



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

Scuola di Medicina – Polo San Luigi Gonzaga

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

Federico Gennaro



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

Scuola di Medicina – Polo San Luigi Gonzaga

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

Renire: dimagrire per preservare la funzione renale. Uno studio prospettico osservazionale.

Relatore: Prof.ssa Giorgina Barbara Piccoli

Candidato: Federico Gennaro

ANNO ACCADEMICO 2013/2014

INTRODUZIONE

Dalla definizione di obesità, al contesto di questa tesi

Wikipedia, la fonte più usata di informazioni mediche dalla popolazione generale, definisce così l'obesità: “Obesity is a medical condition in which excess body fat has accumulated to the extent that it may have a negative effect on health, leading to reduced life expectancy and/or increased health problems.”

Sebbene poi il testo, in linea con la definizione della World Health Organization, quantifichi il concetto di obesità facendo riferimento al body mass index (BMI), il punto cruciale rimane quello di un “sovrappeso pericoloso per la salute”. Questa interpretazione più ampia e qualitativa è quella che si applica meglio a condizioni, come la malattia renale cronica, in cui un peso elevato rappresenta un elemento peggiorativo nei confronti della salute, accelerando l'evoluzione della patologia dominante e complicandola attraverso l'interferenza tra le plurime cause di morbidità.

Sebbene l'obesità sia ben riconosciuta come causa, concausa o elemento di peggioramento clinico in corso di differenti malattie, tra cui le cardiopatie croniche, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, il diabete mellito di tipo II o la vasculopatia diffusa, il suo ruolo nella patogenesi e nell'evoluzione delle malattie renali croniche resta ancora da definire.

A livello mondiale, l'obesità e la malnutrizione sono legate da un legame quasi paradossale: infatti, essere “malnutriti” oggi tende a perdere il significato originario di “ipo” nutriti, per assumere quello di nutriti male, come qualità e quantità, includendo in questo ampio capitolo le patologie legate ad un apporto eccessivo di alimenti, spesso di scarsa qualità (1).

In questo senso, l'epidemia di obesità non riguarda solo e tanto i Paesi più ricchi e le classi più abbienti, ma colpisce in maniera particolarmente importante le classi ed i soggetti meno abbienti in ambiti in cui il problema della non sufficiente nutrizione viene sostituito da quello di una nutrizione non sana né adeguata. Questa situazione del “grasso-malnutrito” rappresenta

attualmente una sfida di estrema importanza a livello mondiale, con importanti ricadute sulla salute pubblica ed effetti a lungo termine ancora non completamente noti anche perché il trend in marcato aumento si è verificato solo negli ultimi 30-40 anni (1-2).

Da un punto di vista epidemiologico, le più recenti stime della World Health Organization (WHO) considerano più di 1,4 miliardi di persone adulte nel mondo affette da sovrappeso, di cui più di 200 milioni sono uomini obesi (7,7% circa) e 300 milioni donne obese (11,9% circa) (3). In considerazione dell'aumento della popolazione mondiale e tenendo conto del trend secolare in ascesa, si stima che entro il 2030 il numero di adulti affetti da sovrappeso possa raggiungere i 2 miliardi circa, di cui quasi la metà francamente obesi (5, 6).

A livello globale, è possibile apprezzare profonde differenze nella prevalenza dell'obesità nella popolazione generale, che rispecchiano i livelli di distribuzione del reddito pro-capite ed in misura minore il tasso medio di scolarizzazione. Da ciò consegue una maggiore prevalenza dell'obesità nel Nord America, nell'Europa Occidentale e nell'America Latina, con valori maggiori del 20% per età superiori a 70 anni (1, 6).

Da questo punto di vista, particolarmente interessante ed accurata risulta essere l'analisi della prevalenza e del trend dell'obesità nella popolazione statunitense nel periodo **1999-2008**, effettuata nell'ambito dello studio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey): tale studio ha messo in evidenza come la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità sia ormai superiore, rispettivamente, al 60% e al 30%, con un trend lineare di crescita di quasi il 5% rispetto al decennio precedente. Questi dati sono, secondo numerose revisioni, pressoché sovrapponibili a quelli Europei, soprattutto per quanto riguarda gli stati del Centro, dell'Est e del Sud Europa. Tale distribuzione geografica potrebbe essere spiegata, almeno in parte, da condizioni socio-economiche maggiormente disagiate rispetto alle regioni del Nord Europa, dove infatti si registra globalmente una prevalenza di soggetti obesi inferiore al 10% (2, 4).

In Spagna ed in Italia, invece, la prevalenza stimata da numerose revisioni si attesta intorno a valori del 20% circa; probabilmente in questi Paesi la progressiva urbanizzazione e la

globalizzazione di determinati stili di vita hanno avuto un impatto negativo sulla tradizionale dieta Mediterranea (7).

In Italia, in realtà, le più recenti stime epidemiologiche ridimensionano la prevalenza stimata dell'obesità a circa l'8,3% negli uomini e 8,1% nelle donne (40,6 % e 24,6% rispettivamente per il sovrappeso), con un incremento negli ultimi 25 anni del 3,6% negli uomini (0,144% /anno) e dell' 1,4% nelle donne (0,056% /anno). La prevalenza inoltre aumenta in modo significativo con l'età, si riduce con il livello di scolarità, ed è decisamente più frequente nel Sud Italia rispetto al Nord Italia (8, 9).

Tali dati, seppur rappresentativi di un importante problema di salute, appaiono comunque decisamente inferiori rispetto agli Stati Uniti, dove, di fatto, l'epidemia di obesità sta assumendo contorni sempre maggiori: ciononostante, il “problema sovrappeso” sta assumendo sempre maggior rilevanza anche nel nostro Paese, con importanti ricadute sullo stato di salute generale e sull'economia sanitaria (7 – 9).

Le misure dell'obesità

Il Body Mass Index (BMI) è l'indice di più ampio impiego nella definizione dell'obesità, che deve la sua popolarità alla semplicità d'uso e alla sua applicabilità indipendentemente dalla razza, nei soggetti adulti di qualunque età; esso viene definito dal rapporto tra il peso del paziente espresso in chilogrammi e la sua altezza al quadrato espressa in metri (kg/m^2).

Secondo la definizione attualmente in uso, si considera sovrappeso un BMI maggiore o uguale a 25 ed obesità un BMI maggiore o uguale a 30. L'obesità può essere a sua volta suddivisa in grado I (BMI 30 - $<35 \text{ kg}/\text{m}^2$), grado II (BMI 35 - $<40 \text{ kg}/\text{m}^2$) e grado III (BMI $>40 \text{ kg}/\text{m}^2$) (3).

Sebbene il BMI sia un indice di facile impiego, ed usato perciò anche in molte linee guida nutrizionali, è stato sottolineato da numerosi Autori come questo parametro sia scarsamente indicativo della distribuzione della massa grassa corporea. Questo limite è particolarmente

importante in corso di alcune malattie che si associano ad una riduzione della massa magra, come il diabete o la malattia renale cronica (11, 13).

Tra le altre misure proposte, la valutazione della misura della circonferenza vita (waist circumference, WC) e del rapporto circonferenza vita-fianchi (waist to hip ratio, WHR) sono risultati superiori in numerosi studi osservazionali rispetto al solo BMI nella corretta valutazione e classificazione dell'obesità. Sono attualmente considerati valori patologici in soggetti maschili di origine caucasica una circonferenza vita >102 cm ed un WHR > 0,9, >88 cm e >0,8 nei soggetti di sesso femminile (11, 15).

Una revisione sistematica del 2010 ha evidenziato l'utilità del rapporto circonferenza vita-altezza (waist-to-height ratio, WHtR) quale ulteriore strumento nella valutazione della distribuzione del grasso corporeo: un valore >0,5 è risultato indicare, oltre ad un'obesità di tipo addominale, anche un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, ipertensione, dislipidemia, diabete e malattia renale cronica (14, 15).

L'indice di conicità (conicity index) è invece una misura antropometrica che permette di stimare l'accumulo di grasso addominale utilizzando la circonferenza vita, l'altezza ed il peso. Questo indice sembra particolarmente utile nell'identificare quei pazienti affetti da obesità addominale con BMI <25 kg/m² ed è particolarmente validato in Letteratura, insieme al WHtR, nei pazienti nefropatici (11, 15):

$$Conicity\ Index = \frac{WC(m)}{0,109x \sqrt{\frac{peso(kg)}{altezza(m)}}$$

La misurazione del grasso sottocutaneo mediante l'impiego del plicometro permette, oltre a stimare la massa grassa, anche di quantificare, seppur in modo approssimativo, le masse muscolari; nel corso degli anni sono state proposte svariate equazioni per calcolare la massa

grassa corporea totale a partire dalle singole misurazioni, effettuate in genere a livello del tricipite e del bicipite o, più raramente, in regione sottoscapolare/soprailiaca.

L'impiego del plicometro, pur presentando alcuni vantaggi, soprattutto per la facilità d'uso, presenta alcuni limiti: nei soggetti obesi sembra infatti che possa sottostimare, talora in modo importante, l'adiposità intra-addominale (uno dei fattori principali di rischio nello sviluppo della sindrome metabolica), oltre ad essere presente nelle misurazioni una certa variabilità operatore-dipendente (16).

La bioimpedenziometria, metodica che permette di determinare la composizione corporea (massa grassa, massa magra e acqua totale) mediante misura dell'impedenza del corpo al passaggio di una corrente elettrica a bassa potenza e alta frequenza, è accreditata in Letteratura come il mezzo migliore in quanto ad affidabilità nella stima dell'adiposità corporea totale. L'apparecchiatura si compone di 4 elettrodi applicati, rispettivamente, sul dorso delle mani e dei piedi di un emilato; ad essi vengono collegati i fili conduttori attraverso cui viene fatta circolare la corrente, che, attraversando le strutture corporee, subirà un calo di intensità dovuta all'impedenza associata ai diversi tessuti; il segnale risultante (ovvero la risposta in termini di intensità elettrica) viene trasmesso ad un apparecchio trasduttore che raccoglie i dati traducendoli in misure corporee (17).

Anche questa metodica non è priva di limiti, ad esempio lo scarto tra dato reale e dato rilevato è stato quantificato intorno al 4%, ma l'errore analitico può variare in maniera consistente da un individuo all'altro. Anche per questa ragione, la valutazione seriata, con multiple misurazioni della massa grassa corporea mediante bioimpedenziometria, è quella più fortemente raccomandata, soprattutto per una stima oggettiva della riduzione del grasso viscerale nel corso del tempo (3, 11, 17).

La sindrome metabolica

Il concetto di sindrome metabolica come via finale comune di malattie e fattori predisponenti che spesso si influenzano a vicenda, determinando circoli viziosi difficili da interrompere nella pratica clinica, è stato proposto per la prima volta da Reaven nel 1988 (5, 18).

In realtà, già a partire dagli anni '50, alcuni studi hanno messo in relazione l'accumulo di grasso nelle regioni addominali, in particolare nel tessuto adiposo viscerale, col diabete, l'aterosclerosi e la calcolosi urinaria; a partire dalla fine degli anni '70 si è fatto strada all'interno del mondo scientifico il termine di "sindrome X" o "sindrome metabolica" ad indicare una stretta associazione di obesità, diabete mellito, ipertensione arteriosa e steatosi epatica (18). La prima definizione formale di tale sindrome risale però solo al 1998, ad opera della World Health Organization, che focalizza per la prima volta l'attenzione su alcuni fattori cardine nella sua patogenesi e nel suo sviluppo, ovvero l'iperglicemia, l'ipertensione arteriosa, l'ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL e, per l'appunto, l'obesità (soprattutto di tipo centrale o androide, determinata dall'accumulo di grasso viscerale) (5, 18). Nel 2009, infine, è stata pubblicata da parte della International Diabetes Federation (IDF) e dell'American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute l'ultima definizione di sindrome metabolica, che include i cinque elementi chiave individuati originalmente da parte della National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) nel 2005 (Tabella 1). Attualmente tale sindrome, rinominata plurimetabolica in accordo con la sua poli-distrettualità, è definita dall'associazione di obesità centrale, insulino-resistenza, iperinsulinemia, intolleranza glucidica o diabete mellito tipo II, dislipidemia ed ipertensione arteriosa (5, 19).

Le differenti definizioni che si sono susseguite negli anni hanno determinato la rilevazione di una serie di valori di prevalenza nella popolazione molto variabili, con una forchetta compresa tra lo 0,8% e il 35,3%. Numerosi studi epidemiologici hanno infatti valutato i diversi aspetti della sindrome metabolica singolarmente, e solo alcuni di essi l'hanno

considerata come un tutt'uno, motivo per cui i dati presenti in Letteratura sono particolarmente eterogenei (20-22).

Nell'ambito dello studio NHANES, condotto nel periodo 1999-2008, si è osservato come la sindrome metabolica colpisca ormai più di 50 milioni di soggetti adulti negli Stati Uniti, con un incremento rispetto al decennio precedente di circa il 20% (4, 5). Dati analoghi sono stati raccolti in numerosi studi in America Latina ed in Asia, con prevalenze stimate tra il 15% ed il 25% della popolazione (5).

In Italia, secondo recenti studi, la sindrome metabolica interesserebbe circa il 25% degli uomini ed il 27% delle donne, equivalenti a circa 14 milioni di individui (5, 8, 22).

Tabella 1. Elementi cardine sindrome metabolica.

| Fattore di rischio | Definizione ATP III |
|----------------------------|--|
| Adiposità | Valori cut-off popolazione specifici di circonferenza vita ^a |
| Trigliceridi | ≥150 mg/dl o uso di farmaci specifici |
| Colesterolo HDL | <50 mg/dl per le donne, <40 mg/dl per gli uomini, o uso di farmaci specifici |
| Pressione arteriosa | PAS/PAD ≥130/85 mmHg o uso di farmaci specifici |
| Glicemia | ≥100 mg/dl o uso di farmaci ipoglicemizzanti |

^a valori cut-off di circonferenza vita nei soggetti di origine europea ≥102 cm negli uomini e ≥88 cm nelle donne

Obesità e malattia renale cronica: un paradosso epidemiologico

Se si introduce su Medline il termine obesità insieme a quello di dialisi e di chronic kidney disease, un termine ricorrente è quello di “paradosso”. Infatti, sebbene numerosi studi segnalino un pericoloso incremento dell'obesità in corso di malattia renale cronica e ne mettano in relazione la presenza con un rischio consistente di peggioramento funzionale

renale, non vi sono dati chiari a favore del fatto che la correzione del sovrappeso possa portare ad un rallentamento dell'evoluzione del danno o ad un miglioramento funzionale renale.

L'epidemia di obesità non risparmia i soggetti affetti da malattia renale cronica. In Letteratura sono presenti numerosi studi, estremamente eterogenei tra di loro: i risultati mostrano un preoccupante trend in crescita, con un BMI di ingresso in dialisi nella popolazione statunitense che si attesta intorno a $27,5 \text{ kg/m}^2$ nel 2002, in netto aumento rispetto ai $25,7 \text{ kg/m}^2$ del 1995. A sua volta, l'epidemia di obesità ha probabilmente contribuito in maniera diretta all'aumento dei casi di malattia renale cronica terminale (end-stage renal disease, ESRD) legati, in USA come in Europa, prevalentemente al diabete ed alla vasculopatia sistemica (5, 12).

Tuttavia, a dispetto dei teorici vantaggi del trattare l'obesità per i suoi effetti dannosi sulla funzione renale, l'ipertensione e la proteinuria/albuminuria, il ricorso ad un regime dietetico in pazienti con malattia renale cronica è altamente controverso. Se, infatti, per i soggetti affetti da malattia renale cronica nei primi stadi si è pressoché universalmente concordi sull'opportunità di interventi mirati per contrastare il sovrappeso e le sue conseguenze (attraverso un incremento dell'attività fisica, la promozione di un miglior stile di vita od interventi diretti sull'alimentazione), vi sono molti più dubbi per i pazienti con malattia renale cronica più avanzata, in procinto di entrare in dialisi o già in terapia sostitutiva. In questi pazienti, infatti, si è constatata la possibile induzione di un ipercatabolismo, con riduzione della massa magra corporea e sostanziale aumento della mortalità (10-13).

