wurstel, prosciutto, salame, salsiccia, ecc)
- Utilizzare i cibi in scatola solo se è chiaramente indicato che sono confezionati senza aggiunta di sale; preferire i legumi secchi a quelli inscatolati
- Abolire patatine fritte, arachidi ed altri snacks salati
- Evitare il consumo di cornetti, pizzette ed altri prodotti di rosticceria (contengono glutammato di sodio)
- Consumare pane senza sale
- Fare uso di spezie ed aromi per condire il cibo (aceto, limone, pepe, ecc)
- Al ristorante, scegliere pietanze semplici e chiedere di cucinare senza sale

peso corporeo dei pazienti è aumentato progressivamente, a testimonianza di un apporto nutrizionale adeguato.

Apporto sodico in emodialisi: come determinarlo?

Sono stati proposti diversi metodi per calcolare la quantità di sodio ingerita con la dieta durante il periodo interdialitico (35, 36); tuttavia, la maggior parte di essi richiede l'esecuzione di operazioni matematiche relativamente complesse, oppure il ricorso a metodiche strumentali, quali la bioimpedenziometria, per la valutazione accurata della composizione corporea. Nella pratica clinica, d'altro canto, è spesso necessario acquisire con tempestività l'informazione richiesta, come ad esempio durante un consulto al letto del paziente, e ciò impone l'adozione di procedimenti ragionevolmente snelli e di semplice attuazione.

Il metodo più pratico per quantificare l'*intake* sodico prevede la determinazione del valore di sodiemia al termine della seduta dialitica ($[Na]_{post}$) e prima dell'inizio della dialisi immediatamente successiva ($[Na]_{pre}$). Il sodio ingerito nel periodo interdialitico può essere calcolato come la differenza del *pool* sodico presente nel VEC tra l'inizio della sessione dialitica e la fine della dialisi precedente. Tale calcolo prevede due assunti teorici: 1) tutto il sodio ingerito rimane localizzato nel VEC e l'incremento ponderale interdialitico (ΔPC) è tutto a carico dell'extracellulare 2) stato di anuria interdialitico (diuresi minore di 200-300 mL). Il *pool* sodico può essere calcolato come il prodotto della sodiemia per il VEC (corrispondente al 20% del peso secco). Pertanto, la formula sarà:

$$Intake \text{ sodico (mEq)} = [Na]_{pre} \times ((PC \times 0.2) + \Delta PC) - [Na]_{post} \times (PC \times 0.2) \quad (1)$$

Esempio: paziente di 70 kg con sodiemia in post-dialisi di 142 mEq/L e all'inizio della dialisi successiva di 138 mEq/L ed incremento ponderale nel periodo breve di 3 kg. Il VEC di tale paziente sarà 14 L al termine della sessione e 17 L prima della dialisi successiva. Sostituendo tali valori nella formula si avrà:

$$Intake \text{ sodico} = (138 \times 17) - (142 \times 14) = 2346 - 1988 = 358 \text{ mEq}$$

Questo corrisponde ad un introito giornaliero di 179 mEq pari a circa 10 g/die di sale.

Nel caso in cui i valori di sodiemia in pre e post-dialisi coincidono la formula si semplifica come segue:

$$Intake \text{ sodico (mEq)} = [Na]_{pre} \times \Delta PC \quad (2)$$

Questa seconda formula, seppure più approssimata della (1), ha il vantaggio di richiedere un solo prelievo e può essere applicata anche a pazienti che non sono a peso secco.

Il metodo descritto fornisce ovviamente una determina-

zione orientativa dell'introito sodico, poiché non tiene alcun conto delle perdite idrosaline extra renali; l'approssimazione sarà, pertanto, più o meno accentuata a seconda del grado di sudorazione e/o perdite fecali.

Test di Verifica

1) Una marcata restrizione dell'apporto di sodio con la dieta ed ultrafiltrazioni intradialitiche adeguate alla normalizzazione del VEC consentono di ottenere:

- Una riduzione modesta e transitoria dei valori pressori pre-dialitici
- Un ottimo controllo pressorio, ma non la regressione dell'IVS
- Un ottimo controllo pressorio e la regressione dell'IVS
- Tutte le risposte sono vere
- Nessuna risposta è vera

2) Una dieta iposodica adeguata è definita dall'assunzione giornaliera di circa:

- 50 mEq di sodio
- 100 mEq di sodio
- 150 mEq di sodio
- 200 mEq di sodio
- > 200 mEq di sodio.

