

La regolazione del metabolismo proteico nella insufficienza renale

P. Castellino

Medicina Interna "A. Francaviglia", Dipartimento di Medicina Interna e Patologie Sistemiche, Università di Catania, Catania

Protein metabolism in renal failure

Patients with chronic renal failure are often characterized by clinical and laboratory signs of protein and calories malnutrition, which is associated with a significant increase in the total morbidity and mortality risk. The loss of muscle mass is often multifactorial. If the patient is consuming a low protein diet the risk of protein calories malnutrition is increased. Among the various factors that can affect protein metabolism the role of calories and protein intake as well the influences of concomitant conditions as increased leptin levels and uncontrolled metabolic acidosis are evaluated. Hemodialysis treatment induces a transient increase in proteolysis which is associated with a significant loss of amino acid in the dialysis fluid. Subclinical inflammation contributes to malnutrition increasing both muscle proteolysis and anorexia. Albumin levels are often reduced in dialysis patients, this decline is associated with an increase in morbidity and mortality. Various factors as protein intake, acidosis and inflammation can affect albumin levels via a reduction in hepatic albumin synthesis. (G Ital Nefrol 2005; 22: 581-9)

KEY WORDS: Protein metabolism, Malnutrition, Renal failure

PAROLE CHIAVE: Metabolismo proteico, Malnutrizione, Insufficienza renale

Introduzione

Molti pazienti con insufficienza renale cronica mostrano evidenze cliniche di malnutrizione calorico proteica; essa è più frequente nei pazienti in trattamento emodialitico o in dialisi peritoneale ma occasionalmente è presente anche in pazienti con insufficienza renale di grado medio grave in terapia conservativa. La maggior parte degli studi indica una prevalenza di malnutrizione del 20-30% nei pazienti in trattamento dialitico con un 5-10% in cui la malnutrizione è di grado severo (1). Studi prospettici hanno dimostrato che nei pazienti in terapia dialitica la malnutrizione è correlata con la morbilità e rappresenta la seconda causa di morte dopo le malattie cardiovascolari (2). Gli indicatori clinici e biochimici di malnutrizione sono molteplici e vengono sinteticamente ricordati in Tabella I.

La necessità di ricorrere a più indicatori dello stato nutrizionale è giustificata dal fatto che non esiste un unico parametro che possa fornire indicazioni sulla massa muscolare, sul grasso corporeo e sulle proteine viscerali; inoltre, molti degli indicatori dello stato nutrizionale sono influenzati da altre condizioni cliniche. Ad esempio, le concentra-

zioni di albumina, prealbumina e transferrina possono essere ridotte nelle fasi acute della flogosi, mentre indicatori quali il Subjective Global Assessment sono influenzati dalle patologie concomitanti e dal grado di disabilità dei pazienti esaminati; altri ancora, come la generazione o la cinetica della creatinina, variano in funzione all'apporto dietetico di proteine di origine muscolare.

In base alle succitate limitazioni e per standardizzare la valutazione clinica dei pazienti sono stati proposti degli score clinici in grado di compendiare un notevole numero di informazioni e di bilanciare il peso di eventuali fattori concomitanti (1).

Cause di malnutrizione proteica nel paziente con insufficienza renale

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.

TABELLA I - INDICATORI CLINICI, BIOCHIMICI E STRUMENTALI DI MALNUTRIZIONE PROTEICA

Apporto alimentare

Anamnesi nutrizionale
SGA (Subjective Global Assessment)
ADAT (Appetite and Diet Assessment 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

La valutazione del reale apporto calorico in un paziente ambulatoriale è spesso difficile in quanto non esiste un test clinico che ci permetta di quantizzare in modo diretto l'apporto totale di calorie. L'impiego di diari clinici settimanali e la indispensabile collaborazione di un dietista nella valutazione di pazienti con cali ponderali significativi e non altrimenti spiegabili porta spesso ad evidenziare un apporto calorico giornaliero non adeguato e comunque significativamente diverso da quanto consigliato.

Ikizler et al (3) 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 inferiori a 10 mL/min. La contemporanea assunzione di una dieta povera di proteine e di un apporto calorico non sufficiente espone il paziente ad un rischio molto elevato di malnutrizione in quanto, come elegantemente dimostrato da Kopple et al (4) se un soggetto normale ingerisce una dieta con un apporto proteico di 0.55-0.60 g di proteine/kg di peso corporeo, è possibile mantenere un bilancio azotato neutro solo se l'apporto calorico totale è di 30-35 Kcal/Kg; apporti calorici inferiori inducono un bilancio di azoto negativo. Un apporto calorico così elevato ed una contemporanea restrizione del contenuto proteico della dieta possono essere ottenuti solo con il supporto di personale sanitario specializzato.