E' questo il concetto di "paradosso dell'obesità", un buon esempio di "reverse epidemiology": a differenza di quanto osservato nella popolazione generale, il sovrappeso e l'obesità si correlano ad un minor rischio di morte a breve termine in dialisi, non andando a configurare la tipica curva peso-sopravvivenza a forma di U (U-shaped) presente nella popolazione generale. Le prime analisi di questo fenomeno risalgono ormai a più di trent'anni fa, e negli anni si sono susseguiti numerosi studi che non solo hanno verificato un'apparente assenza di

associazione tra valori patologici di BMI e mortalità, ma anche una riduzione della mortalità e dei tassi di ospedalizzazione nei pazienti obesi in dialisi (23, 24).

Si tratta in effetti di un affascinante epifenomeno, ben evidente in una popolazione a bassa attesa di vita, come quella in dialisi: la malnutrizione ha un effetto estremamente importante sulla mortalità a breve termine nei pazienti con insufficienza renale avanzata (meglio studiati in questa popolazione “chiusa”); tale effetto offusca quello dell'obesità che, al contrario, protegge dalla malnutrizione proteica e sistemica i pazienti uremici. Dove la mortalità in dialisi rimane elevata, per ragioni cardiovascolari, infettive e neoplastiche, come negli USA, queste cause di morte competono con la mortalità legata all'obesità e ne livellano l'eventuale incremento. Questa mortalità competitiva, che negli anni ha portato ad un nichilismo generalizzato per quanto riguarda gli interventi di riduzione del peso nei pazienti con malattia renale cronica avanzata, è ora meno evidente, almeno in Paesi in cui la mortalità in dialisi è meglio controllata dall'incremento di efficacia e di efficienza dei trattamenti dialitici. Infatti, la più prolungata sopravvivenza della popolazione in dialisi permette di evidenziare svantaggi a lungo termine altrimenti non evidenti (23-27, 67).

L'interesse per la mortalità competitiva e per l'effetto negativo a lungo termine dell'obesità nei pazienti in trattamento sostitutivo dell'uremia cronica (dialisi e trapianto) è stato uno degli elementi che hanno portato all'identificazione di una nuova sindrome, la cosiddetta “MIA syndrome” (Malnutrition, Inflammation, and Atherosclerosis syndrome), nella quale l'infiammazione sistemica, a sua volta legata all'aterosclerosi, è la causa principale della malnutrizione e del wasting proteico, anche a fronte di un introito alimentare ancora relativamente conservato. Numerosi studi condotti in Europa e negli USA hanno evidenziato la presenza di un'attivata risposta infiammatoria nel 30%-50% dei pazienti con malattia renale cronica terminale. La causa è presumibilmente da ricercare non tanto nel trattamento dialitico in sé, quanto piuttosto ad uno stato infiammatorio cronico sostenuto dalle numerose comorbidità, infezioni ripetute, accumulo di prodotti avanzati della glicazione (advanced

glycation products, AGEs) e citochine pro-infiammatorie, sia legate al trattamento dialitico mai perfettamente biocompatibile, sia presenti nella patologia di base stessa (28, 29).

La malnutrizione calorico-proteica (Protein Energy Wasting, PEW, Tabella 2) sembrerebbe contribuire a tale sindrome, ed essere a sua volta accentuata dagli elevati livelli di citochine pro-infiammatorie ad azione diretta sul sistema gastrointestinale, sull'appetito e sulla spesa energetica complessiva (25).

Si tratta di un modello molto interessante che permette di dare un'interpretazione univoca a differenti elementi osservati nella pratica clinica. Tuttavia, un suo limite è legato all'impiego dell'albumina sierica quale principale e spesso unico marker di malnutrizione, senza considerare come bassi livelli di albumina possano essere conseguenza più del processo infiammatorio-aterosclerotico che di una malnutrizione in senso stretto. In tal senso, alcuni Autori hanno sottolineato come questo “paradosso dell'obesità” possa presentare importanti differenze in alcune sotto-popolazioni di pazienti in trattamento dialitico (ad esempio, di tipo razziale o riguardanti la modalità di dialisi).

La controversia è aperta; spiegazioni semplicistiche sono probabilmente sempre meno soddisfacenti ed il ruolo di un BMI <23 kg/m² quale marker predittivo di malnutrizione proteico-energetica nei pazienti in emodialisi sembra oggi non più valido (25-29).

Tabella 2. Parametri di definizione PEW (protein-energy wasting) nei pazienti in trattamento dialitico sostitutivo.

| Categorie | Parametri |
|----------------------------|---|
| Ematochimici | Bassi livelli sierici di albumina, transtiretina o colesterolo |
| Massa corporea | Involontaria perdita di peso, riduzione BMI o della percentuale di massa grassa corporea totale |
| Massa muscolare | Riduzione masse muscolari, circonferenza braccio (mid-arm muscle circumference, MMC) |
| Introito alimentare | Involontaria riduzione dell'introito proteico od energetico |

Meccanismi patogenetici in atto nel complesso rapporto obesità-malattia renale cronica

L'associazione tra sindrome metabolica e malattia renale cronica è stata oggetto di numerose revisioni sistematiche; il rapporto è stretto, ma i meccanismi fisiopatologici non sono ancora del tutto chiariti. Per quanto riguarda l'insulino-resistenza sembra che il danno renale possa essere mediato dall'attivazione di alcuni specifici pathways metabolici, tra cui l'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), l'aumento di espressione di alcuni fattori di crescita (ad esempio insulin growth factor-1, IGF-1, o transforming growth factor- β , TGF- β) e la conseguente espansione del mesangio, con incremento della domanda metabolica renale ed iperfiltrazione glomerulare. In aggiunta a ciò, è stato osservato un incremento generalizzato a livello dell'endotelio vascolare della formazione di radicali liberi dell'ossigeno. E' stato inoltre dimostrato come l'obesità addominale comporti la presenza di uno stato pro-infiammatorio, con incremento dello stress ossidativo ed esaltazione dei processi di aterosclerosi (5, 10).

I valori elevati di pressione sanguigna, unitamente alla dislipidemia, contribuiscono ai meccanismi sopracitati, oltre a mediare un processo di nefroangiosclerosi con attivazione del sistema simpatico, estremamente dannoso a livello renale. Al di là del concetto di sindrome metabolica e dei suoi elementi di definizione, è comunque consolidato che l'obesità rappresenti uno dei principali fattori di rischio nello sviluppo di patologie quali l'ipertensione e il diabete, due tra le più comuni cause di malattia renale terminale (ESRD). Oltre a questo, la sindrome metabolica risulta coinvolta da più di trent'anni nella genesi o nella progressione di alcune forme specifiche di malattia renale, quali ad esempio la glomerulosclerosi focale e segmentaria nella variante peri-ilare o, secondo alcuni Autori, la nefropatia a depositi di IgA (10-12, 69).

L'obesità infine, oltre ad essere un fattore di rischio indipendente per la malattia renale cronica, comporta invariabilmente, soprattutto nel lungo termine, numerose comorbidità

(sleep-apnea, osteoartrite, problematiche psicosociali di vario tipo) che possono incidere non solo sullo stato di salute generale del soggetto, ma anche indirettamente a livello renale, sia in maniera ormono-mediata, sia per la necessità di incrementare il carico farmacologico, particolarmente deleterio per quanto riguarda le terapie antidolorifiche. E' diventato necessario perciò, per un approccio clinico razionale ed integrato al problema, considerare l'obesità non solo come causa ma anche concausa di malattia renale cronica (11).

Perdere peso, o non perdere peso?

Ad oggi, non vi sono prove sicure che indichino con certezza un ruolo positivo della perdita di peso nei pazienti con malattia renale cronica avanzata.

Il paradosso dell'obesità si complica, nella pratica clinica, con un altro paradosso: nonostante non vi siano indicazioni di un vantaggio nel calo ponderale in un paziente uremico, molti Centri per il trapianto renale non inseriscono nelle loro liste d'attesa pazienti con BMI >35 kg/m². I motivi alla base di tale scelta risiedono nell'incremento dei rischi nei pazienti con BMI patologico specie nel periodo immediatamente successivo al trapianto, in particolare per quanto riguarda il rischio infettivo, di deiscenza della ferita chirurgica, di rigetto acuto e di ritardata funzionalità dell'organo. Alcuni studi dimostrerebbero una maggior frequenza di fallimento del trapianto in pazienti con BMI maggiore o uguale a 35 kg/m² (dati provenienti da più di 70.000 trapianti renali). E' importante però sottolineare ancora una volta come tali risultati siano in genere il frutto di studi osservazionali retrospettivi, che hanno utilizzato come unico parametro di valutazione il BMI, tralasciando altri possibili (e probabilmente più accurati) criteri di valutazione dell'adiposità, soprattutto viscerale. Recenti evidenze inoltre hanno dimostrato come, attraverso un'attenta selezione dei pazienti ed analisi delle loro comorbidità, sia possibile ottenere dei buoni risultati in termini di sopravvivenza a 5 anni dal trapianto renale anche in pazienti con BMI fino a 40 kg/m². Per di più in Letteratura non sono presenti studi che abbiano distinto la perdita di peso intenzionale, pre-trapianto, da quella

involontaria, risultato di patologie preesistenti o di comorbidità: tale considerazione potrebbe spiegare perciò la mancanza di una associazione tra la perdita di peso controllata e la sopravvivenza post-trapianto (30-32, 70).

Alla luce di queste incertezze, assume valore la gestione integrata di questi pazienti, favorendo un regime di perdita di peso controllato in tutte le fasi della malattia renale, cercando di mantenere il più possibile la massa muscolare ed evitando così gli effetti negativi a breve e lungo termine della sarcopenia da calo ponderale (33).

Come perdere peso nella malattia renale cronica?

Il miglior approccio per la perdita di peso, nonostante un numero rilevante di studi in tal senso, è ben lungi dall'essere stato identificato (34, 35).

Le linee guida sviluppate e pubblicate dalla National Kidney Foundation (Kidney Disease Outcome Quality Initiative, K/DOQI) sono molto precise e puntuali per quanto riguarda l'apporto dei singoli nutrienti nelle varie fasi della malattia renale cronica (Tabella 3), tuttavia risultano carenti per quanto riguarda l'approccio da scegliere per i pazienti in sovrappeso (36-38). Peraltro, anche a causa di un'inveterata abitudine alla limitazione dietetica nei pazienti in dialisi (poco fosforo, poco potassio, pochi lipidi, pochi zuccheri a rapido assorbimento), la definizione di un programma dietetico in dialisi diventa estremamente difficile.

La riduzione dell'introito calorico è il metodo maggiormente indicato in Letteratura, anche se tale tipo di approccio non è sempre di facile attuazione in questo tipo di pazienti. Un approccio pratico suggerito da alcuni Autori prevede una restrizione dell'introito calorico di circa 500 kcal/die, che dovrebbe portare, in assenza di attività fisica, ad una perdita di peso di circa 0,5 kg/settimana. Diete più restrittive (intorno a 1200 kcal/die) non sono in genere raccomandate se non in presenza di un attento controllo dello stato nutrizionale e del benessere del paziente. L'esatta percentuale di carboidrati, proteine e grassi che dovrebbero comporre i pasti nei pazienti in dialisi ed in pre-dialisi non è definita; la loro scelta varia

anche a seconda della fase della malattia renale cronica. L'apporto di proteine dovrebbe essere ridotto in pre-dialisi, a favore di verdura e cereali, ma in dialisi la possibilità di basare diete su alimenti di origine vegetale è limitata dall'apporto di potassio. Allo stato attuale, dunque, sussistono unicamente indicazioni di tipo generale per quanto riguarda la gestione dietetica nei pazienti in sovrappeso-obesi affetti da malattia renale cronica: aumento del consumo di acidi grassi omega-3, frutta, verdura (salvo limitazioni di potassio) e cereali integrali, e riduzione dei grassi polinsaturi, del sale e dei cibi processati (10-13, 38, 39, 64, 100).

Il ruolo delle diete ipoproteiche, che stanno riscontrando un nuovo successo almeno nei Paesi Mediterranei, anche tenendo conto delle recenti indicazioni a ridurre il consumo di proteine nella popolazione generale a 0,8 g/Kg/die, è oggetto di discussione ed i differenti approcci a questo riguardo si ripercuotono anche sulla definizione delle diete ipocaloriche.

Le linee guida della NKF ad esempio, come peraltro quelle stilate dalla EBPG (European Best Practice Guidelines), continuano ad indicare per i pazienti con malattia renale cronica in fase pre-dialitica un apporto proteico addirittura superiore a quello attualmente considerato ideale nella popolazione generale (di almeno 1,1 g/kg/die, grado di evidenza III) (40, 41); non è in linea con questo l'atteggiamento di molti gruppi specie Italiani, che mantengono un elevato interesse per le diete ipoproteiche (42, 43).

Tabella 3. Linee guida nutrizionali K/DOQ1

| Nutriente | Stadi CKD | |
|------------------------------|-----------|-----------|
| | Stadi 1-2 | Stadi 1-4 |
| Sodio (g/die) | | <2,4 |
| Grassi totali (% di calorie) | | <30 |
| Grassi saturi (% di calorie) | | <10 |
| Colesterolo (mg/die) | | <200 |
| Carboidrati (% di calorie) | | 50-60% |
| Fosforo (g/die) | 1,7 | |
| Proteine (g/kg/die) | 1,4 | |
| Potassio (g/die) | >4 | |

Una tra le molte contraddizioni nella prescrizione della dieta ed uno dei problemi più complessi nella gestione alimentare della malattia renale cronica avanzata riguarda il bilancio del **fosforo, che** limita di fatto il ricorso a diete ricche di proteine: in media, infatti, sono contenuti circa **12-14 mg di fosforo per grammo di proteine** (44-46).

Livelli elevati di fosforo, conseguenza di un assorbimento netto intestinale superiore alla capacità di rimozione da parte del rene o della dialisi, giocano un ruolo fondamentale nella genesi dei disordini metabolici della mineralizzazione dell'osso e nella patogenesi delle calcificazioni vascolari, tipiche della malattia renale cronica avanzata. Tali disordini non solo influenzano pesantemente la sopravvivenza, ma anche la qualità di vita dei pazienti, con un impatto anche economico per i costi di cura e gestione.

In dialisi, è generalmente necessario porre in atto un altro tipo di strategia dietetica, aumentando l'introito di cibi a basso contenuto e/o bassa biodisponibilità di fosforo (ad esempio, zucchero, olio di oliva, burro, uova) e se possibile previa bollitura, così da indurre demineralizzazione nei cibi stessi e riduzione dei livelli di sodio, potassio, calcio. E' evidente pertanto come non sempre sia facile ottenere un calo ponderale nei pazienti sovrappeso in dialisi senza rischiare di alterare il bilancio del fosforo o il loro stato nutrizionale (44, 45).

Un discorso per certi versi analogo riguarda anche il potassio, in accordo con la generale tendenza all'iperpotassiemia tipica dei pazienti in dialisi. Le linee guida K/DOQ1 (tabella 3) suggeriscono un introito giornaliero massimo di potassio di 2-3 grammi, difficile da ottenere se si predilige una dieta a largo consumo di frutta e verdura cruda (46).

In dialisi, un'opzione possibile è legata ad un aumento della frequenza delle sedute dialitiche. A tal proposito, alcuni studi prospettici hanno evidenziato come il sovrappeso, probabilmente agendo anche come fattore confondente per la determinazione della corretta dose dialitica, aumenti in maniera significativa il declino della funzione renale residua nei mesi successivi all'avvio della terapia sostitutiva, rendendo perciò nuovamente più difficile la correzione delle alterazioni del bilancio del calcio-fosforo e del potassio (47).

