

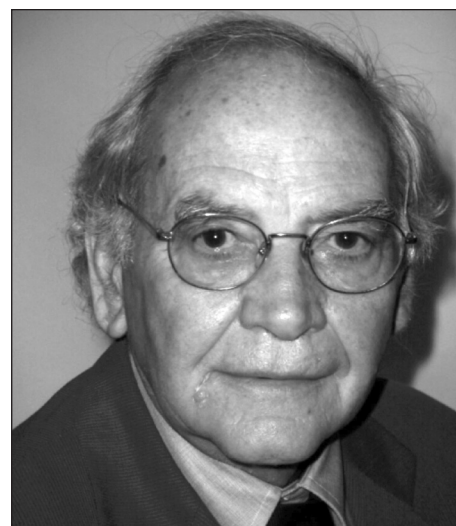
## INTERVISTA AL PROF. QUIRINO MAGGIORE: UN NEFROLOGO "NOMEN OMEN"

a cura di Mario Timio

**Chi dice dieta ipoproteica nell'insufficienza renale dice Maggiore (Fig. 1); chi dice Maggiore evoca subito la dieta ipoproteica. Professore, come e quando è nato questo binomio che ha scandito la storia della nefrologia italiana e internazionale a vantaggio dei nefropatici nel dilazionare l'accesso alla dialisi?**

L'idea del trattamento dietetico dell'uremia cronica è nata dopo il mio rientro da Londra, dove avevo trascorso un anno al *Royal Free Hospital* facendo ricerche sul trasporto epatico della bilirubina nei ratti. Tornato a Pisa alla fine del 1962 per riprendere il mio posto di assistente volontario nella Clinica Medica, mi sono dedicato all'assistenza dei malati in corsia. I nefropatici cronici con insufficienza renale costituivano la grande maggioranza dei ricoverati, ma disponevamo allora di ben pochi mezzi per alleviare le loro sofferenze. La terapia sostitutiva con rene artificiale per gli uremici cronici non era ancora diventata routine e l'unica opzione perseguibile rimaneva il trattamento conservativo basato sulla restrizione dell'apporto proteico con la dieta. Ma anche su questo tema le notizie in letteratura erano quanto mai scarse. Addis, nel 1948, aveva teorizzato la restrizione dell'apporto proteico per rallentare la progressione dell'insufficienza renale cronica in base ai suoi studi sui ratti con "*remnant kidney*", ma non ne riportava applicazioni sui malati. Di esperienze cliniche sulla dieta trovai pubblicazioni che riguardavano esclusivamente malati con insufficienza renale acuta: Borst (1948) aveva usato una miscela di polvere di uova, latte, zucchero e burro da somministrare per os, Bull (1949) una miscela di olio di arachidi, glucosio e vitamine da somministrare attraverso sondino naso-gastrico. Trattamenti del genere non erano certamente applicabili nel lungo termine ai malati cronici, che molto spesso lamentavano anoressia, nausea e vomito. Vagolavo fra i letti delle corsie piuttosto depresso cercando di trovare una soluzione per nutrire quei pazienti defedati con alimenti aproteici appetibili ricchi di calorie da integrare con proteine animali di alto valore biologico. Come cibi aproteici avevo provato la tapioca e i budini a base di burro e amido proposti da Carmelo Giordano, ma furono tentativi scoraggianti perché presto mi apparve