I motivi per cui i pazienti con insufficienza renale tendono ad introdurre poche calorie con la dieta non sono del

tutto chiariti. 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 limitazioni non contribuisce certamente a migliorare la palatabilità della alimentazione.

L'identificazione della leptina, un ormone proteico prodotto dal tessuto adiposo e del suo recettore circolante, hanno significativamente migliorato la comprensione dei sistemi fisiologici regolatori 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 correlato alla massa del tessuto adiposo (5). Ciò ha fatto supporre che la leptina potesse giocare un ruolo importante nella patogenesi della malnutrizione in corso di insufficienza renale. Gli studi che hanno esaminato il rapporto tra leptina e malnutrizione in pazienti con insufficienza renale non hanno però evidenziato una correlazione certa tra questi due parametri; in particolare non risulta chiaro se la leptina totale o la sua quota libera, ovvero l'ormone non legato al recettore circolante, siano il parametro biologicamente rilevante nella insufficienza renale; similmente non è chiaro se il trasporto dell'ormone attraverso la barriera emato encefalica e la sensibilità ipotalamica alla leptina siano alterate (6). 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 (7). Anche per la grelina come già ricordato per la leptina esiste un recettore circolante dell'ormone per cui è possibile dosare una concentrazione totale ed una libera dell'ormone. Molti studi sono stati intrapresi in vari modelli clinici di malattie metaboliche per definire il ruolo del sistema leptina, grelina ed insulina nella regolazione della alimentazione. 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 (8). È stato di recente segnalato come diverse citochine proinfiammatorie in particolare la IL-6 e il TNF-alfa siano in grado di svolgere una diretta azione anoressizzante che, su base molare, è anche superiore a quella della leptina, queste citochine modulano in modo indipendente la sintesi ed il rilascio di leptina che, a sua volta, mostra notevoli analogie strutturali con le stesse citochine (6).

È 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 (ad esempio il consumo di energia necessario per la sintesi di glicogeno a partire da carboidrati meno complessi). Piccoli aumenti del consumo energetico, anche solo 30-40 Kcal al giorno, possono infatti determinare nel lungo periodo una significativa perdita di massa grassa. I risultati sperimentali con calorimetria indiretta in pazienti con insufficienza renale non hanno però mostrato con chiarezza un aumento del consumo energetico basale (9), mentre dati più recenti ottenuti mediante l'uso di camere metaboliche indicano un aumento di consumo energetico per unità di massa magra (10). Alcuni studi sembrano inoltre suggerire che il consumo energetico sia aumentato in corso di flogosi croniche subcliniche o durante la seduta dialitica. Molti degli studi clinici sul consumo energetico avevano tra i criteri di esclusione la instabilità clinica dei pazienti o la presenza di patologie intercorrenti o concomitanti. I dati sarebbero quindi poco indicativi proprio per quelle condizioni cliniche in cui maggiore è il rischio di malnutrizione. Questa area di studio andrebbe certamente rivalutata e meglio approfondita.

Test di verifica

1) Nel paziente con insufficienza renale che consuma una dieta ipoproteica, l'apporto calorico giornaliero consigliato deve essere:

- 20-22 Kcal/kg di peso
- Superiore alle 40 Kcal/kg di peso
- 30-35 Kcal/kg di peso
- Non è clinicamente rilevante.

2) I livelli di leptina, nel paziente con insufficienza renale:

- Sono elevati nei pazienti con BMI ridotto
- Sono normali
- Sono elevati ma correlano poco con l'apporto alimentare
- Sono ridotti.

3) Le citochine pro infiammatorie

- Stimolano il senso di fame
- Riducono il consumo energetico
- Inibiscono la sintesi di grelina
- Hanno una azione anoressizzante.

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

Apporto proteico

Una moderata riduzione dell'apporto proteico migliora la sintomatologia e facilita la gestione clinica del paziente con

insufficienza renale. Inoltre, come precedentemente ricordato, 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. 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 (4). Sebbene il bilancio dell'azoto sia da considerare la metodica di riferimento nella definizione dei bisogni nutrizionali di proteine essa non fornisce informazioni su i meccanismi fisiologici che lo determinano. Vi è stato quindi un notevole interesse nella valutazione cinetica del metabolismo di aminoacidi essenziali, principalmente leucina, isoleucina e lisina, quali markers del metabolismo proteico. Con l'applicazione di tali metodologie è infatti possibile quantizzare le principali componenti che determinano il metabolismo proteico in vivo nell'uomo ovvero la sintesi proteica, la proteolisi, l'ossidazione e l'intake esogeno di aminoacidi (11).