La dieta ipoproteica: un approccio incompatibile con il calo ponderale?

In assenza di terapie che permettano la rigenerazione del tessuto renale e che siano in grado di arrestare l'evoluzione della malattia renale cronica, il trattamento si basa su procedimenti volti a rallentare la progressione del danno, riducendo il sovraccarico funzionale sui nefroni residui. Al di là di trattamenti che modificano lo stile di vita e correggono fattori concomitanti di danno (controllo pressorio, glicemico e del quadro lipidico), il cardine delle terapie “conservative” è ancora oggi rappresentato dalla dieta ipoproteica. Il concetto originario, esposto da Thomas Addis, il padre della Nefrologia, già nella prima metà del secolo scorso, era quello che una dieta a basso contenuto proteico permettesse un “riposo funzionale renale”, limitando pertanto il fenomeno dell'iperfiltrazione sui nefroni residui.

La presa di coscienza del problema dell'obesità ha modulato questo approccio inserendo un secondo elemento chiave nella dieta volta a ridurre il sovraccarico funzionale sui nefroni residui: la riduzione del sovrappeso. La gerarchia dei due elementi è discussa, ma in linea generale vi è una discreta concordanza nel ritenere che non sia possibile seguire contemporaneamente una dieta ipocalorica ed ipoproteica e che il calo ponderale, spesso molto più difficile da raggiungere, dovrebbe precedere la restrizione proteica.

Se i vantaggi della dieta nella malattia renale cronica sono ovvi, le perplessità nei confronti del rischio di malnutrizione sono, come già discusso, altrettanto importanti, tanto da portare diversi Autori ad un effettivo nichilismo operativo, sia per la fattibilità di una consistente riduzione del peso, sia rispetto alla dieta ipoproteica (48, 49, 60, 62, 80).

Per quanto riguarda il calo ponderale, in Letteratura il panorama è molto eterogeneo, ma la maggioranza degli studi concorda nel sottolineare alcuni vantaggi delle diete iperproteiche nel permettere una riduzione del peso senza depauperare la massa magra. Infatti, le diete ad alto contenuto proteico sembrerebbero essere associate ad un miglior senso di sazietà e, almeno in alcuni studi, ad una maggiore perdita di peso rispetto a quelle ad alto contenuto di carboidrati, a parità di calorie. Il differente indice glicemico è chiamato in causa per spiegare questo

comportamento, mentre il concetto di calorie è messo in seconda linea dagli Autori che seguono approcci qualitativi di diete dissociate con schemi alimentari “ad libitum”.

L'indice glicemico di un alimento indica la velocità con cui aumenta la glicemia in seguito all'assunzione di un quantitativo dell'alimento contenente 50 grammi di carboidrati: esso viene ottenuto misurando l'andamento della curva a campana dal momento dell'ingestione fino a due ore dopo. In sostanza, un cibo con un indice glicemico alto produce un elevato picco momentaneo di glicemia; al contrario, un alimento con un basso indice glicemico provoca un incremento del glucosio nel sangue più lento e sostenuto. Cibi essenzialmente proteici, dal contenuto pressoché assente di carboidrati, come carne o pesce, presentano un indice glicemico sostanzialmente equivalente a zero ed un ridotto incremento post-prandiale dell'insulinemia (in parte dovuto al rallentamento dei processi digestivi), a differenza di cibi ricchi di carboidrati e dall'elevato indice glicemico (>70%) come il pane o la pasta (soprattutto se non integrali). Pertanto, alla base delle cosiddette diete “ad libitum”, ad alto introito proteico/lipidico e basso consumo di carboidrati, vi sarebbe la capacità di tali nutrienti di agire minimizzando la secrezione post-prandiale di insulina, mantenendo l'insulino-sensibilità e promuovendo pertanto il senso di sazietà (50, 51, 52, 53, 68).

In realtà, non è stato ancora dimostrato che un introito elevato di proteine nell'alimentazione a discapito dei carboidrati (come nel caso di alcune diete popolari, ad esempio la “dieta Atkins” o la “dieta Dukan”) possa portare a dei vantaggi in termini di percezione della sazietà, che in fondo è uno dei parametri più importanti per quanto riguarda l'aderenza al trattamento. In merito alla perdita di peso, questa sembrerebbe essere maggiore rispetto alle diete classiche, a maggior contenuto di carboidrati, soprattutto per una miglior compliance allo schema dietetico. Un ulteriore limite è che la maggior parte degli studi presenta un follow-up piuttosto limitato (da 12 a 18 mesi in media), che non permette di trarre delle conclusioni sui risultati a medio-lungo termine (54, 55).

In ogni caso, nessuna dieta è esente da critiche o da punti oscuri. Per quanto riguarda il metabolismo del calcio, alcuni Autori hanno suggerito un aumento della calciuria indotto dall'eccessivo carico proteico, con conseguenze negative sulla densità ossea; vi sono però anche segnalazioni di risultati diametralmente opposti, che suggerirebbero un feedback positivo delle proteine sulla costituzione dell'osso. Il punto principale della critica, tuttavia, rimane l'effetto di diete iperproteiche sulla funzione renale, con un'umentata filtrazione glomerulare ed un aumento della proteinuria. Sfortunatamente, non esistendo una definizione universalmente accettata di "elevato introito proteico", ed essendo ancora scarsi gli studi clinici, non è possibile anche in questo caso definire dei confini netti tra gli apporti proteici. Secondo alcuni studi recenti il rischio di danno funzionale renale sarebbe assente (valutato utilizzando parametri quali la creatinina, la clearance della creatinina e l'albuminuria/proteinuria) nella popolazione sana, mentre è consigliato un atteggiamento prudentiale nei pazienti affetti da insufficienza renale anche lieve e/o comorbidità rilevanti (54).

Un'attenzione particolare merita anche la proteinuria, indicatore del danno renale, ma anche fattore predittivo di rischio cardiovascolare. Un elevato consumo di proteine aumenta la proteinuria almeno nel breve periodo, ed il bilancio tra incremento della proteinuria e calo ponderale non è affatto chiarito (63, 65, 66).

Infine, alcuni studi riportano un aumento di incidenza di acidosi metabolica, con chetonemia indotta dal basso introito di carboidrati; un'altra volta, il peso clinico di questo elemento nella malattia renale avanzata non è ancora chiarito (50,51, 54-58).

La compliance: il punto cruciale tra teoria e pratica

Non da ultimo, è di fondamentale importanza considerare il problema della compliance al trattamento della malattia renale cronica in associazione a regimi di calo ponderale. In Letteratura è diffusa la convinzione che non sia opportuno gravare ulteriormente questi pazienti, già sottoposti a programmi terapeutici impegnativi, andando a prescrivere diete complesse o difficoltose, anche presumendo una scarsa compliance al trattamento. Alcune esperienze in Letteratura, tuttavia, suggeriscono che questo ostacolo possa essere superato nella pratica clinica quotidiana costruendo intorno al paziente una stretta rete di figure professionali interconnesse, in grado di seguire e supportare i casi anche più complessi durante tutta la durata del percorso. E' ormai chiaro, come formulato da diversi Autori, che più che lo schema dietetico in sé, che dovrebbe aspirare ad un modello il più possibile flessibile e adattabile alle esigenze dei pazienti, ciò che determina in misura maggiore il successo di una dieta è la compliance al trattamento. A questo fine è necessario uno stretto coinvolgimento non solo dell'equipe medica, ma anche di quella infermieristica e di tutte le figure professionali che ruotano intorno al paziente. Non è un caso, perciò, che i risultati migliori in termini di perdita di peso e di mantenimento dei risultati derivino da trattamenti focalizzati su un alto livello di sorveglianza dei pazienti, e che questo possa avvenire soprattutto in piccole realtà dove è possibile una maggiore personalizzazione delle cure. D'altra parte, a coloro che obiettano che un tale sistema è troppo costoso, è stato risposto che, anche in termini economici, il problema della mancata aderenza ai trattamenti rappresenta nel mondo Occidentale una delle principali cause di spreco di risorse sanitarie e di ricarichi in termini sia di costi diretti (ricoveri, spese di trasporto) che indiretti (riduzione della produttività individuale): un miglioramento dei processi assistenziali perciò comporterebbe nel medio-lungo termine un risparmio sostanziale, oltre ad un miglioramento nella qualità di vita dei pazienti (59-61).

Scopo della tesi

Con la presente tesi si desidera illustrare i risultati ottenuti nell'ambito dello studio che è stato denominato "Renire" (proteggere i RENi col dimagrIRE) in una serie di pazienti affetti da malattia renale cronica, di diversa patogenesi e gravità, a cui è stata data la possibilità di seguire un approccio tradizionale o un programma personalizzato, intensivo, "coach-assisted" di perdita di peso. Quest'ultima tipologia di approccio è oggi particolarmente praticata nella popolazione generale, ma mancano studi in pazienti affetti da patologie differenti, tra cui la malattia renale cronica (71-78).

Ai fini di un'analisi comparativa un gruppo di pazienti obesi, non affetti da malattia renale cronica, è stato analizzato, con la dieta "coach-assisted" come controlli "sani".

Lo studio rappresenta un'estensione di una nostra precedente esperienza, dove in una piccola serie di pazienti in terapia sostitutiva sottoposta a tale schema dietetico combinato, in associazione con programmi di dialisi personalizzati, sono stati ottenuti risultati promettenti in termini di perdita di peso, in assenza di effetti collaterali rilevanti (79-81).

In questo senso, l'interesse per la tesi è quello di proporre dati su un numero relativamente elevato di pazienti, trattati con approcci dietetici differenti, e seguiti in maniera stretta per un tempo medio-lungo (sino all'anno nella maggior parte dei casi). **Si tratta della prima coorte descritta in Letteratura che riporta i risultati ottenuti in pazienti con malattia renale cronica di differente patogenesi e gravità con un trattamento dietetico intensivo coach-assisted, con approccio al cibo qualitativo e ad libitum.**

MATERIALI E METODI

Impostazione dello studio, selezione dei pazienti

Lo studio RENIRE (studio osservazionale prospettico monocentrico), oggetto della presente Tesi, è stato realizzato presso la Struttura Semplice di Nefrologia dell'AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO), all'interno della quale opera un centro ambulatoriale dedicato a pazienti affetti da malattia renale cronica, ed una piccola Unità di dialisi (36 pazienti in trattamento; emodialisi domiciliare e dialisi intensiva, “non convenzionale”: bicarbonato dialisi, acetato dialisi (Nxstage) ed emodiafiltrazione, 1-6 sedute a settimana, 2-5 ore per seduta) (94, 95).

Nell'ambito dell'attività ambulatoriale il ricorso a diete a basso introito proteico nel trattamento dell'insufficienza renale avanzata e nella proteinuria refrattaria alle terapie convenzionali è da sempre particolarmente ampio ed incoraggiato (49, 81).

Selezione dei pazienti

Pazienti in dialisi

L'avvio dello studio si è concretizzato per una fortunata casualità. Due pazienti obesi in trattamento dialitico presso la nostra Unità hanno mostrato interesse nei confronti di un programma di perdita peso intensivo, al quale si era sottoposto il caposala della dialisi: si trattava di un programma “coach-assisted” con accesso ad libitum a cibi selezionati, denominato “Bioimis”. E' stata perciò contattata la società che offriva questo schema dietetico, la quale ha acconsentito ad offrire gratuitamente il trattamento a tutti i pazienti in dialisi che ne potessero trarre beneficio (pazienti obesi o sovrappeso, con condizioni cliniche stabili). La dieta è stata avviata come progetto pilota in 3 pazienti con importante sovrappeso in dialisi, ai quali successivamente se ne sono aggiunti ulteriori tre. In totale, cinque pazienti erano affetti da sovrappeso/obesità, mentre un sesto paziente, interessato ad un approccio

alimentare migliore, presentava un BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ ma un rapporto addome-fianchi (Waist to Hip ratio, WHR) alterato. Un solo paziente obeso in carico presso la nostra Unità di dialisi non è stato interessato al trattamento.

Per quanto riguarda i controlli, all'inizio della dieta sono stati valutati ad ogni seduta gli elettroliti sierici; successivamente, in assenza di problemi, tale valutazione è divenuta settimanale. Un'intervista semi-strutturata ha raccolto le opinioni dei pazienti, i principali vantaggi e i risvolti negativi del trattamento; è stata utilizzata anche una scala analogica (0-10) per quantificare il grado di soddisfazione e le difficoltà incontrate.

In considerazione dei promettenti risultati preliminari ottenuti, è stato avviato, a partire da Marzo 2013 (ed è tutt'ora in corso) il progetto di studio esteso ai pazienti con malattia renale cronica in tutte le sue fasi, denominato "RENIRE" (proteggere il RENe col dimagrire).

Pazienti ambulatoriali

Un approccio intensivo al calo ponderale è stato offerto nel 2013-2014 a tutti i pazienti sovrappeso-obesi affetti da malattia renale cronica e seguiti presso l'unità di Nefrologia dell'AOU San Luigi Gonzaga, nei quali si presupponesse che il calo ponderale fosse possibile, gradito e non interferisse negativamente da un punto di vista clinico e psicologico. Un'ulteriore selezione su questi pazienti è stata realizzata includendo coloro che presentassero un'aspettativa di vita di almeno 2 anni (valutata tramite Charlson Comorbidity Index) e/o un'età inferiore a 70 anni (82-85).

Ai pazienti così selezionati è stata data la possibilità di scegliere tra l'approccio dietetico "coach assisted" ad libitum "Bioimis", sul quale, data la novità nel nostro campo, è stata focalizzata l'attenzione, e tra schemi dietetici cosiddetti "tradizionali" o "classici", basati sul conteggio delle calorie e prescritti previa consulenza dietologica. E' stato lasciato spazio anche ad approcci di tipo "self-made", impostati perlopiù sulla correzione degli errori nutrizionali.

Contestualmente alla dieta non è stata prescritta alcuna attività fisica particolare: i pazienti hanno così potuto mantenere i propri ritmi ed abitudini quotidiane.

Tutte le tipologie di diete sono state messe a disposizione gratuitamente presso l'Unità di Nefrologia. L'arruolamento è avvenuto nel corso di una visita nefrologica nella quale è stato acquisito il consenso informato scritto alla partecipazione allo studio ed illustrate le caratteristiche principali dello stesso.