Fig. 1 -  
Prof. Quirino Maggiore



chiaro che questi alimenti non potevano servire come base di un trattamento cronico. Qualcuno ha detto che la persona che soffre rappresenta per il ricercatore lo stimolo più potente del pensiero creativo. Fu probabilmente il senso di frustrazione che provavo di fronte a tanta sofferenza a farmi venire l'idea di allestire alimenti a base di amido, non dolci, che assomigliassero il più possibile ai cibi che costituiscono il "*core*" dell'alimentazione in Italia: il pane e la pasta. Per il pane mi rivolsi a un nostro tecnico di laboratorio, il cui padre faceva il fornaio, pregandolo di preparare pane a base di amido di grano, mentre, per la pasta, mi rivolsi a mia madre, abruzzese di origini contadine, che, nella nostra famiglia, usava preparare la pasta fatta in casa parecchie volte alla settimana. Entrambi ebbero successo, mia madre riuscì a preparare tagliatelle e gnocchetti con amido di grano, che avevano poco da invidiare ai cibi corrispondenti preparati con farina normale, mentre il fornaio preparò con l'amido di grano un pane croccante senza sale come si usa in Toscana. Giubilo dei malati, che apprezzarono moltissimo quei cibi fatti in casa; il Prof. Monasterio, constatando l'effetto di questa dieta sugli indici ematici associato all'evidente miglioramento dei sintomi uremici, provvide rapidamente ad assumere con i fondi della Clinica una cuoca

(la mitica Sonia), che, dopo aver praticato un breve tirocinio presso mia madre, fu incaricata di allestire quotidianamente i primi piatti per i nefropatici in fase uremica, attività che ha continuato a svolgere successivamente per molti anni. *Wafer* non salati a base di fecola di patate furono fatti preparare, sempre a spese della Clinica, da un biscottificio di Navacchio, un paesino alle porte di Pisa. Successivamente, abbiamo contattato la grande industria alimentare che ha immesso sul mercato prodotti aproteici (pasta di vario formato, *wafer*, pane biscottato, ecc.), che, in seguito, verranno consumati in misura molto maggiore dai pazienti affetti da celiachia (questo è un credito che la Nefrologia può vantare nei confronti della Gastroenterologia).

**Nel corso degli anni la dieta ipoproteica ha avuto opinioni contraddittorie, oscillanti tra i convinti supporter e i critici oppositori. Questi ultimi basano la loro critica essenzialmente sulla diffusa sarcopenia e sulle annesse conseguenze determinate dalla dieta. I supporter asseriscono da sempre quello che oggi è tacitamente accettato da tutti: l'urea, la più abbondante delle tossine uremiche, è associata alla promozione dello stress ossidativo, alla modificazione di proteine coinvolte nel pathway dell'insulina e, in definitiva, all'insulino-resistenza. Ridurre l'urea è, perciò, vantaggioso. Lei, di fronte a questi oscillanti giudizi, come si è comportato nel tempo? Cioè, è andato avanti con la sua teoria o, accettando qualche critica, ha cercato strategie ipoproteiche più soft e, quindi, più facilmente accettabili?**

Nello studio originale l'apporto proteico giornaliero era di circa 20 grammi al giorno, di cui 12 costituiti da proteine di alto valore biologico (2 uova di gallina) e 8 da alimenti vegetali (frutta e verdura). L'apporto di sale veniva stabilito empiricamente in base al sodio urinario giornaliero e all'andamento della pressione arteriosa. Questa dieta così ristretta nell'apporto proteico e salino era stata concepita con il proposito di alleviare i sintomi uremici e di controllare l'ipertensione arteriosa, ma con la progressiva diffusione del trattamento dialitico intermittente è stata praticamente del tutto abbandonata (anche dal sottoscritto), salvo poi rinascere negli ultimi anni soprattutto per merito del gruppo nefrologico di Brescia che ha dimostrato che nei pazienti fragili di età molto avanzata la dieta ipoproteica offre, rispetto all'emodialisi, un'alternativa vantaggiosa anche in termini di sopravvivenza.

A partire dai primi anni '80, una restrizione molto meno severa dell'apporto proteico (0.6 g invece di 0.3 g per kg di peso corporeo) cominciò a essere sperimentata nei nefropatici con lo scopo di rallenta-