Nel paziente con insufficienza renale che consuma una dieta con 1.1-1.2 g di proteine/kg di peso corporeo, i valori di basali della proteolisi e della ossidazione degli aminoacidi sono ridotti del 5-10% rispetto ai soggetti normali (12). La riduzione della proteolisi basale è inversamente correlata al grado di iperinsulinemia che caratterizza la insufficienza renale. Come dimostrato in soggetti normali (13) ed in pazienti con insufficienza renale (12) la insulina è infatti il principale inibitore fisiologico della proteolisi muscolare.

La risposta omeostatica alla restrizione dell'apporto di proteine è stata valutata *in vivo* in soggetti normali ed in pazienti con insufficienza renale. In studi effettuati in volontari sani si è osservata una riduzione della proteolisi basale e della ossidazione irreversibile degli aminoacidi essenziali (14). Questi fenomeni sono tanto più evidenti quanto maggiore è la restrizione proteica con la dieta e persistono anche durante riduzioni prolungate dell'apporto proteico (15). L'inibizione della proteolisi e della ossidazione proteica sono fenomeni di adattamento tesi a risparmiare aminoacidi essenziali e ad evitare un loro utilizzo per fini meramente energetici. Questi dati sperimentali forniscono quindi una spiegazione fisiologica alle osservazioni di Kopple et al (4) sulla importanza dell'apporto calorico nel mantenere un bilancio dell'azoto neutro. 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 (16). Anche in questi pazienti si osserva infatti una riduzione della proteolisi e della ossidazione proteica proporzionale alla restrizione dietetica. Clinicamente questi studi indicano che il paziente con insufficienza renale, in assenza di patologie intercorrenti ed in presenza di un

apporto calorico adeguato, è in grado di avere una normale risposta di adattamento alla dieta ipoproteica e di mantenere quindi un bilancio neutro dell'azoto.

Oltre alle modificazioni basali, ovvero osservabili al mattino dopo 12 ore di digiuno notturno, la dieta ipoproteica induce delle significative modificazioni nella regolazione postprandiali del metabolismo proteico. Nel soggetto normale, in risposta a un pasto contenente una normale quantità di proteine, si osserva un aumento significativo e dose-dipendente dei livelli circolanti di aminoacidi. La iperaminoacidemia postprandiale è di grande importanza in quanto rappresenta il principale se non l'unico stimolo fisiologico in grado di indurre un aumento netto e dose dipendente della sintesi proteica (13, 17). Di contro, Masud et al (14) 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 probabilmente da ascrivere al fatto che con un pasto ipoproteico la iperaminoacidemia postprandiale è molto ridotta e viene quindi a mancare il principale stimolo in grado di indurre un aumento assoluto della sintesi di proteine.

La restrizione dell'apporto proteico comporta quindi una profonda modificazione nei meccanismi fisiologici demandati al mantenimento della omeostasi proteica. Infatti, in un individuo che consuma un normale apporto proteico, durante il giorno si ha una fisiologica 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.

Il bilancio complessivo che deriva dalla alternanza di queste due condizioni è neutro (18). Se il paziente consuma invece una dieta ipoproteica, ogni singolo pasto a basso contenuto proteico non induce una netta stimolazione della sintesi proteica che rimane invece quasi costante durante le 24 ore (14, 19). Il mantenimento di un bilancio azotato neutro dipende quindi in gran parte dalla inibizione della proteolisi e della 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 (Fig. 1).

Acidosi metabolica

Una condizione clinica che può alterare il delicato bilancio tra sintesi e degradazione proteica è la acidosi metabolica. Se non adeguatamente trattata, essa è presente in una larga percentuale di pazienti con insufficienza renale (20). Diversi studi hanno evidenziato che la acidosi non com-

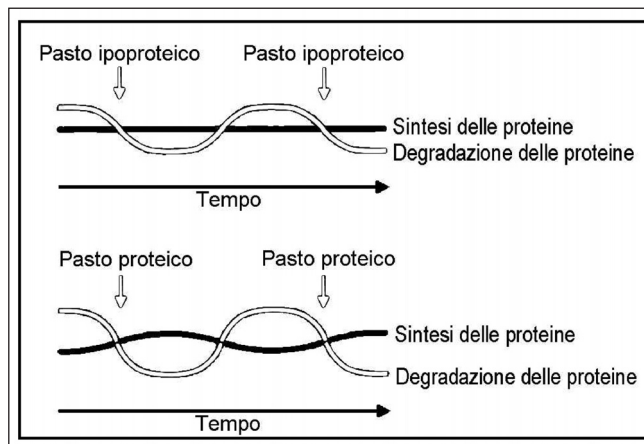


Fig. 1 - Andamento temporale della sintesi proteica e della degradazione proteica in rapporto alla alimentazione in corso di dieta ipoproteica (pannello superiore) e di dieta con contenuto proteico normale (pannello inferiore).