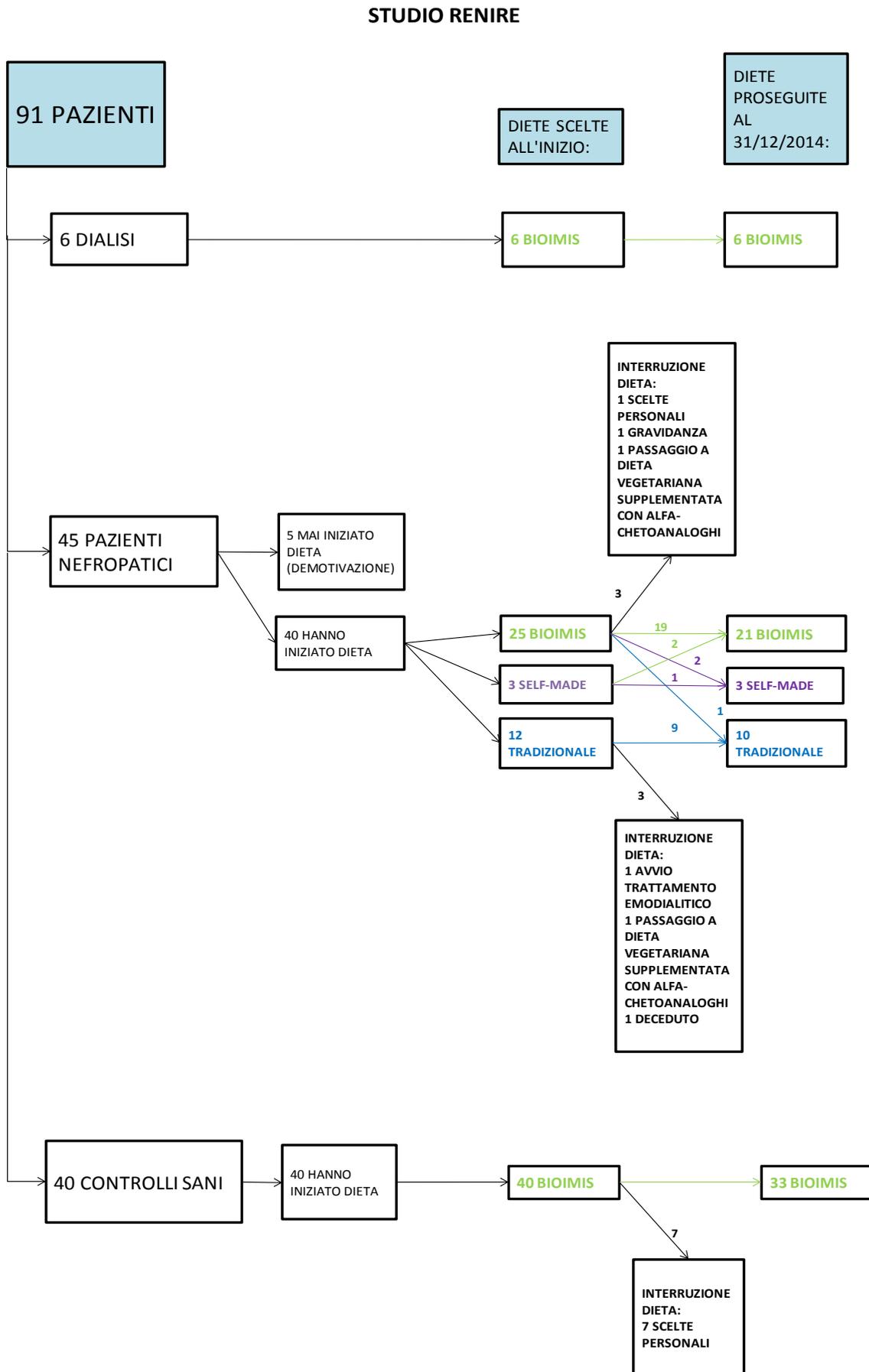
Nell'ambito dello studio, oltre agli esami ematochimici raccolti almeno con cadenza baseline, 2 mesi 5 mesi, 12 mesi, sono stati raccolti i dati di qualità di vita (questionario SF-36), le ragioni, motivazioni della scelta della tipologia di dieta e i parametri biochimici sono stati raccolti prospetticamente a intervalli diversi. Il Charlson Comorbidity Index è stato annotato all'inizio del percorso; i livelli di soddisfazione della dieta sono stati valutati alla fine del periodo di studio attraverso il questionario MDRD.

Controlli

Un gruppo di soggetti non affetti da malattia renale cronica ha seguito la stessa dieta coach-assisted ed è stato utilizzato come braccio di controllo di soggetti "sani".

In figura 1 è riportata la flow-chart finale dei casi e controlli arruolati, le diete scelte, la loro distribuzione, ed i motivi alla base delle interruzioni del trattamento.

Figura 1. Flow-chart pazienti arruolati



Controlli clinici e biochimici

I seguenti parametri ematochimici ed urinari sono stati valutati ai diversi intervalli di tempo nei pazienti in dialisi, affetti da malattia renale cronica e nei controlli sani.

| | MENSILI | BASELINE, 2 MESI, 5 MESI, 12 MESI | | |
|---|---------|-----------------------------------|-------------|----------------|
| | | Dialisi | Nefropatici | Controlli sani |
| creatinina, azotemia, sodiemia, potassiemia, uricemia, calcemia, fosforemia, magnesemia, PTH | + | + | + | + |
| clearance creatinica, azoturia 24 ore, clearance ureica, sodiuria 24 ore, calciuria 24 ore, uricurìa 24 h, proteinuria delle 24 ore | + | + | + | + |
| esame urine, urocoltura | + | + | + | + |
| TSHr, PSAr (maschi) | - | + | + | - |
| emocromo, EGA venoso, PCR, enzimi epatici, albumina, proteine totali, bilirubina | + | + | + | + |
| prealbumina, NGAL, beta-2 microglobulina, transferrina, vitamina B12, folati, sideremia, omocisteina, insulina, C-peptide, 25-OH vitamina D, 1-25 OH vitamina D | - | - | + | - |
| colesterolemia totale, LDL, HDL, trigliceridemia, HbA1C, ferritina | - | + | + | + |
| C3, C4, ANA, QPE, IgG, IgA, IgM | - | + | + | - |
| aPT, aPTT, fibrinogeno, D-Dimero, AT III | - | + | + | - |

Nei pazienti affetti da malattia renale cronica stadio 3-5, proteinuria in range nefrosico, diabete, trapianto renale o con comorbidità rilevanti i controlli sono stati intensificati a

discrezione del Nefrologo dedicato all'attività ambulatoriale fino a livelli settimanali, in accordo con la consueta politica di rigorosi controlli clinici seguita dalla Unità di Nefrologia (49, 81).

Tutti i pazienti nefropatici ed in dialisi prima dell'avvio della dieta sono stati sottoposti ad un'attenta visita medica ed alla valutazione con esami strumentali quali ECG, ecocardiogramma, visita cardiologica, RX torace, ecografia addome superiore ed inferiore.

Nei pazienti del gruppo di controllo "sano", non affetti da malattia renale cronica, prima dell'avvio della dieta, è stata eseguita una visita medica accurata ed è stato richiesto un ECG (unico esame strumentale, in assenza di segni o sintomi di malattie di qualsiasi tipo).

| | Dialisi e nefropatici | Controlli sani |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| ECG | + | + |
| Ecocardiogramma e visita cardiologica | + | - |
| RX torace | + | - |
| ECO addome superiore ed inferiore | + | - |

Lo stato di idratazione e l'eventuale sovraccarico idrico sono stati valutati clinicamente, in base agli esami di laboratorio (pressione sanguigna a target con terapia anti-ipertensiva, peptide natriuretico cerebrale (BNP) nei range, assenza di segni o sintomi di over-idratazione) e mediante l'esecuzione di bioimpedenziometria con apparecchiatura BCM Fresenius a 4 derivazioni. Tale strumento ha permesso non solo di valutare nel tempo l'eventuale sovraccarico idrico tramite stima del valore assoluto del volume d'acqua extra-cellulare totale (OH, over-hydration), ma anche di seguire nel tempo l'andamento della massa magra (lean tissue index, LTI) e della massa grassa (fat tissue index, FTI) (16, 17). Nel gruppo pilota dei pazienti in dialisi l'impedenziometria è stata eseguita al termine del periodo di follow-up, negli altri pazienti arruolati invece ad intervalli stabiliti (baseline, 2 mesi, 5 mesi ed un anno, salvo intervalli differenti dettati da esigenze cliniche contingenti).

Contestualmente alle visite cliniche ed all'esecuzione della bioimpedenziometria è stato eseguito il cosiddetto Handgrip Strength Test, valutazione mediante dinamometro isometrico per la valutazione della forza di contrazione dei muscoli flessori della mano: tale test permette una prima indicazione sullo stato del trofismo muscolare, a sua volta legato al rischio di mortalità nei pazienti affetti da patologie croniche (97, 98).

I dati antropometrici dei pazienti che hanno scelto l'approccio dietetico "coach assisted" ad libitum oggetto dello studio sono stati riportati direttamente, al referente della dieta e verificati durante i controlli periodici. In linea con un approccio che privilegiasse anche la scelta del paziente verso una dieta più o meno "intrusiva" nella vita quotidiana, questi esami non sono stati introdotti nel "pacchetto di controlli" per i pazienti con diete tradizionali o "self-made".

Comorbidità e questionari

In tutti i casi, i dati clinici sono stati raccolti su cartelle cliniche informatizzate sul server di reparto, nonché inseriti in forma anonima su database dedicati in formato Microsoft Excel.

Le comorbidità e l'analisi della sopravvivenza sono state valutate mediante l'utilizzo del Charlson Comorbidity Index, in considerazione del suo largo impiego nella pratica clinica ed in letteratura (82-85). Tale indice è stato applicato sulla base dell'anamnesi clinica dei pazienti all'inizio dello studio.

La qualità di vita è stata esaminata mediante compilazione del questionario SF-36 al baseline, 5 mesi e ad un anno, in considerazione ancora una volta del suo ampio utilizzo in Nefrologia (86-90).

La soddisfazione della dieta è stata valutata invece alla fine del periodo di studio mediante il questionario "MDRD dietary satisfaction" (figura 2), l'unico validato per i pazienti affetti da malattia renale cronica (il questionario originale è stato da noi tradotto in italiano) (91- 93).

Ad ogni visita clinica sono stati registrati eventuali effetti collaterali e le cause e/o motivazioni di eventuali sospensioni o interruzioni del trattamento dietetico.

Figura 2. Questionario MDRD dietary satisfaction

Questionario della soddisfazione della dieta

Dati del paziente

NOME.....

COGNOME*.....

*si prega gentilmente di compilare il modulo con i dati anagrafici al fine di valutare il tipo di dieta effettuata. Il questionario può essere anonimo, ma è necessario riportare i dati relativi alla dieta.

TITOLO DI STUDIO.....

ATTIVITA' LAVORATIVA.....

COSTITUZIONE DEL NUCLEO FAMILIARE.....

TIPO DI NEFROPATIA.....

Quando la diagnosi?.....

DIETE FATTE.....

Quando?.....

.....

Per quanto tempo?.....

Questionario della soddisfazione della dieta

| | | | | |
|--|---|---|---|-------------------|
| 1. E' soddisfatto di quello che attualmente sta mangiando? | | | | |
| Non soddisfatto | | | | Molto soddisfatto |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Si sente spesso affamato? | | | | |
| Sempre | | | | Mai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Il suo appetito è | | | | |
| Scarso | | | | Ottimo |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. E' soddisfatto del gusto/sapore del suo cibo? | | | | |
| Non soddisfatto | | | | Molto soddisfatto |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. E' soddisfatto della quantità di cibo che attualmente sta mangiando ? | | | | |
| Non soddisfatto | | | | Molto soddisfatto |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. E' soddisfatto della varietà di cibo che attualmente sta mangiando? | | | | |
| Non soddisfatto | | | | Molto soddisfatto |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Pensa che il cibo influisca sulla salute | | | | |
| Non sono d'accordo | | | | Concordo |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Ha trovato con facilità gli alimenti richiesto per la sua dieta nei negozi o supermarket? | | | | |
| Difficilmente | | | | Facilmente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Riesce ad organizzare bene i suoi pasti? | | | | |
| Difficilmente | | | | Facilmente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Questionario della soddisfazione della dieta

10. Ci sono dei cibi che le piacciono, che attualmente non sono inclusi nella dieta attuale (salvo che nei pasti liberi)?

- Sì.....Quali?.....
- No

PARTE II

| | | | | |
|---|---|---|---|---------------------|
| 11. Quanto pensa che il suo modo di mangiare sia diverso rispetto a quello delle altre persone? | | | | |
| Molto diverso | | | | Non diverso affatto |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. Sembra che le altre persone siano disturbate dal fatto che lei mangia diversamente da loro? | | | | |
| Sembrano piuttosto infastidite | | | | No affatto |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. Quanto è difficile mangiare fuori nei ristoranti? | | | | |
| Molto difficile | | | | Molto facile |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. Mangiare a casa di qualcuno le causa difficoltà? | | | | |
| Concordo | | | | Non concordo |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Questionario della soddisfazione della dieta

PARTE V:

15. Identificare il proprio Paese di origine: Italia Altri Paesi.....

16. Livello di scolarità:

- Scuola elementare
- Scuola media
- Diploma
- Università
- Master universitario/Specializzazione

17. Professione attuale: Se pensionato, professione pregressa:.....

PARTE III E IV.

| | | | | |
|--|---|---|---|-------------|
| 18. Ha trovato utili le istruzioni fornite dal nefrologo o dalla dietista? | | | | |
| Non utili | | | | Molto utili |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. Ha trovato utile il programma che sta seguendo? | | | | |
| Non utile | | | | Molto utile |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | | | |
|--|---|---|---|--------------|
| 20. Quante volte segue la dieta che le è stata assegnata (inclusi i pasti liberi)? | | | | |
| Mai | | | | A ogni pasto |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21. Quanto è motivato a seguire la dieta? | | | | |
| Non molto | | | | Molto |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

22. Ha commenti o suggerimenti rispetto al programma?

- Sì.....Quali?.....
- No

Vuole commentare sul pasto libero?

.....

.....

Analisi statistica

E' stata eseguita un'analisi descrittiva (distribuzione della frequenza per i dati parametrici; media, mediana, minimum-maximum e deviazione standard per i dati non parametrici). Ai fini di un'analisi comparativa tra i diversi casi e gruppi, o per controllare la variazione dei diversi parametri nel tempo sono stati impiegati il test Chi-square, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e il test dei ranghi di Wilcoxon.

Il livello di significatività è stato stabilito $<0,05$.

Il successo della dieta, inteso come perdita di almeno il 30% del sovrappeso o come riduzione del BMI di tre punti, è stato correlato, come outcome, ad una serie di parametri di base (età, sesso, Charlson comorbidity index, livello di istruzione, dati di funzionalità renale, tipo di dieta) tramite regressione logistica.

Le analisi statistiche sono state eseguite con il software SPSS versione 18.0 per Windows.

Aspetti etici

Lo studio è stato chiamato RENIRE (proteggere il RENE col dimagrIRE), ed è stato approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale Universitario San Luigi Gonzaga (delibera 21; 18.1.13). La firma di un consenso informato dedicato era parte integrante dell'arruolamento dei pazienti.

Dieta coach-assisted qualitativa, ad libitum, “Bioimis”

Gli obiettivi della dieta sono la perdita di peso e l’educazione alimentare. Il programma assistito di perdita di peso (“Coaching Bioimis”) – basato sulla combinazione di differenti tipologie di cibi – è suddiviso in due fasi: la prima è denominata “calo peso rapida” ed è della durata di otto settimane e la seconda è di cosiddetto “mantenimento” (otto - dodici settimane), entrambe le fasi possono essere ripetute. La dieta è priva di alcool, senza aggiunta di sale o zucchero ed evita cibi processati o complessi; è incoraggiato l’uso abbondante di olio extravergine di oliva.

Nella fase di “calo peso rapida”, uno - due cibi (scelti sulla base dell’indice glicemico, degli aminoacidi, della composizione e della capacità di indurre specifici “pathways” metabolici) sono concessi ad ogni pasto, con un approccio ad libitum; di regola, questa fase inizia con due giorni caratterizzati da un introito di proteine elevato (2/3 pasti) per poi continuare con una fonte giornaliera di proteine di origine animale, alternata al consumo di cereali, accompagnati da porzioni abbondanti di verdure. Limoni, mandorle non salate e noci sono progressivamente introdotti come snack.

Le informazioni riguardanti peso, pressione sanguigna e misure antropometriche sono riferite telefonicamente ogni due giorni ad un coach Bioimis, un biologo dedicato che propone i menu per i giorni seguenti e svolge una funzione di supporto (anche psicologica) con l’obiettivo di migliorare la compliance al trattamento.

Nella fase di “mantenimento” viene invece fornito un menu settimanale: i pasti diventano sempre più vari ed infine si trasformano in una dieta sostanzialmente di tipo mediterraneo (con un consumo medio di carboidrati del 30-50%, di proteine del 20% e di lipidi del 30-50%) (vedi appendice).

L’unica limitazione in questo studio ha riguardato i pazienti in dialisi con scarsa o assente funzione renale residua, per i quali si è preferito ridurre l’apporto di cibi a elevato contenuto di potassio.

Insieme con la dieta non è stata prescritta alcuna particolare attività fisica: i pazienti, infatti, come verificato nelle periodiche valutazioni cliniche, hanno mantenuto le loro abitudini di lavoro e di vita (79, 80).