3) Un adeguato regime dietetico iposodico prevede:

- Riduzione graduale, nell'arco di alcuni mesi, dell'introito giornaliero di sale
- Utilizzo generoso di erbe e spezie aromatiche per condire le pietanze
- Limitazione drastica del consumo di insaccati, formaggi stagionati, cibi e condimenti preconfezionati
- Adozione graduale del pane senza sale
- Tutte le risposte sono vere.

4) Un metodo pratico per quantificare l'assunzione giornaliera di sodio di un paziente emodializzato consiste nel:

- Dosare la sodiuria
- Redigere un diario alimentare
- Calcolare la differenza del *pool* sodico nell'extracellulare tra l'inizio della dialisi e la sessione precedente
- Moltiplicare la $[Na]_s$ per il valore, espresso in kg, del peso secco
- Tutte le risposte sono vere.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Conclusioni

Dall'inizio della terapia dialitica, a fronte dei notevoli progressi tecnologici e terapeutici, il controllo dei valori

pressori nei pazienti è decisamente peggiorato. Ciò ha contribuito ad elevare morbilità e mortalità nella popolazione dialitica poiché l'ipertensione arteriosa rappresenta un importante fattore di rischio per gli accidenti cardiovascolari, prima causa di mortalità dei pazienti in dialisi. L'incremento della prevalenza dell'ipertensione nel corso delle ultime decadi non è spiegabile dal solo aumento dell'età media, e dalla maggiore prevalenza di diabete mellito e di vasculopatia aterosclerotica. In realtà, l'abbandono della dieta iposodica e l'elevazione della $[Na]_D$ verosimilmente rappresentano i principali determinanti del peggior controllo odierno della PA. È stato largamente dimostrato, infatti, che la restrizione dell'apporto di sodio con la dieta facilita la normalizzazione dei valori pressori in una percentuale elevata di pazienti. D'altra parte, la dieta iposodica correttamente praticata fornisce un apporto nutrizionale sufficientemente adeguato, e, riducendo significativamente gli incrementi ponderali interdialitici, è associata ad un minor rischio di eventi avversi intradialitici e un maggior benessere generale.

Riassunto

Negli anni '60 era affetto da ipertensione arteriosa il 10% circa dei pazienti dializzati; attualmente tale percentuale è pari a circa il 70-75%. L'abbandono della dieta iposodica e l'incremento della concentrazione di sodio nel dialisato, mirato a migliorare la tollerabilità del trattamento, sono le principali cause dell'inadeguato controllo pressorio

odierno. Assunzioni marcate di sodio inducono, infatti, l'attivazione di un circolo vizioso: elevazione dell'osmolarità sierica, maggiore sete, maggiore assunzione di acqua, elevati incrementi ponderali interdialitici, ultrafiltrazioni elevate, maggiore incidenza di ipotensioni intradialitiche, mancato raggiungimento del peso secco, progressiva espansione del volume extracellulare e, quindi, elevazione stabile della pressione arteriosa. Diversi Autori hanno infatti rilevato che la dieta iposodica è essenziale per il controllo pressorio in dialisi; è stato, infatti, dimostrato che la normalizzazione della pressione e della volume extracellulare mediante dieta iposodica si associa alla regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra ed al miglioramento della disfunzione diastolica. La preparazione dei pasti con cibi freschi, con largo uso di spezie e senza aggiungere sale durante la cottura, e la drastica limitazione del consumo di alimenti e condimenti salati, permettono di contenere l'apporto di sodio a circa 6 grammi al giorno. L'introito sodico nel periodo interdialitico può essere calcolato facilmente misurando le variazioni della sodiemia e del peso corporeo.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Luca De Nicola