pensata può indurre catabolismo proteico e bilancio azotato negativo. Reaich et al (21) hanno dimostrato che inducendo sperimentalmente nel soggetto normale una acidosi metabolica mediante somministrazione 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 (22). Garibotto et al (23) hanno evidenziato in eleganti studi di bilancio artero-venoso nell'avambraccio e di valutazione della cinetica della fenilalanina, che in pazienti con insufficienza renale il rilascio di aminoacidi da parte del muscolo è proporzionale al grado della acidosi.

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 (24) 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. L'effetto dell'acidosi è dipendente dalla presenza di concentrazioni fisiologiche di ormoni steroidei. L'inibizione sperimentale della via dei proteosomi normalizza la proteolisi in modelli animali di uremia acuta ed acidosi (25).

Williams et al (26) hanno studiato la risposta metabolica alla dieta moderatamente ipoproteica prima e dopo correzione della acidosi; quando pazienti con insufficienza renale ed acidosi metabolica venivano portati da una dieta libera (1.2 g di proteine /kg di peso) a una dieta ipoproteica (0.6 g di proteine /kg di peso) non si osservava una riduzione nella proteolisi muscolare (misurata con la escrezione di 3-metil-istidina) ed il bilancio dell'azoto diventava negativo. La risposta metabolica alla restrizione dietetica si normalizzava solo dopo supplementazione orale con bicarbonato. Il principale risvolto clinico di questi studi è che, in un

paziente che consuma una dieta con un ridotto contenuto di proteine, gli effetti metabolici della acidosi, ovvero l'aumento della proteolisi e della ossidazione proteica, tendono ad annullare il fisiologico adattamento alla restrizione dell'apporto proteico caratterizzato dalla riduzione della proteolisi e della ossidazione proteica (Tab. II). 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. Sebbene non sia stata ancora studiata sperimentalmente, l'associazione della acidosi metabolica e di un insufficiente apporto calorico potrebbero avere un effetto catabolico sinergico in corso di dieta ipoproteica.

Test di verifica

1) Nel paziente che consuma una dieta ipoproteica:

- La sintesi proteica è aumentata
- La proteolisi e la ossidazione proteica sono ridotte
- La proteolisi è aumentata
- La sintesi di albumina è aumentata.

2) La acidosi metabolica

- Favorisce la risposta omeostatica alla dieta ipoproteica
- Stimola la sintesi epatica di albumina
- Aumenta la proteolisi muscolare
- Non ha alcun effetto sul metabolismo proteico.

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

La omeostasi proteica in corso di terapia emodialitica

Come precedentemente ricordato, in pazienti in trattamento emodialitico è frequente osservare una malnutrizione calorico-proteica di grado medio severo. Diversi studi hanno valutato il metabolismo delle proteine in pazienti in terapia dialitica, adottando metodologie sperimentali simili a quelle descritte per i pazienti in terapia conservativa (turnover di aminoacidi essenziali). Studi eseguiti in condizioni basali di digiuno non hanno mostrato in modo univoco delle modificazioni del turnover proteico e della ossidazione degli aminoacidi tipiche del paziente in emodialisi; la variabilità dei risultati può essere in buona parte spiegata dalla eterogeneità delle caratteristiche cliniche dei pazienti studiati (apporto proteico e calorico, età anagrafica e dialitica, flogosi, modalità dialitiche, tipi di membrana dialitica utilizzata). Notevole interesse ha suscitato anche lo studio delle modificazioni acute del metabolismo proteico che avvengono durante il corso della singola seduta dialitica.

TABELLA II - EFFETTI DELLA DIETA IPOPROTEICA, DELLA ACIDOSI E DEGLI STEROIDI SU PROTEOLISI E OSSIDAZIONE PROTEICA

	Dieta	Acidosi	Cortisolo
Proteolisi	↓	↑↑	↑
Ossidazione	↓	↑	?