Al termine del periodo “base” di mantenimento, ad alcuni pazienti affetti da malattia renale cronica è stato infine proposto un menu di mantenimento vegano a ridotto introito di proteine, con sostituzione dei latticini e derivati del latte con equivalenti di origine vegetale (es. yogurt di soia, panna vegetale), largo consumo di verdure e legumi e due-tre pasti a settimana a base di proteine animali (vedi appendice).

Dieta “tradizionale”

L’approccio dietetico “tradizionale” o “classico” è basato su un apporto bilanciato dei nutrienti, partendo da uno schema di tipo mediterraneo che privilegia alimenti quali pesce, olio di oliva, pasta e cereali (soprattutto se integrali), uova, prodotti caseari (96).

Indicativamente, le diete dimagranti così costruite hanno un apporto proteico medio di circa 1 g/kg/die, che nel caso dei pazienti nefropatici con contrazione della funzione renale sono state ridotte a circa 0,7-0,8 g/kg/die; per quanto riguarda la quota calorica giornaliera derivante dall’apporto lipidico, questa si attesta intorno al 25-30% del fabbisogno totale, quella derivante dai carboidrati invece sul 55-65% circa.

Data la difficoltà, nei pazienti gravemente obesi, di stabilire l’apporto proteico in base al peso reale (che spesso corrisponde ad un apporto iperproteico sul peso ideale) o ideale (spesso troppo restrittive se si tiene conto del peso reale), si è cercato in ogni caso un compromesso di buon senso che tenesse conto anche delle caratteristiche di base e delle abitudini alimentari del paziente. Pertanto, a seconda delle caratteristiche e delle comorbidità del paziente, a questo schema di base si sono realizzate delle modifiche nell’apporto dei singoli nutrienti, ad esempio nei pazienti diabetici andando a ridurre ulteriormente le fonti di zuccheri semplici, quali i dolci o alcuni tipi di frutta particolarmente zuccherina.

A differenza della dieta precedente, in cui l'olio d'oliva veniva permesso senza restrizioni, nella dieta tradizionale la riduzione dei condimenti è fondamentale, al fine di contenere l'apporto di lipidi intorno al target del 25-30% del fabbisogno calorico giornaliero; è inoltre spronato l'utilizzo di prodotti integrali, in considerazione non solo del maggior contenuto di fibre ma anche per il migliore profilo di assorbimento dei carboidrati in essi contenuti. L'indicazione per i latticini e i formaggi porta in genere ad una limitazione del loro consumo ad una-due volte la settimana; sono fornite anche indicazioni riguardanti la riduzione del sale, al fine di contenere la ritenzione idrosalina ed, in ultima istanza, favorire un miglior controllo della pressione, suggerendo la sostituzione del cloruro di sodio con erbe aromatiche, spezie od aceto.

L'apporto dei vari alimenti viene ad essere distribuito sui tre pasti giornalieri (colazione, pranzo e cena), cercando di concentrare il più possibile le fonti di carboidrati nella prima metà della giornata (colazione e pranzo).

Al fine di ridurre l'apporto proteico, in genere è consigliato nel primo pasto della giornata di alternare i latticini (latte, yogurt) con the, tisane o varianti del latte di origine vegetale quali, ad esempio, il latte di soia, il latte di riso o il latte di avena. In tutti i pasti è comunque concessa una piccola porzione di carboidrati, la cui quantità varia a seconda del paziente, delle sue caratteristiche e delle specifiche esigenze di dimagrimento.

Dieta "self-made"

Con il termine "dieta self-made" non si indica un vero e proprio schema dietetico, quanto piuttosto un approccio al problema sovrappeso-obesità in cui l'obiettivo principale è focalizzato sull'educazione e correzione del paziente riguardo ad alcuni errori alimentari emersi nel corso dell'anamnesi dietologica. Molti pazienti ritengono di conoscere bene le ragioni del loro sovrappeso (da qui il termine "self made"; il principio cardine pertanto è

costituito dalla correzione guidata di alcuni eccessi alimentari (ad esempio, nell'introduzione di dolci, salumi o insaccati di vario tipo).

Lo schema alimentare suggerito partendo dall'eliminazione di tali errori risulta perciò spesso più bilanciato, permettendo quindi un dimagrimento equilibrato. Questo tipo di approccio è in genere da preferire, ovviamente in accordo coi pazienti, quando nel contesto di abitudini alimentari sostanzialmente ben disegnate, siano da correggere alcuni tasselli dello schema alimentare.

RISULTATI

PAZIENTI IN DIALISI

Dati al baseline e perdita di peso

I principali dati generali sono riportati nella Tabella 4; i dati antropometrici e i principali dati biochimici al baseline sono riportati rispettivamente nelle Tabelle 5 e 6.

L'obesità potrebbe aver giocato un ruolo nella patogenesi della malattia renale di tre pazienti sui sei complessivi (affetti da glomerulosclerosi focale e segmentaria dimostrata mediante reperto bioptico).

Quattro dei sei pazienti sono stati obesi o sovrappeso fin dall'adolescenza, e per questo motivo hanno provato diversi trattamenti dietetici già in precedenza: in tutti i casi queste diete sono state intraprese molti anni prima dell'avvio della dialisi, motivo per cui si può escludere la presenza di un effetto "carry-over".

Due pazienti erano in trattamento mediante emodialisi domiciliare, mentre gli altri quattro erano seguiti presso la nostra Unità di dialisi. L'efficienza della dialisi è risultata conforme al target prefissato in tutti i pazienti; cinque pazienti su sei presentavano una funzione renale renale residua (Tabella 4).

Al termine del follow-up, tutti i pazienti hanno perso una quota considerevole di peso (7,6-20 Kg) seppur considerando differenti intervalli di tempo. Al momento dello studio, un solo paziente aveva riacquisito peso dopo aver terminato la dieta, senza tuttavia mai ritornare ai valori di partenza.

In termini di "perdita di sovrappeso", i cinque pazienti obesi hanno perso tra il 21% e il 100% del loro sovrappeso (mediana 98%), relativamente ad un target di BMI < 25 Kg/m² (Tabella 7). I principali dati antropometrici hanno mostrato un'armonica riduzione della corporatura, con un calo particolarmente importante e consistente della circonferenza vita (Tabella 5).

La valutazione bioimpedenziometrica, disponibile solamente al termine del periodo di follow-up, ha rivelato come nessun paziente abbia presentato valori patologici di massa magra rispetto alla popolazione normale di riferimento: il valore medio di massa magra è stato del 57,4% sull'intera massa corporea (min 44,2% - max 75,9%).

Tabella 4: dati generali al baseline

| Paz. | Sex | Età* (anni) | Durata dialisi (mesi) | Causa di ESRD | Diete precedenti ** | Peso minimo: Kg (età: anni) | Peso massimo: Kg (età: anni) | BMI all'inizio della dieta (Kg/m ²) | Schema di trattamento dialitico (ore x die) | GFR residuo all'inizio della dieta (mL/min) |
|------|-----|-------------|-----------------------|------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------------------|---|---|---|
| 1 | M | 40 | 11 | Interst. | Yes | 80 (18) | 130 (39) | 40.0 | 2 x 6 | 2 |
| 2 | M | 56 | 10 | FSGS | Yes | 75 (25) | 110 (56) | 37.7 | 2 x 6 | 4 |
| 3 | M | 49 | 13 | FSGS | Yes | 80 (20) | 110 (45) | 31.7 | 3-4x 2 | 6 |
| 4 | F | 63 | 17 | ADPKD | No | 44 (20) | 83 (63) | 30.5 | 3 x 2 | 4 |
| 5 | M | 58 | 11 | FSGS | Yes | 70 (18) | 102 (58) | 27.9 | 3 x 2 | 6 |
| 6 | M | 51 | 24 | Tumore (mutazione MET) | No | 68 (18) | 78 (50) | 24.1 | 4x3 + 3 x 1 | 0 |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; GFR: glomerular filtration rate (Clearance Creatinina sulla raccolta 24 ore delle urine); BMI: Body Mass Index; ESRD: End-stage renal disease; FSGS: Focal segmental glomerulosclerosis; ADPKD: Autosomal dominant polycystic kidney disease; Interst: nefropatia interstiziale. Peso minimo e massimo: a partire dall'età adulta.

* età di inizio della dieta . ** in tutti i casi, le diete precedenti sono state seguite molto tempo prima dell'inizio del trattamento dialitico e pertanto non è stato presente un effetto "carry-over".

Tabella 5. Principali dati antropometrici (al baseline e alla fine del follow-up)

| Paz. | BMI (Kg/m ²) | Collo* (cm) | Torace* (cm) | Vita* (cm) | Fianchi* (cm) | Coscia* (cm) | Caviglia* (cm) | Waist- to-hip ratio |
|---|-----------------------------|----------------|------------------------|---|------------------|-----------------|-------------------|---------------------------|
| BASELINE | | | | | | | | |
| 1 | 40 | 45 | 127 | 130 | 123 | 68 | 28 | 1.06 |
| 2 | 37.7 | 49 | 121 | 133 | 113 | 64 | 24 | 1.18 |
| 3 | 31.7 | 42 | 121 | 119 | 108 | 55 | 24 | 1.10 |
| 4 | 30.5 | 36 | 117 | 115 | 120 | 58 | 20 | N.c. |
| 5 | 27.9 | 44 | 110 | 110 | 112 | 59 | 25 | 0.98 |
| 6 | 24.1 | 38.5 | 107 | 104 | 98.5 | 51.5 | 22.5 | 1.15 |
| FINE DEL FOLLOW-UP | | | | | | | | |
| 1 | 36.9 | 40 | 117 | 120 | 119 | 50 | 25 | 1.01 |
| 2 | 31.4 | 43.5 | 119.5 | 117 | 110 | 60 | 23 | 1.06 |
| 3 | 25.1 | 37 | 106 | 100 | 96 | 49.5 | 22.5 | 1.04 |
| 4 | 24.4 | 34.5 | 108 | 105 | 89 | 53 | 18 | N.c. |
| 5 | 24 | 41 | 109 | 98 | 104 | 56 | 24 | 0.94 |
| 6 | 21.7 | 38 | 99 | 98 | 96 | 50.5 | 22 | 1.02 |
| P ** pre-post | 0.0014 | 0.010 | 0.019 | 0.0014 | 0.072 | 0.057 | 0.009 | 0.014 |
| Valutazione bio-impedenziometrica della massa magra (termine del follow-up)§ | | | | | | | | |
| Paziente | LTI (Kg/m ²) | LTM (Kg) | LTM (% massa corporea) | Confronto con la popolazione di riferimento | | | | |
| 1 | 16.3 | 51.7 | 44.2 | Normale | | | | |
| 2 | 14.9 | 43.2 | 46.4 | Normale | | | | |
| 3 | 18.6 | 55.6 | 75.9 | Normale | | | | |
| 4 | 11.2 | 30.5 | 46 | Normale | | | | |
| 5 | 15.9 | 57.4 | 65.9 | Normale | | | | |
| 6 | 14.4 | 44.1 | 66.3 | Normale | | | | |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); BMI: body mass index; n.c. (ADPKD): non calcolato, in quanto la circonferenza vita alterata è il risultato delle cisti renali. LTI: Lean Tissue Index – weight/height²; LTM: Lean Tissue Mass; n.c. (ADPKD): non calcolato, in quanto la circonferenza vita alterata è il risultato delle cisti renali.

* circonferenze

** paired t-test (two tailed)

§ eseguita con BCM Fresenius

Tabella 6. Principali dati biochimici (prima seduta dialitica della settimana)

| Paz. | GFR residuo (mL/min) | BMI (Kg/m ²) | Schema di trattamento dialitico (ore x die) | EKRc (ml/min) | Cas/Ps (mmol/L) | PTHi (pg/mL) | sAlbumina (g/dL) | HCO3 (mmol/L) | Hb (g/dL) |
|---|----------------------|--------------------------|---|---------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|-----------|
| BASELINE | | | | | | | | | |
| 1 – A | 2 | 40.0 | 2 x 6 | 14 | 2.3/2.2 | 733 | 3.8 | 22.1 | 9.1 |
| 1 – B | 1 | 39.6 | 2-3 x 6 | 12 | 2.3/2.5 | 861 | 4.0 | 22.6 | 10.9 |
| 1 – C | 1 | 40.9 | 2-3 x 6 | 13 | 2.3/1.6 | 533 | 4.0 | 25.3 | 9.7 |
| 2 – A | 4 | 37.7 | 2 x 6 | 16 | 2.3/1.5 | 1718 | 3.5 | 26.1 | 11.4 |
| 2 – B | 3 | 35.3 | 2-3 x 6 | 20 | 2.1/1.4 | 484 | 3.5 | 25.5 | 11.6 |
| 3 – A | 6 | 31.7 | 3-4 x 2 | 12 | 2.6/1.3 | 495 | 4.2 | 23.1 | 12.8 |
| 3 – B | 4 | 26.9 | 4 x 2 | 12 | 2.5/1.6 | 142 | 4.3 | 25.3 | 11.2 |
| 3 – C | 3 | 27.0 | 4 x 2 | 11 | 2.3/2.2 | 130 | 3.6 | 15.9 | 10.1 |
| 4 | 4 | 30.5 | 3 x 2 | 13 | 2.4/2 | 268 | 3.4 | 21.2 | 11.7 |
| 5 | 6 | 27.9 | 3 x 2 | 12 | 2.5/1.5 | 622 | 3.3 | 26.3 | 11.7 |
| 6 | 0 | 24.1 | 4 x 3 + 3 x 1 | 17 | 2.6/1.9 | 349 | 4.0 | 22.8 | 11.6 |
| FNE PERIODO CALO PESO RAPIDO (RWL) | | | | | | | | | |
| 1 – A | 2 | 37.3 | 2-3 x 6 | 15 | 2.7/1.2 | 292 | 3.8 | 32.2 | 11.3 |
| 1 – B | 1 | 36.6 | 2-3 x 6 | 12 | 2.5/2.1 | 537 | 3.7 | 25.9 | 12.4 |
| 1 – C | 1 | 38.3 | 2-3 x 6 | 16 | 2.5/1.6 | 200 | 4.0 | 25.0 | 11.8 |
| 2 – A | 4 | 31.6 | 2-3 x 6 | 17 | 2.2/1.3 | 455 | 3.6 | 23.0 | 12.1 |
| 2 – B | 3 | 32.2 | 2-3 x 6 | 20 | 2.3/1.8 | 703 | 3.6 | 23.6 | 11.5 |
| 3 – A | 6 | 25.4 | 3-4 x 2 | 13 | 2.3/1.6 | 93 | 3.6 | 22.3 | 9.9 |
| 3 – B | 4 | 25.7 | 4 x 2 | 13 | 2.6/1.3 | 75 | 4.8 | 25.0 | 11.1 |
| 3 – C | 3 | 25.9 | 4 x 2 | 11 | 2.3/2.2 | 130 | 3.6 | 15.9 | 10.1 |
| 4 | 3 | 25.8 | 3 x 2 | 11 | 2.7/2.3 | 238 | 3.7 | 23.3 | 11.2 |
| 5 | 4 | 24.0 | 3 x 2 | 11 | 2.5/1.6 | 50 | 3.8 | 19.1 | 11.7 |
| 6 | 0 | 22.8 | 4 x 3+ 3 x 1 | 16 | 2.6/1.5 | 376 | 4.0 | 22.7 | 10.5 |
| FINE DEL FOLLOW-UP | | | | | | | | | |
| 1 | 1 | 36.9 | 2-3 x 6 | 20 | 2.6/2 | 733 | 4.0 | 23.5 | 13.0 |
| 2 | 3 | 31.4 | 2-3 x 6 | 20 | 2.5/1.5 | 251 | 3.8 | 24.8 | 12.1 |
| 3 | 1 | 25.1 | 3-4 x 3 | 14 | 2.5/1.1 | 158 | 3.9 | 30.7 | 10.0 |
| 4 | 3 | 24.4 | 3 x 2 | 12 | 2.6/2 | 366 | 3.7 | 25.4 | 11.5 |
| 5 | 4 | 24.0 | 3 x 3 | 14 | 2.3/1.7 | 116 | 3.8 | 25.0 | 10.4 |
| 6 | 0 | 21.7 | 4 x 3 + 3 x 1 | 16 | 2.6/2 | 419 | 4.0 | 23.1 | 12.0 |
| P: baseline vs RWL | 0.1921 | 0.0001 | - | 0.5173 | 0.1574/ 0.3967 | 0.0384 | 0.584 | 0.9015 | 0.7195 |
| P: baseline vs fine | 0.0671 | 0.0014 | - | 0.1357 | 0.4441/ 0.6449 | 0.2017 | 0.2052 | 0.2587 | 0.9039 |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); periodi di dieta A: primo, B: secondo, C: terzo; GFR: tasso di filtrazione glomerulare (Clearance Creatinina sulla raccolta 24 ore delle urine); BMI: Body Mass Index; EKRc: clearance renale equivalente; Cas: calcio sierico totale; Ps: fosfato sierico; PTHi: ormone paratiroideo intatto; HCO3: bicarbonato sierico; Hb: emoglobina sierica.