Cattedra di Nefrologia, Università di Napoli

Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi

P.O. S. Maria del Popolo degli Incurabili

Via Maria Longo, 50

80138 Napoli

e-mail: luca.denicola@unina2.it

Bibliografia

1. Henry RMA, Kostense PJ, Bos G, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-7.
2. National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 3): S1-199.
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determinate left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
4. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
5. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.
6. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, et al. Effects of early and late intervention with epoietin alfa on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4). Results of a randomised clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 148-56.
7. Koomans HA, Roose JC, Mees EJD, Delawi IMK. Sodium Balance in renal failure: a comparison with normal subjects under extremes of sodium intake. *Hypertension* 1985; 7: 714-21.
8. Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, et al. Renal adaptation to dietary sodium restriction in moderate renal failure resulting from chronic glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(2): 306-13.
9. Vasavada N, Agarwal R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1772-9.
10. De Nicola L, Minutolo R, Bellizzi V, et al, for the investigators of the target blood pressure levels in chronic kidney disease (TABLE in CKD) study group. Achievement of Target Blood Pressure Levels in Chronic Kidney Disease: A Salty Question? *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5): 782-95.
11. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-Associated Hypertension. Pathophysiology and Therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): 227-44.
12. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270-7.
13. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients – past lessons and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67: 1-13.

14. Agarwal R, Nissenson AR, Batlle D, et al. Prevalence, treatment and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115: 291-7.
15. Kempner W. Treatment of kidney disease and hypertensive vascular disease with rice diet. *N C Med J* 1944; 5: 125-33.
16. Scribner BH. A personalized history of chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 16 (6): 511-9.
17. Shaldon S. Dietary salt restriction and drug-free treatment of hypertension in ESRD patients: a largely abandoned therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1163-5.
18. Vertes V, Cangiano JL, Berman LB, Gould A: Hypertension in End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med* 1969; 280 (18): 978-81.
19. Charra B, Chazot C. The neglect of sodium restriction in dialysis patients: a short review. *Hemodial Int* 2003; 7 (4): 342-7.
20. Krautzig S, Jansenn U, Koch KM, Granolleras C, Shaldon S. Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13: 552-3.
21. Argent NB, Burrell LM, Goodship THJ, et al. Osmoregulation of Thirst and vasopressin release in severe chronic renal failure. *Kidney Int* 1991; 39: 295-300.
22. Tomson CRV: Advising dialysis patients to restrict fluid intake without restricting sodium intake is not base on evidence and is a waste of time. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1538-42.
23. De Nicola L, Bellizzi V, Minutolo R, et al. Effect of dialysate sodium concentration on interdialytic increase of potassium. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2337-43.
24. Argiles A, Lorho R, Serval MF, et al. Seasonal modifications in blood pressure are mainly related to interdialytic body weight gain in dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1795-801.
25. Odar-Cederlof I, Ericsson F, Theodorsson E, Kjellstrands CM. Is neuropeptide Y a contributor to volume-induced hypertension? *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 803-8.
26. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, et al. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 369-75.
27. Charra B, Calemard E, Laurent G. Importance of treatment time and blood pressure in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 35-44.
28. Charra B, Calemard E, Ruffet M, et al. Survival as an index for adequacy in hemodialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286-91.
29. Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the Lag Phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5): 720-4.
30. Maduell F, Navarro V. Dietary salt intake and blood pressure control in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2063.
31. Ozkahya M, Toz H, Unsal A, et al. Treatment of hypertension in dialysis patients by ultrafiltration: role of cardiac dilatation and time factor. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (2): 218-21.
32. Ang KS, Benarbia S, Boulahrouz R, et al. Arterial hypertension in the hemodialysis patients. A model of salt-sensitive hypertension in man. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92 (8): 1023-6.
33. Rigby-Mathews A, Scribner BH, Ahmad S. Control of interdialytic weight gain does not require fluid restriction in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 267A (abstract).
34. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1489-3.
35. Kimura G, Kojima S, Saito F, et al. Quantitative estimation of dietary intake in patients on hemodialysis. *Intern J Artif Organs* 1988; 11(3): 161-6.
36. Panzetta G, Bianco F, Ianche M, et al. Validation of a simple method for assessing sodium intake in dialysis patients. *Blood Purif* 2001; 19: 15-20.