Questa valutazione è però metodologicamente assai complessa in quanto gli scambi diffusivi e convettivi che avvengono durante la seduta dialitica modificano in modo acuto i volumi ed i pool cinetici di distribuzione degli aminoacidi. Il miglior approccio sperimentale è stato di recente ottenuto da Raj et al (27) che, utilizzando il bilancio arterovenoso dell'avambraccio in associazione alla somministrazione di isotopi stabili di aminoacidi essenziali hanno osservato, durante la seduta di emodialisi, un aumento della sintesi proteica ed un aumento ancor più marcato della proteolisi con un bilancio netto tra sintesi e degradazione che diviene significativamente negativo. Questi dati indicano che nel corso della terapia dialitica si ha una perdita netta di proteine muscolari. Essi sono in accordo con precedenti studi di bilancio artero-venoso e con le osservazioni di una perdita netta di 8-10 g di aminoacidi nel corso di una singola seduta di emodialisi (28). La assunzione di 15-20 g di proteine facilmente assimilabili nel corso della seduta dialitica può bilanciare le perdite intradialitiche. Come precedentemente ricordato, il più importante inibitore fisiologico della proteolisi è la insulina, la cui capacità di inibire la proteolisi nei pazienti con insufficienza renale è in larga parte conservata (12). Nella insufficienza renale l'insulina resistenza, definita come la ridotta capacità della insulina di stimolare il trasporto intracellulare del glucosio, non si estende ad altre funzioni della insulina mediate dalla attivazione di altri trasportatori di membrana ed altre vie metaboliche intracellulari, quali appunto l'inibizione della proteolisi o la stimolazione dell'uptake intracellulare di potassio. La semplice assunzione di carboidrati durante la seduta dialitica, inducendo un aumento dei livelli di insulina, potrebbe ridurre efficacemente la proteolisi muscolare. Vari studi suggeriscono l'efficacia clinica di un supplemento nutrizionale parenterale o enterale durante la seduta dialitica nel migliorare lo stato nutrizionale di pazienti in emodialisi. Caglar et al (29) hanno dimostrato che la somministrazione di una spuntino leggero con carboidrati e proteine facilmente assimilabili, migliora i livelli di albumina e lo SGA, mentre Pupim et al (30) hanno dimostrato che la nutrizione

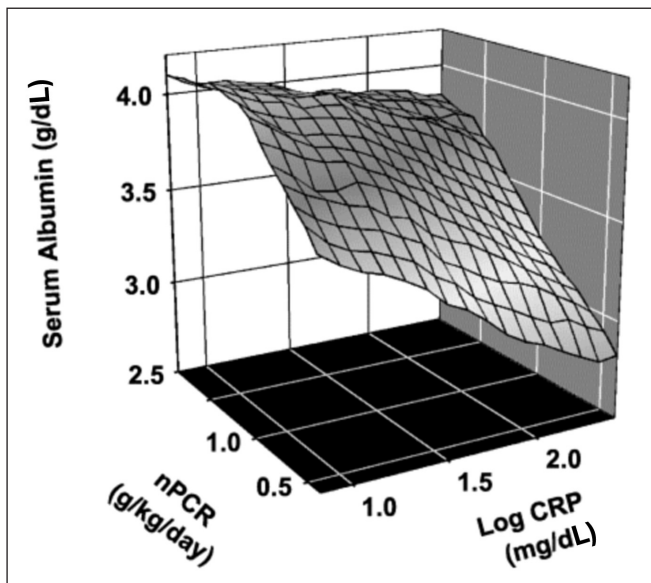


Fig. 2 - Correlazione tra i livelli sierici di albumina (g/dL), la Protein Catabolic Rate (g/kg/die) e il Log della Proteina C Reattiva in Pazienti in trattamento emodialitico. Adattato da ref. 41.

parenterale intradialitica determina un significativo aumento della sintesi proteica ed una riduzione della proteolisi.

Una riduzione cronica nell'apporto di proteine e calorie con la dieta rappresenta un'altra causa clinicamente molto frequente di perdita di masse muscolari e malnutrizione nel paziente in emodialisi. L'apporto calorico giornaliero consigliato in pazienti in emodialisi è di circa 30 Kcal/kg di peso con un apporto proteico di 1.1-1.2 g di proteine /kg di peso; come descritto da Slomowitz et al (31) apporti calorici inferiori si associano a bilanci dell'azoto negativi. Nel paziente in dialisi valgono le stesse considerazioni sulle necessità e sulla difficoltà di una corretta valutazione dell'apporto calorico-proteico già discusse per il paziente con insufficienza renale. L'apporto di proteine del paziente in trattamento dialitico è spesso difforme per qualità e quantità da quanto consigliato dal nefrologo e va verificato attraverso diari clinici ed una periodica valutazione della Urea Generation Rate. Diversi studi tra cui l'HEMO Study indicano che l'apporto calorico del paziente in emodialisi è mediamente di sole 22-24 Kcal/kg (1).