Tabella 7. Calo ponderale, nei diversi periodi di dieta.

| Paz. | Peso (BMI) all' inizio Kg (Kg/m ²) | Durata del calo peso rapido (mesi) | Peso (BMI) al termine del calo peso rapido Kg (Kg/m ²) | Delta BMI al termine del calo peso rapido (Kg/m ²) | Periodo follow up (mesi) | Peso (BMI) alla fine del follow-up Kg (Kg/m ²) | Delta BMI inizio-fine del follow-up Kg/m ² | Perdita di peso alla fine del follow-up (Kg, % OW*) |
|-------|--|------------------------------------|--|--|--------------------------|--|---|---|
| 1 – A | 127.2 (40.0) | 3 | 118.1 (37.3) | -2.7 | --- | --- | --- | --- |
| 1 – B | 125.4 (39.6) | 3 | 116 (36.6) | -3.0 | --- | --- | --- | --- |
| 1 – C | 129.6 (40.9) | 2 | 121.5 (38.3) | -2.6 | 25 | 11 (36.9) | -3.1 | 10.2 (21%) |
| 2 – A | 110.5 (37.7) | 7 | 92.5 (31.6) | -6.1 | --- | --- | --- | - |
| 2 – B | 103.3 (35.3) | 5 | 94.1 (32.2) | -3.1 | 23 | 92 (31.4) | -6.3 | 18.5 (50%) |
| 3 – A | 97 (31.7) | 6 | 78 (25.4) | -6.3 | --- | --- | --- | - |
| 3 – B | 82.4 (26.9) | 1 | 78.8 (25.7) | -1.2 | --- | --- | --- | - |
| 3 – C | 82.7 (27) | 1 | 79.5 (25.9) | -1.1 | 22 | 77 (25.1) | -6.6 | 20 (98%) |
| 4 | 83.1 (30.5) | 2 | 70.5 (25.8) | -4.7 | 8 | 66.5 (24.4) | -6.1 | 16.6 (100%) |
| 5 | 101 (27.9) | 2 | 87 (24) | -3.9 | 7 | 87 (24) | -3.9 | 14 (100%) |
| 6 | 75.6 (24.1) | 1 | 71.5 (22.8) | -1.3 | 8 | 68 (21.7) | -2.4 | 7.6 nc |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); *nei pazienti con BMI >25, % OW rappresenta la percentuale di sovrappeso persa, calcolata rispetto ad un BMI= 25 Kg/m². Non è stato valutato nel caso 6 in quanto il BMI di partenza era < 25 Kg/m².

Sedute dialitiche, cambiamenti dei parametri biochimici e delle terapie

Nessuno dei pazienti ha richiesto un incremento nel numero delle sedute di dialisi durante il periodo di calo ponderale rapido; i due pazienti con sedute dialitiche più frequenti hanno incrementato la durata delle stesse allo scopo di perdere peso tra una seduta e l'altra; un solo paziente (caso 6) ha avuto bisogno di una seduta aggiuntiva di dialisi dovuta ad una moderata iperpotassiemia a rigidità muscolare ($K^+ = 6,2$ mEq/L).

Da segnalare come due dei tre pazienti con sedute dialitiche meno frequenti abbiano aumentato le stesse al termine del follow-up, a causa di un progressivo declino della funzione renale residua, peraltro atteso, indipendentemente dalla dieta (Tabella 6). Il sodio del dialisato è stato aumentato durante il periodo di dieta (da 138 mEq/L a 140-142 mEq/L) in tutti i casi per evitare episodi ipotensivi durante la dialisi.

Per quanto riguarda il bilancio metabolico l'albumina e l'emoglobina sono rimaste stabili, ed è stato possibile ridurre le somministrazioni di eritropoietina e di ferro. L'assetto Calcio-Fosforo-PTH è migliorato in quattro su sei pazienti. Il miglioramento nel bilancio del fosforo, che è stato raggiunto con basse dosi di chelanti, ha permesso un aumento della dose di vitamina D ed un maggior uso di Cinacalcet, con livelli di PTH minori.

I farmaci anti-ipertensivi sono stati interrotti da tre dei quattro pazienti ipertesi, e la dose è stata ridotta nel quarto. (Tabelle 6 e 8).

Tabella 8. Principali cambiamenti terapeutici (prima e dopo la dieta)

| Paz. | EPO (Darbopoetin alpha) mcg/settimana | Ferro (gluconato) – dose settimanale (mg) | Calcitriolo (dose giornaliera) | Cinacalcet | Chelanti del fosforo (dose giornaliera) | Farmaci anti- ipertensivi (dose giornaliera) | Bicarbonato/Citrato (dose giornaliera) |
|---------------------------|---------------------------------------|---|--------------------------------|--------------|--|--|--|
| BASELINE | | | | | | | |
| 1 | 60 | 187.5 | 0.5 mcg | --- | Lanthanum 1.5g CaCo3 2 g | Nifedipina 60 mg; Doxazosina 8 mg; Metoprololo 5mg | HCO3 3 g |
| 2 | 40 | 125 | 0.25 mcg | 30 mg/day | Lanthanum 1.5g Sevelamer 1.6 g CaCo3 1 g | Amlodipina 5 mg | Citrato 0.5 g |
| 3 | 20 | 62.5 | 0.25 mcg | --- | Lanthanum 1.5g Sevelamer 3.2 g CaCo3 2 g | Amlodipina 5 mg; Doxazosina 8 mg; Ramipril 2.5 mg | Citrato 0.5 g |
| 4 | 30 | 125 | --- | --- | Lanthanum 0.75 g; CaCo3 0.5 g | --- | Citrato 1 g |
| 5 | 40 | 62.5 | 0.125 mcg | --- | Lanthanum 1.5g CaCo3 1 g | Doxazosina 8 mg | HCO3 1 g |
| 6 | 20 | 62.5 | --- | --- | Sevelamer 3.2 g CaCo3 1 g | --- | Citrato 0.75 g |
| FINE DEL FOLLOW-UP | | | | | | | |
| 1 | --- | 62.5 | --- | 30 mg/day | Sevelamer 3.2 g | --- | --- |
| 2 | 20 | 62.5 | 0.25 mcg | 60 mg/day | Lanthanum 0.75g; Sevelamer 0.8g | --- | --- |
| 3 | 40 | 125 | 0.25 mcg | 30-60 mg/day | Sevelamer 3.2 g | Amlodipine 5 mg; Ramipril 2.5 mg | Citrato 0.75 g |
| 4 | 15 | 125 | 0.125 mcg | --- | Lanthanum 1.5g | --- | HCO3 2 g |
| 5 | 30 | 31.25 | 0.125 mcg | 30 mg/day | Lanthanum 1.5g CaCo3 2 g | --- | --- |
| 6 | 20 | 125 | 0.125 mcg | 30 mg/day | Sevelamer 2.4 g CaCo3 1 g | --- | Citrato 0.75 g |

Note:

Paz.: paziente (numero); tutti i pazienti erano in terapia con Colecalciferolo 25000 IU/mese – 2 mesi.

Effetti collaterali

Due pazienti non hanno riportato alcun effetto collaterale (casi 3 e 5).

Una paziente (caso 4), affetta da rene policistico, ha avuto due episodi di diverticolite (trattati ambulatorialmente), che possono essere stati scatenati dalla dieta ricca di fibre. Tuttavia, episodi simili erano stati già riscontrati prima dell'avvio della dieta.

Due pazienti hanno accusato episodi ipotensivi sintomatici, probabilmente dovuti alla dieta priva di sale, motivo peraltro dell'interruzione dei farmaci anti-ipertensivi (casi 1 e 2).

Un paziente (caso 1) ha riportato un episodio di dolore toracico, in assenza di dispnea e pressione sanguigna su livelli normali-bassi: la troponina sierica, la mioglobina e l'ECG sono risultati nella norma, mentre il peptide natriuretico cerebrale (BNP) era elevato (727,6 pg/mL). L'ecocardiografia non ha mostrato alcuna alterazione nella cinetica; la normalizzazione del BNP (97,9 pg/mL) è stata raggiunta mediante rapida riduzione del "peso secco" (-4 Kg in una settimana).

Un paziente (caso 2) ha presentato una importante discromia dei denti, probabilmente dovuta all'assunzione frequente di snack al limone a metà mattinata.

Opinioni dei pazienti

Il bilancio complessivo è stato positivo, con uno score mediano pari a nove sulla scala analogica da 0 a 10 (Tabella 9).

Il principale aspetto negativo della dieta riscontrato dai pazienti è stata la ripetitività dei menu, specialmente nella fase iniziale. I principali vantaggi sono stati invece la rapida perdita di peso e di conseguenza la possibilità di essere inseriti all'interno delle liste d'attesa per i trapianti di rene, l'approccio "ad libitum" della dieta ed un generico miglioramento nella percezione della salute e nell'autostima.

Tabella 9. Opinioni e suggerimenti dei pazienti sulla dieta (registrate alla fine del follow-up)

| Paz. | Sesso | Età all'intervista | Score (1-10 su scala analogica) | Vantaggi principali | Svantaggi principali | Suggerimenti per i pazienti | Suggerimenti per gli operatori sanitari |
|------|-------|--------------------|---------------------------------|---|---|---|--|
| 1 | M | 42 | 9 | Mi sento meglio e la mia salute è migliore | Monotonia; dopo il primo periodo, il peso è rimasto stazionario | Non ti senti affamato, e funziona bene sul peso | Nessuno in particolare |
| 2 | M | 57 | 8 | Perdere peso mangiando; percepire più vicina la possibilità del trapianto | Ripetitività del menu | Mangi e perdi peso | Porre particolare attenzione alle singole esigenze del paziente in dialisi |
| 3 | M | 50 | 9 | Risultati eccellenti; accesso alla lista trapianti | Ripetitività del menu | E' difficile ma molto efficace, funziona al 100% | Nessuno in particolare |
| 4 | F | 63 | 10 | Migliore autostima; miglioramento della salute | Nessuno | Prova a cambiare le tue abitudini e ti sentirai meglio | Continuare con una buona pratica di assistenza ai pazienti |
| 5 | M | 58 | 8 | Miglioramento dell'ipertensione e dell'OSAS; migliore salute generale | Impossibilità di libera scelta del cibo | Non è una dieta facile da seguire, ma i risultati sono molto buoni | Nessuno in particolare |
| 6 | M | 51 | 9 | Riduzione della sete; educazione ad un'alimentazione migliore | Nessuno | Una differente concezione di vita: non è una dieta nel senso abituale del termine | Nessuno in particolare |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; età all'intervista: anni.

PAZIENTI AMBULATORIALI

Dati al baseline

I principali dati generali, con la rispettiva suddivisione dei pazienti arruolati nello studio, sono riportati nelle tabelle 10-20.

Per quanto riguarda il follow-up, sei pazienti del gruppo con dieta coach-assisted qualitativa hanno interrotto lo studio (di cui tre dopo un periodo inferiore a due settimane) e cinque non l'hanno mai avviato dopo l'iniziale arruolamento. Nel gruppo con diete "tradizionali" o "self-made", sei pazienti hanno interrotto lo schema (un caso prima di due settimane) ed un solo paziente non ha mai avviato la dieta scelta. Le ragioni di riluttanza a procedere erano essenzialmente legate all'impegno logistico, nella dieta coach-assisted, e ad effetti collaterali anche psicologici negli altri regimi di trattamento.

La prima questione alla quale abbiamo cercato di rispondere era se vi fossero delle differenze di base tra i pazienti che avevano scelto un approccio di dieta più "tradizionale" ed i pazienti che avevano scelto la dieta "Bioimis"; dalle analisi in tal senso, si può notare come, sebbene mediamente i pazienti con approccio tradizionale fossero più anziani, con un livello di scolarità leggermente inferiore e con un carico di comorbidità maggiore, nessuna differenza raggiunge la significatività statistica, anche per la numerosità ancora piccola del campione (tabella 21, 30). Quasi tutti i pazienti avevano già intrapreso delle diete in precedenza, in maggior numero per la dieta coach-assisted qualitativa (96%), ma dati simili sono presenti nel gruppo con dieta "tradizionale" o "self-made", dove solo il 16,7% dei pazienti non aveva mai sperimentato in precedenza regimi dietetici "dimagranti" (tabella 21).

Non ci sono differenze significative per quanto riguarda l'età ed i principali dati ematochimici tra i pazienti che hanno avviato le diete ed anche rispetto al piccolo campione di casi che non hanno mai avviato la dieta, dopo una fase di interesse iniziale (tabella 30).

Entrambe le popolazioni a dieta sono caratterizzate da un'elevata comorbidità e da una notevole eterogeneità, in linea con un'ampia accettazione di pazienti motivati affetti dalle malattie renali più diverse, globalmente accomunate dal fatto che, in tutti i casi, si riteneva che il calo ponderale potesse costituire un vantaggio clinico (tabelle 23-26).

Sebbene i criteri di arruolamento siano stati flessibili, come regola generale sono stati arruolati nello studio pazienti che presentassero una sopravvivenza minima a 2 anni (calcolata tramite Charlson comorbidity index) di almeno il 35%: tale scelta è stata motivata dalla volontà di non andare a pesare ulteriormente con una dieta impegnativa sulla qualità di vita di questi pazienti, caratterizzati da politerapie spesso molto complesse e in cui la breve attesa di vita renderebbe i benefici di un calo ponderale poco apprezzabili.

In linea con l'età relativamente giovane dei pazienti, in entrambi i gruppi, le glomerulonefriti (soprattutto glomerulosclerosi focale e segmentaria, ipoteticamente anche per lo stretto rapporto patogenetico con l'obesità) sono il tipo di nefropatia più frequente (33,3% nei pazienti "Bioimis" e 27,8% nel gruppo altre diete), seguite dalle patologie di tipo interstiziale/ostruttivo (18,5% e 27,8% rispettivamente) (tabella 22).

Al contrario, sebbene paragonabili per età, sesso e BMI, i pazienti del gruppo di controllo, anche indipendentemente dalla presenza di una malattia renale cronica, presentavano una minore comorbidità, un'età inferiore ed un BMI superiore; la differenza è statisticamente significativa per quanto riguarda il Charlson comorbidity index (tabelle 21, 27-30), non significativa invece per sesso e BMI. Analogamente ai due gruppi principali, la percentuale di soggetti che già in precedenza avevano intrapreso delle diete è alta (80%) (tabella 21).

Al baseline (tabella 30), per quanto riguarda i dati di funzionalità renale (creatinina, GFR, proteinuria 24h), i principali dati ematochimici (albumina, HCO₃⁻, acido urico) ed antropometrici (peso, BMI, OH, LTI, FTI, handgrip) non sono presenti differenze significative tra il gruppo con dieta ad libitum ed il gruppo con approccio dietetico "tradizionale".