re la progressione del danno renale verso l'uremia, sulla falsariga di quanto succede nei ratti sottoposti all'asportazione dei 2/3 del parenchima renale. Molti studi clinici sono stati pubblicati su questo argomento. Le review sistematiche e le meta-analisi pubblicate finora suggeriscono nel loro complesso che la restrizione dell'apporto proteico rallenta la progressione delle nefropatie croniche verso la morte renale di circa il 30% o più, ma questi studi mostrano due limitazioni importanti: 1) l'aderenza dei pazienti alle restrizioni dietetiche prescritte è stata molto minore dell'atteso (quasi nessuno di quei trial ha usato pane e pasta aproteici che certo avrebbero migliorato la "compliance" dei pazienti) e ciò potrebbe averne in parte offuscato il beneficio sulla velocità di progressione del danno renale; 2) poiché le principali cause di morte nei nefropatici cronici sono le complicanze cardiovascolari, è lecito domandarsi se la limitazione delle proteine nella dieta, che necessariamente comporta un maggior consumo di carboidrati e grassi per assicurare l'apporto energetico necessario, non finisca con l'esaltarne l'effetto aterogeno sull'apparato cardiovascolare. Non abbiamo risposta a questa domanda perché la durata di quegli studi è stata troppo breve per consentire la rilevazione di eventuali effetti dannosi della dieta sull'apparato cardiovascolare. Per minimizzare il rischio aterogenico e per mantenere inalterato l'effetto benefico della restrizione proteica, penso possa essere utile una dieta di tipo mediterraneo in cui l'apporto calorico sia assicurato da carboidrati complessi a basso indice glicemico, come pasta e pane aproteici, associata a farmaci ace-inibitori e alla prescrizione di stili di vita anti-aterogeni (esercizio fisico, cessazione del fumo di tabacco, ecc.).

**Il nome di Maggiore è legato anche a un'altra grande conquista della tecnica dialitica: le basse temperature del circuito emodialitico risultano vantaggiose per i nefropatici, essenzialmente in termini di riduzione degli episodi ipotensivi. Qual è stata la dinamica di tale intuizione?**

Nel 1980 partecipai a un piccolo congresso a Parigi che, se non ricordo male, verteva principalmente sulle crisi ipotensive in corso di emodialisi extracorporea e sui contrapposti effetti emodinamici del processo diffusivo e del processo convettivo sulla stabilità emodinamica. Rimasi molto colpito dalle ipotesi proposte per spiegare il diverso effetto emodinamico fra processo diffusivo e processo convettivo; esse, oltre a sembrarmi assai poco convincenti se non addirittura cervelotiche, mi apparvero poco rassicuranti dal punto di vista della sostenibilità economica, perché erano chiaramente propedeutiche all'adozione delle

costose procedure depurative basate esclusivamente sulla convezione. A me la spiegazione più logica sembrò che nell'ultrafiltrazione isolata il sangue si raffredda nel circuito extracorporeo stimolando la vasocostrizione periferica, mentre, nella dialisi convenzionale, il sangue viene riscaldato, forse anche troppo, dal liquido di dialisi, favorendo vasodilatazione periferica e crisi ipotensiva in soggetti predisposti. Tornato a Reggio Calabria mi dedicai subito alla verifica di questa ipotesi. Per prima cosa pregai un nostro paziente dializzato, che lavorava come fisico nell'Università di Messina, di preparare dei termistori per misurare la temperatura del sangue nelle linee extracorporee. I dati ottenuti confermarono l'ipotesi di lavoro: durante l'ultrafiltrazione isolata, la temperatura del sangue che rientra nel paziente diminuisce, mentre aumenta nel corso dell'emodialisi convenzionale. Aggiustando opportunamente la temperatura del dialisato era possibile riprodurre la temperatura registrata nel sangue di rientro durante l'ultrafiltrazione isolata. Al congresso EDTA del 1981 a Parigi presentammo dati che dimostravano che se nell'emodialisi si manipolava il riscaldamento del dialisato in modo da rendere la temperatura del sangue extracorporeo uguale a quella registrata durante l'ultrafiltrazione isolata, la pressione arteriosa veniva protetta in egual misura nelle due procedure. L'anno successivo (Congresso ASAIO, Chicago 1982) presentammo dati che dimostravano che la stabilità emodinamica durante emofiltrazione poteva essere ottenuta dall'emodialisi fredda quando ne venivano riprodotte anche le condizioni termiche. I nostri studi hanno ricevuto successivamente numerose conferme e la manipolazione della temperatura del dialisato viene attualmente raccomandata dalle Linee Guida sia europee (EBPG) che americane (KDOQI).