Inflammation

In pazienti in trattamento emodialitico ed in dialisi peritoneale è stato segnalato un aumento di numerosi markers della flogosi tra cui diverse interleuchine proinfiammatorie, del TNF-alfa e della Proteina C Reattiva. La ridotta clearance renale delle citochine, le tossine uremiche, le modalità di trattamento dialitico e le patologie intercorrenti possono tutte indurre un aumento cronico dei mediatori

della flogosi. L'associazione tra flogosi, infiammazione e mortalità cardiovascolare è così importante da aver portato alla definizione di una sindrome (MIA o MICS) per enfatizzare questa condizione clinica. Anche per l'associazione tra malnutrizione e infiammazione sono stati proposti degli scores clinici per standardizzare e parametrare una condizione che tende ad avere un andamento fluttuante nel tempo e non facilmente quantizzabile (32). È stato suggerito che in questa sindrome la malnutrizione calorico-proteica sia una conseguenza della cronica attivazione dei mediatori della flogosi. Come in precedenza ricordato, TNF-alfa e IL-6 possono inibire il senso della fame, sia direttamente che indirettamente, attraverso una stimolazione della leptina (6). Alcune citochine proinfiammatorie quali il TNF-alfa e la IL-6 determinano una stimolazione della proteolisi muscolare in vari modelli animali di flogosi attraverso l'attivazione della via della ubiquitina e dei proteosomi. In modelli sperimentali di flogosi cronica ed in animali transgenici, le somministrazioni di inibitori biologici del TNF-alfa e della IL-6 riducono sensibilmente l'entità del catabolismo proteico (33). La perdita di peso corporeo in pazienti in emodialisi è correlata ai livelli circolanti di IL-6. Kaitzu et al (34) hanno riportato una correlazione inversa tra la massa muscolare misurata mediante tomografia computerizzata o la generazione della creatinina ed i livelli di Proteina C Reattiva o IL-6. Questa correlazione era indipendente da numerosi fattori quali la dose e l'età dialitica o l'introito proteico dei quasi 200 pazienti esaminati.

Sulla base di queste osservazioni è stato quindi proposto che la flogosi cronica subclinica possa determinare una perdita di massa muscolare in larga parte indipendente da altri fattori che caratterizzano la sindrome uremica quali l'acidosi, il ridotto apporto calorico proteico o altre patologie acute intercorrenti (35). A differenza di quanto riportato per la acidosi e per l'apporto calorico proteico, le vie metaboliche attivate dal processo flogistico non sono state ancora definite con precisione *in vivo* nell'uomo. In particolare non è stato quantizzato l'aumento della proteolisi o della ossidazione degli aminoacidi in relazione al grado della flogosi o, ancora, non è stato definito se la risposta anabolica alla somministrazione di proteine o alla iperinsulinemia postprandiale sia modificata dall'aumento delle citochine circolanti. Queste informazioni ed eventuali studi di intervento, potranno aiutare a definire una strategia terapeutica nel paziente con insufficienza renale, flogosi e malnutrizione e a quantizzarne gli effetti.

Regolazione del metabolismo della albumina

La prevalenza della ipoalbuminemia (albumina sierica < 3.8 g/dL) in pazienti con insufficienza renale è significativamente aumentata rispetto alla popolazione generale. Eustace et al (36) dall'analisi di oltre 15000 soggetti parte-