Nello specifico, nel primo gruppo di pazienti nefropatici 16/27 pazienti (59%) presentavano una contrazione dei valori di funzionalità renale con GFR <89 mL/min (mediana GFR 61 mL/min), 13/27 (48%) una proteinuria 24h > 0,5 g/die (mediana PTO 24h 0,4 g/die); nel secondo gruppo, trattato con “altre diete”, 13/18 pazienti (72,2%) presentavano al baseline un GFR <89 mL/min (mediana 44,5), e 10/18 una proteinuria 24h >0,5 g/die (mediana PTO 24h 0,775) (Chi-square test: p=0,173, differenza non significativa). I valori mediani di sodiuria 24h (rispettivamente 147,5 mmol/die e 144 mmol/die) ed acido urico sono molto simili (rispettivamente 6,45 mg/dl e 6,45 mg/dl), al pari dei parametri antropometrici ed impedenziometrici; nessuna differenza raggiunge la significatività statistica.

Le due popolazioni, pertanto, pur essendo caratterizzate da notevole eterogeneità ed essendosi liberamente assortite nei diversi schemi alimentari, non presentano differenze di base.

Tabella 10. Dati generali pazienti nefropatici "Bioimis"

| Paz. | Sex | Età | Scolarità | Attività lavorativa | Nucleo fam. | Tipo Nefropatia | Diete prec. |
|------|-----|-----|------------|---------------------|-------------|---|-------------|
| 1 | F | 42 | Superiore | Lavoro attivo | 2 | GSFS (biopsiata) | Sì |
| 2* | F | 38 | Media | Lavoro attivo | 3 | trapiantato (malattia di base: malformativa/VUR) | Sì |
| 3 | F | 48 | Superiore | Lavoro attivo | 2 | Pielonefrite da calcolosi | Sì |
| 4 | F | 34 | Laurea | Lavoro attivo | 2 | Nefropatia interstiziale | Sì |
| 5 | F | 45 | Superiore | Lavoro attivo | 4 | GSFS (biopsiata) | Sì |
| 6 | F | 37 | Laurea | Lavoro attivo | 3 | GSFS (biopsiata) | Sì |
| 7 | M | 38 | Media | Lavoro attivo | 2 | UTI recidivanti, pielonefrite cronica | Sì |
| 8 | F | 39 | Superiore | Lavoro attivo | 4 | Policistosi epato-renale | Sì |
| 9* | M | 68 | Superiore | Pensionato | 2 | Monorene chirurgico per idropioneftrosi | Sì |
| 10 | F | 41 | Laurea | Lavoro attivo | 3 | Policistosi epato-renale | Sì |
| 11 | F | 75 | Superiore | Lavoro attivo | 2 | Nefropatia diabetica | Sì |
| 12 | F | 52 | Laurea | Lavoro attivo | 4 | Tubulopatia con acidosi metabolica e ipopotassiemia | No |
| 13 | F | 65 | Superiore | Pensionato | 3 | NAS, monorene funzionale (rene sinistro grinzo) | Sì |
| 14 | M | 61 | Media | Pensionato | 2 | Nefropatia a depositi IgA (biopsiata) | Sì |
| 15 | F | 39 | Media | Lavoro attivo | 4 | UTI recidivanti, rene grinzo, vescica nreurologica | Sì |
| 16 | M | 72 | Superiore | Pensionato | 2 | Sospetta NAS (no biopsia) | Sì |
| 17 | M | 45 | Superiore | Lavoro attivo | 4 | Malattia delle membrane sottili | Sì |
| 18 | M | 65 | Media | Lavoro attivo | 2 | Sospetta nefropatia ipertensiva | Sì |
| 19 | F | 69 | Elementare | Pensionato | 2 | Nefropatia familiare cistica | Sì |
| 20 | F | 43 | Media | Lavoro attivo | 2 | Nefrosclerosi primitiva | Sì |
| 21 | M | 68 | Superiore | Pensionato | 2 | Nefropatia secondaria a sindrome metabolica | Sì |

Legenda:

* paziente straniero; Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; Nucleo fam.: nucleo familiare; Diete prec.: diete precedenti; GSFS: glomerulosclerosi focale e segmentaria; UTI: urinary tract infection; NAS: nefroangiosclerosi.

Tabella 11. Dati generali pazienti nefropatici "Bioimis" con dieta interrotta durante il follow-up

| Paz. | Sex | Età | Scolarità | Attività lavorativa | Nucleo fam. | Tipo Nefropatia | Diete prec. |
|------|-----|-----|------------|---------------------|-------------|---|-------------|
| 1 | M | 61 | Elementare | Pensionato | 5 | Nefropatia ischemica e diabetica, monorene funzionale | Sì |
| 2 | F | 34 | Media | Lavoro attivo | 3 | Glomerulonefrite a depositi di IgA (biopsiata) | Sì |
| 3 | F | 41 | Superiore | Lavoro attivo | 4 | GSFS (biopsiata) | Sì |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; Nucleo fam.: nucleo familiare; Diete prec.: diete precedenti; GSFS: glomerulosclerosi focale e segmentaria; UTI: urinary tract infection; NAS: nefroangiosclerosi.

Tabella 12. Dati generali pazienti nefropatici “Bioimis” con dieta mai iniziata

| Paz. | Sex | Età | Scolarità | Attività lavorativa | Nucleo fam. | Tipo Nefropatia | Diete prec. |
|-------------|------------|------------|------------------|----------------------------|--------------------|--|--------------------|
| 1 | M | 29 | Superiore | Lavoro attivo | 2 | Sindrome di Gitelman | Sì |
| 2 | M | 66 | Superiore | Lavoro attivo | 2 | Nefropatia ipertensiva e diabetica | No |
| 3 | M | 65 | Superiore | Lavoro attivo | 2 | Monorene destro (fibrosi retroperitoneale) | Sì |
| 4 | F | 72 | Media | Pensionato | 3 | Fibrosi retroperitoneale, nefropatia diabetica e NAS | Sì |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; Nucleo fam.: nucleo familiare; Diete prec.: diete precedenti; GSFS: glomerulosclerosi focale e segmentaria; UTI: urinary tract infection; NAS: nefroangiosclerosi.

Tabella 13. Dati generali pazienti nefropatici “Bioimis” persi al follow-up prima di due settimane

| Paz. | Sex | Età | Scolarità | Attività lavorativa | Nucleo fam. | Tipo Nefropatia | Diete prec. |
|-------------|------------|------------|------------------|----------------------------|--------------------|--|--------------------|
| 1 | F | 41 | Media | Lavoro attivo | 2 | Glomerulonefrite a depositi di IgA (biopsiata) | Sì |
| 2 | F | 41 | Media | Lavoro attivo | 4 | GSFS (biopsiata) | Sì |
| 3 | M | 53 | Media | Lavoro attivo | 3 | GSFS su monorene chirurgico destro (idronefrosi) | Sì |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; Nucleo fam.: nucleo familiare; Diete prec.: diete precedenti; GSFS: glomerulosclerosi focale e segmentaria; UTI: urinary tract infection; NAS: nefroangiosclerosi.

Tabella 14. Dati generali pazienti nefropatici “altre diete”

| Paz. | Sex | Età | Dieta scelta | Scolarità | Attività lavorativa | Nucleo fam. | Tipo Nefropatia | Diete prec. |
|------|-----|-----|--------------|-----------|---------------------|-------------|--|-------------|
| 1 | M | 58 | tradizionale | Media | Lavoro Attivo | 1 | GSFS (biopsiata) | Sì |
| 2 | F | 64 | tradizionale | Superiore | Pensionato | 2 | Diabete tipo 1 su monorene chirurgico per pionefrosi | Sì |
| 3 | F | 52 | tradizionale | Superiore | Lavoro Attivo | 3 | Nefropatia interstiziale | Sì |
| 4* | F | 39 | tradizionale | Superiore | Lavoro Attivo | 5 | UTI recidivanti e litiasi renale | No |
| 5 | F | 41 | tradizionale | Superiore | Lavoro Attivo | 5 | Glomerulonefrite a depositi di IgA (biopsiata) | Sì |
| 6 | M | 84 | tradizionale | Superiore | Pensionato | 2 | Nefropatia multifattoriale | Sì |
| 7 | F | 43 | tradizionale | Media | Lavoro Attivo | 5 | Glomerulonefrite di ndd (sospetta GN IgA, quadro non confermato alla biopsia renale) | Sì |
| 8* | M | 49 | tradizionale | Media | Lavoro Attivo | 2 | NAS | No |
| 9 | F | 37 | self-made | Laurea | Lavoro Attivo | 3 | UTI recidivanti in doppio distretto | Sì |
| 10 | F | 41 | tradizionale | Media | Lavoro Attivo | 4 | GSFS (biopsiata) | Sì |
| 11 | M | 53 | self-made | Media | Lavoro Attivo | 3 | GSFS su monorene chirurgico destro per idronefrosi | Sì |
| 12 | F | 33 | tradizionale | Superiore | Lavoro Attivo | 3 | Nefrocalinosi | Sì |

Legenda:

* paziente straniero; Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; Nucleo fam.: nucleo familiare; Diete prec.: diete precedenti; GSFS: glomerulosclerosi focale e segmentaria; UTI: urinary tract infection; NAS: nefroangiosclerosi.

Tabella 15. Dati generali pazienti nefropatici “altre diete” con dieta interrotta durante il follow-up

| Paz. | Sex | Età | Dieta scelta | Scolarità | Attività lavorativa | Nucleo fam. | Tipo Nefropatia | Diete prec. |
|------|-----|-----|--------------|-----------|---------------------|-------------|--|-------------|
| 1 | M | 54 | tradizionale | Media | Pensionato | 1 | Monorene sinistro per pregressa pielonefrite cronica, exeresi parziale rene destro per neoplasia | No |
| 2 | F | 41 | self-made | Media | Lavoro attivo | 2 | Glomerulonefrite a depositi di IgA (biopsiata) | Sì |
| 3 | F | 75 | self-made | Superiore | Pensionato | 2 | Nefropatia diabetica | Sì |
| 4 | M | 68 | tradizionale | Superiore | Pensionato | 2 | Nefropatia diabetica | Sì |
| 5 | M | 45 | self-made | Superiore | Lavoro attivo | 4 | Malattia delle membrane sottili | Sì |

Legenda:

* paziente straniero; Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; Nucleo fam.: nucleo familiare; Diete prec.: diete precedenti; GSFS: glomerulosclerosi focale e segmentaria; UTI: urinary tract infection; NAS: nefroangiosclerosi.

Tabella 16. Dati generali pazienti nefropatici “altre diete” con dieta mai iniziata

| Paz. | Sex | Età | Dieta scelta | Scolarità | Attività lavorativa | Nucleo fam. | Tipo Nefropatia | Diete prec. |
|------|-----|-----|--------------|-----------|---------------------|-------------|--------------------------------------|-------------|
| 1 | F | 43 | tradizionale | Superiore | Lavoro attivo | 3 | Vasculite/monorene funzionale destro | Sì |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; Nucleo fam.: nucleo familiare; Diete prec.: diete precedenti; GSFS: glomerulosclerosi focale e segmentaria; UTI: urinary tract infection; NAS: nefroangiosclerosi.

Tabella 17. Dati generali pazienti nefropatici “altre diete” persi al follow-up prima di due settimane

| Paz. | Sex | Età | Dieta scelta | Scolarità | Attività lavorativa | Nucleo fam. | Tipo Nefropatia | Diete prec. |
|------|-----|-----|--------------|-----------|---------------------|-------------|--|-------------|
| 1 | F | 51 | tradizionale | Superiore | Lavoro attivo | 4 | Nefropatia interstiziale cronica secondaria a reflusso | Sì |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; Nucleo fam.: nucleo familiare; Diete prec.: diete precedenti; GSFS: glomerulosclerosi focale e segmentaria; UTI: urinary tract infection; NAS: nefroangiosclerosi.

Tabella 18. Dati generali controlli non nefropatici “Bioimis”

| Paziente | Sesso | Età | Scolarità | Attività lavorativa | Nucleo familiare | Diete precedenti |
|----------|-------|-----|-----------|---------------------|------------------|------------------|
| 1 | F | 57 | Superiore | Lavoro attivo | 2 | Sì |
| 2 | F | 45 | Laurea | Lavoro attivo | 2 | Sì |
| 3 | F | 49 | Superiore | Lavoro attivo | 3 | No |
| 4 | M | 43 | Media | Lavoro attivo | 1 | Sì |
| 5 | M | 42 | Laurea | Lavoro attivo | 4 | Sì |
| 6 | F | 31 | Superiore | Lavoro attivo | 4 | No |
| 7 | F | 44 | Superiore | Lavoro attivo | 5 | Sì |
| 8 | F | 25 | Superiore | Lavoro attivo | 4 | Sì |
| 9 | F | 52 | Superiore | Lavoro attivo | 4 | No |
| 10 | F | 51 | Superiore | Lavoro attivo | 3 | Sì |
| 11 | F | 46 | Superiore | Lavoro attivo | 2 | Sì |
| 12 | F | 26 | Superiore | Lavoro attivo | 3 | Sì |
| 13 | F | 51 | Superiore | Lavoro attivo | 3 | Sì |
| 14 | M | 52 | Superiore | Lavoro attivo | 1 | No |
| 15 | F | 55 | Laurea | Lavoro attivo | 2 | Sì |
| 16 | M | 77 | Superiore | Pensionato | 2 | Sì |
| 17 | F | 49 | Media | Lavoro attivo | 3 | Sì |
| 18 | F | 68 | Media | Pensionato | 2 | Sì |
| 19 | M | 24 | Superiore | Lavoro attivo | 3 | Sì |
| 20 | F | 65 | Superiore | Pensionato | 2 | Sì |
| 21 | M | 61 | Superiore | Lavoro attivo | 2 | Sì |

| | | | | | | |
|----|---|----|-----------|---------------|---|----|
| 22 | M | 28 | Superiore | Lavoro attivo | 3 | Sì |
| 23 | M | 48 | Media | Lavoro attivo | 2 | Sì |
| 24 | F | 61 | Laurea | Lavoro attivo | 2 | Sì |
| 25 | F | 38 | Superiore | Lavoro attivo | 4 | Sì |
| 26 | F | 63 | Superiore | Pensionato | 2 | Sì |
| 27 | M | 34 | Superiore | Lavoro attivo | 4 | Sì |
| 28 | F | 39 | Superiore | Lavoro attivo | 3 | Sì |
| 29 | F | 27 | Superiore | Lavoro attivo | 2 | Sì |
| 30 | F | 49 | Media | Lavoro attivo | 4 | Sì |
| 31 | F | 49 | Media | Lavoro attivo | 4 | Sì |
| 32 | F | 54 | Superiore | Lavoro attivo | 3 | Sì |

Legenda:

M: maschio; F: femmina.

Tabella 19. Dati generali controlli “Bioimis” con dieta interrotta durante il follow-up

| Paziente | Sesso | Età | Livello scolarità | Attività lavorativa | Nucleo familiare | Diete precedenti |
|----------|-------|-----|----------------------|------------------------|------------------|------------------|
| 1 | M | 46 | Laurea | Lavoro attivo | 1 | Sì |
| 2* | M | 39 | Media | Lavoro attivo | 2 | No |
| 3 | F | 43 | Superiore | Lavoro attivo | 4 | Sì |
| 4 | F | 39 | Superiore | Lavoro attivo | 3 | Sì |
| 5 | F | 60 | Superiore | Lavoro attivo | 2 | No |
| 6 | F | 29 | Superiore | Lavoro attivo | 4 | Sì |

Legenda:

* paziente straniero; M: maschio; F: femmina.

Tabella 20. Dati generali controlli “Bioimis” persi al follow-up prima di due settimane

| Paziente | Sesso | Età | Livello scolarità | Attività lavorativa | Nucleo familiare | Diete precedenti |
|----------|-------|-----|----------------------|------------------------|------------------|------------------|
| 1 | F | 50 | Superiore | lavoro attivo | 4 | No |
| 2 | F | 56 | Media | lavoro attivo | 3 | No |

Legenda:

* paziente straniero; M: maschio; F: femmina.