**Anche se lei è famoso nella classe nefrologica italiana, non tutti conoscono a fondo il suo curriculum e segnatamente le motivazioni del suo trasferimento a Reggio Calabria, come primario della struttura di Nefrologia e Dialisi. Vuole aiutare i nostri lettori a conoscerla meglio?**

È difficile contenere in poche battute la risposta a questa domanda, ma cercherò di essere il più breve possibile.

Esponenti dell'amministrazione dell'ospedale di Reggio Calabria vennero a trovarmi a Pisa nel 1971 chiedendomi di organizzare un presidio nefrodialitico in quella città. Ci fu una lunga trattativa nel corso della quale io posi come condizione quella di riprodurre a Reggio Calabria le stesse condizioni di lavoro che avevo in Clinica Medica, specialmente

per quanto riguardava laboratorio, istologia, radiologia e cucina dietetica. Il vecchio ospedale non aveva spazio per una nuova divisione, circostanza per me fortunata questa, perché esso, oltre a essere fatiscente, lasciava molto a desiderare per livello tecnologico e qualità generale dell'assistenza; venne, perciò, affittato un palazzo di 4 piani, originariamente destinato a civile abitazione, in un quartiere popolare della città chiamato "Gebbione", a distanza di circa 6 chilometri dall'ospedale Melacrino e Bianchi. In quel palazzo trovarono posto la sezione dialisi, le corsie distribuite su due piani (maschi e femmine), i laboratori di analisi biochimica e di immuno-istopatologia, due sale operatorie, radiologia, ambulatori, biblioteca e cucina. L'attività clinica ha avuto inizio nel Maggio 1972, pochi mesi dopo la morte del Prof. Monasterio, evento forse decisivo nello spingermi ad accettare il trasferimento. Qualche anno dopo (1976) alla Divisione Nefrologica è stato annesso un Centro del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

L'esperienza a Reggio è stata per me unica, meravigliosa, esaltante. Grazie ad essa sono maturate professionalità importanti e di rilievo anche in discipline al di fuori della Nefrologia come Chirurgia Generale, Urologia, Laboratorio di Immunologia e Tipizzazione Tessutale. La nostra attività ha prodotto contributi clinici rilevanti soprattutto nella nefropatia ostruttiva con insufficienza renale cronica (in quell'Ospedale non era mai stato praticato un intervento chirurgico in pazienti con insufficienza renale dovuta a ostruzione delle vie urinarie, malgrado questa condizione morbosa avesse una prevalenza in quel territorio molto più alta che in altre zone d'Italia). Al Congresso SIN del 1975 (Villa S. Giovanni) presentammo una relazione ove si riportava l'uso della pielografia translombare, a quel tempo assai poco praticata in Italia, per definire il livello dell'ostruzione e minimizzare il danno renale acuto da mezzo di contrasto endovena ad alte dosi, una complicanza che siamo stati i primi a documentare. Nella stessa relazione presentammo i risultati incoraggianti del trattamento chirurgico in un'ampia casistica di nefropatia ostruttiva con insufficienza renale. Successivamente (Congresso SIN di Trieste, 1978) abbiamo proposto di eseguire sistematicamente l'esame ecografico renale come *screening* della nefropatia ostruttiva in tutti i nefropatici cronici con insufficienza renale con lo scopo di individuare i casi di nefropatia ostruttiva potenzialmente reversibile.

Un altro contributo di rilievo in questa prima fase di attività è stato quello di dimostrare che la cosiddetta ipertensione dialisi resistente, per la quale veniva raccomandata a quei tempi la nefrectomia bilatera-

le, poteva esser ben controllata per via farmacologica (propranololo) quasi in tutti i casi. Un collega del Nord Italia venuto a visitarmi rimase colpito dall'assetto organizzativo della nostra Divisione e la definì "le petit Necker de l'Italie"; penso che la definizione fosse appropriata.