cipanti al NHANES III hanno osservato una prevalenza di ipoalbuminemia per GFR di 90, 60, 30 e 15 mL/min del 19%, 21%, 38%, 58%. La prevalenza di ipoalbuminemia è significativamente aumentata anche in pazienti in trattamento dialitico. In questi pazienti il grado di ipoalbuminemia è un forte, se non il maggior fattore predittivo di morbidità e di mortalità (37). I livelli circolanti di albumina nel paziente in terapia dialitica dipendono dall'interazione di tre parametri cinetici: la sintesi epatica, il volume di distribuzione ed il suo catabolismo. Nel paziente in trattamento dialitico con livelli di albumina normali, la sintesi epatica assoluta di albumina ed il suo volume di distribuzione, misurati mediante incorporazione di aminoacidi marcati o cinetica di albumina iodata (38, 39) sono maggiori del 10-15% rispetto al soggetto normale. La sintesi assoluta di albumina aumenta ulteriormente, sia pur in modo transitorio, durante la seduta emodialitica (40); quindi, nel paziente in terapia dialitica, a causa dell'espansione del volume plasmatico, di una maggiore permeabilità endoteliale e di perdite dovute alla metodica dialitica, il mantenimento di concentrazioni normali di albumina si ottiene attraverso un moderato aumento della sua sintesi epatica. Diversi fattori possono modificare questa condizione di equilibrio. Studi clinici in pazienti con vari gradi di insufficienza renale ed in terapia dialitica hanno dimostrato che le concentrazioni di albumina sono fortemente influenzate dallo stato flogistico, quantizzato come concentrazione di Proteina C Reattiva. Come parte dello HEMO Study, Kaysen et al (39) hanno dimostrato che nei pazienti in cui si osserva un aumento dei livelli di proteina C reattiva (Fig. 2), la sintesi epatica assoluta di albumina si riduce significativamente, mentre tende a rimanere costante nei pazienti senza segni di flogosi. La correlazione tra albumina e PCR è probabilmente mediata dagli effetti della IL-6 sulla sintesi epatica di proteine della fase acuta. L'apporto alimentare di proteine e calorie può influenzare in modo indipendente la concentrazione di albumina ma, come notato in vari modelli clinici di ipoalimentazione e funzione renale normale, in assenza di flogosi acuta, la concentrazione di albumina è relativamente preservata. Studi in pazienti in terapia dialitica hanno confermato il ruolo dell'alimentazione e della flogosi, con valori critici di 1 g di proteine/kg e PCR > 13 mg/dL, ma hanno soprattutto enfatizzato l'effetto sinergico di queste due condizioni sulla riduzione dei livelli di albumina (41). Clinicamente questi dati indicano che è relativamente difficile isolare nel paziente in terapia dialitica una condizione di ipoalbuminemia o più in generale di malnutrizione proteica da ascrivere esclusivamente ad una riduzione dell'apporto alimentare calorico e proteico o alternativamente ad una condizione di flogosi mentre è più probabile che queste due condizioni abbiano un effetto sinergico sullo stato di malnutrizione.

Vari studi hanno dimostrato che una terapia nutrizionale ed un aumento della n Protein Catabolic Rate quale marker dell'apporto proteico si associano ad un significativo

aumento dei livelli di albumina; questo effetto è mediato da un aumento della sintesi epatica di albumina (42, 43). Similmente un aumento dell'albuminemia, così come dell'apporto calorico e proteico, sono stati osservati dopo correzione di una o più cause intercorrenti di flogosi acuta. È probabile, anche se non direttamente testato in studi prospettici, che queste manovre terapeutiche possano migliorare la sopravvivenza dei pazienti in terapia dialitica.

Test di verifica

1) Nel paziente in terapia dialitica

- Durante la seduta di emodialisi si ha una significativa perdita di aminoacidi
- Durante la seduta di emodialisi la proteolisi è aumentata
- L'apporto calorico è spesso insufficiente
- Tutte le precedenti affermazioni sono corrette.

2) Le citochine proinfiammatorie

- Sono spesso aumentate in pazienti con segni di malnutrizione
- Inibiscono la proteolisi
- Sono aumentate in pazienti con masse muscolari aumentate
- Stimolano l'accumulo di tessuto adiposo.

3) Nel paziente in emodialisi la sintesi epatica di albumina

- È sempre ridotta
- Correla inversamente con lo stato flogistico
- È stimolata dalla flogosi
- È stimolata dall'acidosi metabolica.

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

Riassunto

I pazienti con insufficienza renale presentano spesso segni clinici di malnutrizione calorico proteica, essa si associa ad un aumento significativo sia della morbidità che della mortalità. Molteplici fattori possono determinare una perdita della massa muscolare. Tra i principali fattori che possono influenzare la omeostasi proteica viene discusso il ruolo di un apporto calorico insufficiente, della leptina e della acidosi metabolica non adeguatamente compensata. Nel paziente in terapia dialitica, il trattamento emodialitico induce un transitorio ma significativo aumento del catabolismo proteico cui si associa una perdita netta di aminoacidi nel bagno di dialisi. La flogosi subclinica che spesso caratterizza i pazienti con insufficienza renale può determinare uno stato catabolico attraverso un'attivazione della

proteolisi muscolare e contribuendo inoltre alla riduzione del senso di fame che caratterizza spesso questi pazienti. In pazienti in emodialisi i livelli di albumina sono spesso ridotti. Diverse condizioni cliniche tra cui la flogosi o un apporto proteico non sufficiente possono contribuire alla patogenesi della ipoalbuminemia inducendo una riduzione della sua sintesi epatica.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Pietro Castellino
Medicina Interna "A. Francaviglia"
Policlinico Universitario - Edificio 29
Via S. Sofia, 86
95123 Catania
e-mail: pcastell@unict.it

Bibliografia

1. Riella C. Malnutrition in dialysis: Malnourishment or uremic inflammatory response? *Kidney Int* 2000; 57: 1211-32.
2. Chazot C, Laurent G, Charra B et al. Malnutrition in long dialysis survivor. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 61-9.
3. 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.
4. Kopple J, Monteon FJ, Shaib JK. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986; 29: 734-42.
5. 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.
6. Stenvinkel P, Pekoits-Filho R, Lindholm B. Leptin, Ghrelin and proinflammatory cytokines: compounds with nutritional impact in chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 2003; 10: 332-45.
7. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5.
8. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2748-52.
9. Monteon FJ, Laidlaw SA, Shaib JK, et al. Energy expenditure in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986; 30: 741-7.
10. Neyra R, Chen KY, Sun M, et al. Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 36-42.
11. Waterloo JC, Garlik PJ, Millward DJ. Protein turnover in mammalian tissues and in the whole body. *New York Elsevier-North Holland* 1978; p118-260.
12. Castellino P, Solini A, Luzi L, et al. Glucose and amino acid metabolism in chronic renal failure: effect of insulin and amino acid. *Am J Physiol* 1992; 262 (F31): F168-76.
13. Castellino P, Luzi I, Simonson DC. Effect of insulin and plasma amino acid concentrations on leucine metabolism in man. Role of substrate availability on estimates of whole body protein synthesis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1784-93.
14. 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.
15. Tom K, Young VR, Chapman T, et al. Long term adaptive responses to dietary protein restriction in chronic renal failure. *Am J Physiol* 1995; 268 (EM 31) E668-77.
16. Goodship TH, Mitch WE, Hoerr RA, et al. Adaptation to low-protein diets in renal failure: leucine turnover and nitrogen balance. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 66-75.
17. Giordano M, Castellino P, DeFronzo RA. Differential responsiveness of protein synthesis and degradation to amino acid availability in humans. *Diabetes* 1996; 45: 393-9.
18. Russ Price S. Regulation of protein turnover in health and disease: what determines the balance? *Seminars in dialysis* 1997; 10: 66-73.
19. Gibson NR, Fereday A, Cox M. Influences of dietary energy and protein on leucine kinetics during feeding in healthy adults. *Am J Physiol* 1996; 270: E282-91.
20. Warnock DG. Uremic acidosis. *Kidney Int* 1988; 34: 278-87.
21. 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.
22. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, et al. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 1995; 95: 39-45.
23. Garibotto G, Russo R, Sofia A, et al. Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 45: 1432-9.
24. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanism of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *New Engl J Med* 1996; 1897-905.
25. Debigaré R, Price SR. Proteolysis, the ubiquitin proteasome system, and renal disease. *Am J Physiol* 2003; 285: F1-8.
26. Williams B, Hattersley J, Layward E et al. Metabolic acidosis and skeletal muscle adaptation to low protein diets in chronic uremia. *Kidney Int* 1991; 40: 779-86.
27. Raj DS, Zager P, Shah VO, et al. Protein turnover and amino acid transport kinetics in end stage renal disease. *Am J Physiol* 2004; 286: E136-43.
28. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, et al. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 46: 830-7.
29. Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, et al. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62: 1054-9.
30. Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillette JR, et al. Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002; 110: 483-92.
31. Slomowitz LA, Monteon FJ, Grosvenor M, et al. Effect of energy intake on nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1989; 35: 704-11.
32. Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L, et al. Inflammation and nutrition in renal insufficiency. *Adv Ren Repl Ther* 2003; 10: 155-69.
33. Flores EA, Bistrian BR, Pomposelli JJ, et al. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest* 1989; 83: 1614-22.
34. Kaizu Y, Ohwaka S, Odamaki M, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 295-302.
35. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Semin Dial* 2002; 15: 329-37.

36. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1031-40.
37. Lowrie EG, Lew 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* 1990; 5: 458-82.
38. Giordano M, De Feo P, Lucidi P, et al. Increased albumin and fibrinogen synthesis in hemodialysis patients with normal nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 349-54.
39. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, et al. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1408-15.
40. Raj DS, Dominic EA, Wolfe R, et al. Coordinated increase in albumin, fibrinogen and muscle protein synthesis during hemodialysis: role of cytokines. *Am J Physiol* 2004; 286: E658-64.
41. Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, et al. Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 333-40.
42. Leon JB, Majerle AD, Soinski JA, et al. Can a nutrition intervention improve albumin levels among hemodialysis patients? A pilot study. *J Ren Nutr* 2001; 11: 9-15.
43. Loudon JD, Barlett K, Reaich D, et al. Effects of feeling on albumin synthesis in hypoalbuminemic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 266-71.