**Reputo che tra i suoi allievi, Carmine Zoccali è quello che le ha dato maggiori soddisfazioni in termini scientifici, carrieristi, organizzativi e di grande visibilità. È certo che Carmine è stato un *opinion leader* in Italia e all'estero. La sua recente nomina a *Editor-in-Chief* di NDT ne è solo una manifestazione. Visto da vicino, può descriverci come e se la sua influenza umana e culturale abbia contribuito a renderlo così famoso?**

Questa domanda andrebbe posta a lui più che a me. Carmine è entrato come mio assistente nel 1972, lo ricordo come un ragazzo solare, avido di apprendere, un'intelligenza serena, come avrebbe detto Monasterio. Di lui mi ha colpito soprattutto l'equanimità: non l'ho mai sentito parlare male dei suoi potenziali competitori, anzi, se accennavo io una critica, lui si schierava subito in loro difesa. Per me è stato sempre un piacere parlare con Carmine, verso sera veniva a trovarmi nel mio ufficio e si discuteva di argomenti vari, soprattutto di articoli scientifici letti o da leggere, in una sorta di "brainstorming" per progetti di ricerca che quasi mai si sarebbero realizzati. Si finiva con un bicchierino di *whisky*, che metteva entrambi di buon umore, prima di salutarci. Carmine è un didatta nato, come ha dimostrato con la sua creatura "NDT Educational", il sito web di aggiornamento nefrologico di gran lunga da me preferito. Sono sicuro che farà ancora meglio come Editore di NDT. Io sono molto orgoglioso di averlo avuto come allievo. Devo aggiungere che sono stato quasi sempre molto fortunato anche con gli altri collaboratori sia a Pisa che a Reggio Calabria e a Firenze. Molti di essi hanno raggiunto posizioni apicali, rispettivamente in Nefrologia, Medicina Interna, Chirurgia Generale, Urologia, Laboratorio, Anestesia e Rianimazione.

**La domanda di rito: come vede lei la nefrologia del presente e, soprattutto, del futuro e quali suggerimenti può dare, proprio sulla scorta della sua polivalente esperienza, per evitare il collasso organizzativo della nefrologia, una disciplina che lei ha contribuito a creare e a far crescere?**

Come pensionato ormai fuori dal circuito scientifico e assistenziale, dubito di avere titoli per dare suggerimenti. A naso ho l'impressione che la nostra specialità stia diventando piuttosto asfittica, perché si è rinsecchito il suo cordone ombelicale con la Medicina Interna. Non dobbiamo dimenticare che la nefrologia è stata la quintessenza della medicina interna sin dai tempi di nostro padre Richard Bright (provo un fremito di orgoglio e ammirazione ogni volta che rileggo quella sua frase: "*the enlarged heart bespeaks some sort of obstruction...*"). Da giovane consideravo l'ipertensione arteriosa campo di pertinenza essenzialmente nefrologica, credo a ragione, perché la storia della medicina mostra che i progressi delle conoscenze in questo settore sono stati promossi essenzialmente dagli studi sperimentali e clinici sul ruolo del rene; mai avrei potuto credere che essa diventasse dominio di altre specialità, sia come gestione clinica che come argomento di ricerca. Lo stesso mi pare stia succedendo con le nefropatie secondarie a malattie sistemiche. Il nuovo assetto organizzativo che si sta diffondendo negli ospedali credo non favorisca la propensione dei Nefrologi alla ricerca clinica ed è un peccato, perché in passato essi hanno dato tanto al progresso delle nostre conoscenze.

**Indirizzo dell'Intervistatore:**

Prof. Mario Timio  
Via XX Settembre 22  
06121 Perugia  
e-mail: timma@libero.it

**Indirizzo dell'Intervistato:**

Prof. Quirino Maggiore  
Via delle Fonti 62  
50012 Firenze  
e-mail: maggiore\_quirino@libero.it