Tabella 21. Distribuzione e confronto variabili sesso, scolarità, nucleo familiare, lavoro e diete precedenti tra i gruppi “Bioimis”, “altre diete”, controlli

| | SESSO | | SCOLARITA' | | | | NUCLEO FAMILIARE | | | | | LAVORO | | DIETE PREC. | |
|---|--------|--------|------------|--------|--------|---------|------------------|--------|--------|--------|--------|-------------|--------|-------------|-------|
| | F | M | Ele m. | Med | Sup | Laur ea | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Pensio nato | Attivo | Sì | No |
| BIOIMIS | 66,7 % | 33,3 % | 7,4 % | 37% | 40 % | 14,8 % | 0% | 40,7 % | 29,6 % | 25,9 % | 3,7 % | 33,3% | 66,7% | 96% | 4% |
| ALTRE DIETE | 61,1 % | 38,9 % | 0% | 38,9 % | 55,6 % | 5,6% | 11,1 % | 33,3 % | 22,2 % | 16,7 % | 16,7 % | 27,8% | 72,2% | 83,3% | 16,7% |
| CONTOLLI | 70% | 30% | 2,5 % | 22,5 % | 65 % | 10% | 7,5 % | 35% | 27,5 % | 27,5 % | 2,5 % | 10% | 90% | 80% | 20% |
| P: bioimis vs altre diete vs controlli | 0,8 | | 0,407 | | | | 0,414 | | | | | 0,054 | | 0,05 | |

Note:

test Chi-squares; M: maschio; F: femmina; Elem.: elementari; Med.: media; Sup.: superiore; Diete prec.: diete precedenti.

Tabella 22. Distribuzione e tipo nefropatia gruppi “Bioimis”, “altre diete”, mai avviato dieta.

| NEFROPATIA | BIOIMIS | ALTRE DIETE | MAI AVVIATO |
|---|-----------|-------------|-------------|
| Glomerulonefriti | 9 (33,3%) | 5 (27,8%) | |
| Tubulopatia | 1 (3,7%) | | |
| Interstiziali/pielonefriti/nefrocalcinosi/ostruttive | 5 (18,5%) | 5 (27,8%) | |
| Nefroangiosclerosi | 1 (3,7%) | 1 (5,6%) | |
| Nefropatia diabetica | 1 (3,7%) | 2 (11,1%) | |
| Monorene chirurgico/funzionale | 1 (3,7%) | 2 (11,1%) | 1 (20%) |
| Policistosi | 3 (11,1%) | | |
| Da definire | 2 (7,4%) | 1 (5,6%) | |
| Altro | | | 1 (20%) |
| Glomerulonefrite e monorene chirurgico/funzionale | 1 (3,7%) | 1 (5,6%) | |
| Nefroangiosclerosi e diabete | 1 (3,7%) | 1 (5,6%) | 1 (20%) |
| Nefroangiosclerosi e monorene | 1 (3,7%) | | |
| Vasculite e monorene | | | 1 (20%) |
| Nefroangiosclerosi, diabete e monorene | 1 (3,7%) | | 1 (20%) |

Tabella 23. Charlson comorbidity index pazienti nefropatici "Bioimis"

| Paz | Sex. | Età | Score Età | IMA / scomp | Vasculop. per. / cerebr. | Collagen. | Diab. | Altro | Score | Index | Surv. 10 anni % | Surv. 2 anni % |
|----------------|------|-----|-----------|-------------|--------------------------|-----------|-------|---------|-------|---------|-----------------|----------------|
| 1 | F | 42 | 1 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 3 | 77,48 | 95 ± 5,3 |
| 2 | F | 38 | 0 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 2 | 90,15 | 95 ± 5,3 |
| 3 | F | 48 | 1 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 3 | 77,48 | 95 ± 5,3 |
| 4 | F | 34 | 0 | -/- | -/- | + | + | | 4 | 4 | 53,39 | 80 ± 10,4 |
| 5 | F | 45 | 1 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 3 | 77,48 | 95 ± 5,3 |
| 6 | F | 37 | 0 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 2 | 90,15 | 95 ± 5,3 |
| 7 | M | 38 | 0 | -/- | -/- | - | - | tetrapl | 4 | 4 | 53,39 | 80 ± 10,4 |
| 8 | F | 39 | 0 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 2 | 90,15 | 95 ± 5,3 |
| 9 | M | 68 | 3 | +/- | +/- | - | + | | 5 | 8 | 0 | 55 ± 11,4 |
| 10 | F | 41 | 0 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 2 | 90,15 | 95 ± 5,3 |
| 11 | F | 75 | 4 | -/- | +/- | - | + | | 3 | 8 | 0 | 35 ± 10,8 |
| 12 | F | 52 | 2 | -/- | -/- | + | - | | 3 | 5 | 21,36 | 80 ± 10,4 |
| 13 | F | 65 | 3 | -/- | -/- | - | - | | 3 | 6 | 2,25 | 80 ± 10,4 |
| 14 | M | 61 | 2 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 4 | 53,39 | 80 ± 10,4 |
| 15 | F | 39 | 0 | -/- | -/- | + | - | | 3 | 3 | 77,48 | 95 ± 5,3 |
| 16 | M | 72 | 4 | -/- | -/- | + | - | | 3 | 7 | 0 | 55 ± 11,4 |
| 17 | M | 45 | 1 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 3 | 77,48 | 95 ± 5,3 |
| 18 | M | 65 | 3 | +/- | -/- | - | - | BPCO | 4 | 7 | 0 | 55 ± 11,4 |
| 19 | F | 69 | 3 | +/- | -/- | + | + | | 5 | 8 | 0 | 55 ± 11,4 |
| 20 | F | 43 | 1 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 3 | 77,48 | 95 ± 5,3 |
| 21 | M | 68 | 3 | +/- | -/- | - | + | BPCO | 5 | 8 | 0 | 55 ± 11,4 |
| TOT | | | | 4/- | 2/- | 5 | 5 | | | | | |
| MD(X) | | | | | | | | | | 4 | 53 | 80 |
| min-max | | | | | | | | | | (2 ; 8) | (0 ; 90,15) | (35 ; 95) |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; Scomp.: scompenso cardiaco; Vasculop. per./cerebr.: vasculopatia periferica/cerebrale; Collagen.: collagenopatie; diab.: diabete mellito tipo II; tetrapl.: tetraplegia; Surv.: sopravvivenza. Nessun paziente affetto da demenza, malattia peptica, emiplegia, leucemia, linfoma maligno, AIDS; nefropatia calcolata all'interno dello dello score di comorbidity in tutti i pazienti del gruppo; due pazienti (casi 17 ed 11) sono presenti in entrambi i gruppi (Bioimis ed altre diete) in quanto hanno sperimentato più di una dieta.

Tabella 24. Charlson comorbidity index pazienti nefropatici “Bioimis” con dieta interrotta durante il follow-up

| Paz. | Sex. | Età | Score Età | IMA / scomp. | Vasculop. per. / cerebr. | Collagen. | Diab. | Altro | Score | Index | Surv. 10 anni % | Surv. 2 anni % |
|----------------|------|-----|-----------|--------------|--------------------------|-----------|-------|-------|-------|---------|-----------------|----------------|
| 1 | M | 61 | 2 | -/- | +/- | - | + | | 4 | 6 | 2,25 | 55 ± 11,4 |
| 2 | F | 34 | 0 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 2 | 90,15 | 95 ± 5,3 |
| 3 | F | 41 | 0 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 2 | 90,15 | 95 ± 5,3 |
| TOT | | | | | | | | | | | | |
| | | | | -/- | 1/- | - | 1 | | | | | |
| MD(X) | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | 5 | 37 | 95 |
| min-max | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | (2 ; 8) | (0 ; 90,15) | (55 ; 95) |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; Scomp.: scompenso cardiaco; Vasculop. per./cerebr.: vasculopatia periferica/cerebrale; Collagen.: collagenopatie; diab.: diabete mellito tipo II; tetrapl.: tetraplegia; Surv.: sopravvivenza. Nessun paziente affetto da demenza, malattia peptica, emiplegia, leucemia, linfoma maligno, AIDS; nefropatia calcolata all'interno dello dello score di comorbidity in tutti i pazienti del gruppo; due pazienti (casi 17 ed 11) sono presenti in entrambi i gruppi (Bioimis ed altre diete) in quanto hanno sperimentato più di una dieta.

Tabella 25. Charlson comorbidity index pazienti nefropatici “altre diete”

| Paz | Sex. | Età | Score Età | IMA / scomp | Vasculop. per. / cerebr. | Collagen. | Diab. | Altro | Score | Index | Surv. 10 anni % | Surv. 2 anni % |
|----------------|------|-----|-----------|-------------|--------------------------|-----------|-------|-------|-------|----------|-----------------|----------------|
| 1 | M | 58 | 2 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 4 | 53,39 | 95 ± 5,3 |
| 2 | F | 64 | 3 | -/- | -/+ | - | + | | 4 | 7 | 0 | 55 ± 11,4 |
| 3 | F | 52 | 2 | -/- | +/- | + | - | | 4 | 6 | 2,25 | 80 ± 10,4 |
| 4 | F | 39 | 0 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 2 | 90,15 | 95 ± 5,3 |
| 5 | F | 41 | 0 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 2 | 90,15 | 95 ± 5,3 |
| 6 | M | 84 | 4 | +/- | +/- | - | + | tum. | 8 | 12 | 0 | 35 ± 10,8 |
| 7 | F | 43 | 1 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 3 | 77,48 | 95 ± 5,3 |
| 8 | M | 49 | 1 | -/+ | -/+ | - | - | | 4 | 5 | 21,36 | 80 ± 10,4 |
| 9 | F | 37 | 0 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 2 | 90,15 | 95 ± 5,3 |
| 10 | F | 41 | 0 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 2 | 90,15 | 95 ± 5,3 |
| 11 | M | 53 | 2 | +/+ | +/- | - | - | BPCO | 6 | 8 | 0 | 55 ± 11,4 |
| 12 | F | 33 | 0 | -/- | -/- | + | - | | 3 | 3 | 77,48 | 95 ± 5,3 |
| TOT | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 2/2 | 3/2 | 2 | 2 | | | | | |
| MD(X) | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | 4 | 65 | 95 |
| min-max | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | (2 ; 12) | (0 ; 90,15) | (35 ; 95) |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; Scomp.: scompenso cardiaco; Vasculop. per./cerebr.: vasculopatia periferica/cerebrale; Collagen.: collagenopatie; diab.: diabete mellito tipo II; tum.: tumore; Surv.: sopravvivenza.

Nessun paziente affetto da demenza, malattia peptica, emiplegia, leucemia, linfoma maligno, AIDS; nefropatia calcolata all'interno dello score di comorbidità in tutti i pazienti del gruppo; due pazienti (casi 5 e 3) sono presenti in entrambi i gruppi "nefropatici" in quanto hanno sperimentato più di una dieta.

Tabella 26. Charlson comorbidity index pazienti nefropatici "altre diete" con dieta interrotta durante il follow-up

| Paz | Sex. | Età | Score Età | IMA / scomp | Vasculop. per. / cerebr. | Collagen. | Diab. | Altro | Score | Index | Surv. 10 anni % | Surv. 2 anni % |
|----------------|------|-----|-----------|-------------|--------------------------|-----------|-------|-------|-------|----------|-----------------|----------------|
| 1 | M | 54 | 2 | -/- | -/- | - | - | tum. | 4 | 6 | 2,25 | 80 ± 10,4 |
| 2 | F | 41 | 0 | -/- | -/- | - | + | | 3 | 3 | 77,48 | 95 ± 5,3 |
| 3 | F | 75 | 4 | -/- | +/- | - | + | | 3 | 8 | 0 | 35 ± 10,8 |
| 4 | M | 68 | 3 | +/- | +/- | - | + | | 6 | 9 | 0 | 35 ± 10,8 |
| 5 | M | 45 | 1 | -/- | -/- | - | - | | 2 | 3 | 77,48 | 95 ± 5,3 |
| TOT | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 1/- | 2/- | - | 3 | | | | | |
| MD(X) | | | | | | | | | | 4 | 65 | 80 |
| min-max | | | | | | | | | | (2 ; 12) | (0 ; 90,15) | (35 ; 95) |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); M: maschio; F: femmina; Scomp.: scompenso cardiaco; Vasculop. per./cerebr.: vasculopatia periferica/cerebrale; Collagen.: collagenopatie; diab.: diabete mellito tipo II; tum.: tumore; Surv.: sopravvivenza.

Nessun paziente affetto da demenza, malattia peptica, emiplegia, leucemia, linfoma maligno, AIDS; nefropatia calcolata all'interno dello score di comorbidità in tutti i pazienti del gruppo; due pazienti (casi 5 e 3) sono presenti in entrambi i gruppi "nefropatici" in quanto hanno sperimentato più di una dieta.

Tabella 27. Charlson comorbidity index controlli non nefropatici "Bioimis"

| Paziente | Sesso | Età | Score Età | Comorbidità | Score comorbidità | Index | Surv. 10 anni % |
|----------------|-------|-----|-----------|-------------------------------|-------------------|---------|-----------------|
| 1 | F | 57 | 2 | | 0 | 2 | 90,15 |
| 2 | F | 45 | 1 | | 0 | 1 | 95,87 |
| 3 | F | 49 | 1 | | 0 | 1 | 95,87 |
| 4 | M | 43 | 1 | | 0 | 1 | 95,87 |
| 5 | M | 42 | 1 | | 0 | 1 | 95,87 |
| 6 | F | 31 | 0 | | 0 | 0 | 98,30 |
| 7 | F | 44 | 1 | diabete mellito | 1 | 2 | 90,15 |
| 8 | F | 25 | 0 | | 0 | 0 | 98,30 |
| 9 | F | 52 | 2 | | 0 | 2 | 90,15 |
| 10 | F | 51 | 1 | | 0 | 1 | 95,87 |
| 11 | F | 46 | 1 | epatopatia | 1 | 2 | 90,15 |
| 12 | F | 26 | 0 | | 0 | 0 | 98,30 |
| 13 | M | 51 | 1 | | 0 | 1 | 95,87 |
| 14 | M | 52 | 2 | diabete mellito | 1 | 3 | 77,48 |
| 15 | F | 55 | 2 | | 0 | 2 | 90,15 |
| 16 | M | 77 | 4 | | 0 | 4 | 53,39 |
| 17 | F | 49 | 1 | diabete mellito | 1 | 2 | 90,15 |
| 18 | F | 68 | 3 | diabete mellito | 1 | 4 | 53,39 |
| 19 | M | 24 | 0 | | 0 | 0 | 98,30 |
| 20 | F | 65 | 3 | vasculopatia periferica | 1 | 4 | 53,39 |
| 21 | M | 61 | 2 | IMA | 1 | 3 | 77,48 |
| 22 | M | 28 | 0 | | 0 | 0 | 98,30 |
| 23 | M | 48 | 1 | | 0 | 1 | 95,87 |
| 24 | F | 61 | 2 | malattia del connettivo | 1 | 3 | 77,48 |
| 25 | F | 38 | 0 | | 0 | 0 | 98,30 |
| 26 | F | 63 | 3 | | 0 | 3 | 77,48 |
| 27 | M | 34 | 0 | | 0 | 0 | 98,30 |
| 28 | F | 39 | 0 | vasculopatia cerebrale | 1 | 1 | 95,87 |
| 29 | F | 27 | 0 | | 0 | 0 | 98,30 |
| 30 | F | 49 | 1 | | 0 | 1 | 95,87 |
| 31 | F | 49 | 1 | adenocarcinoma della mammella | 2 | 3 | 77,48 |
| 32 | F | 54 | 2 | diabete mellito | 1 | 3 | 77,48 |
| MD(X) | | | | | | 1 | 95 |
| min-max | | | | | | (0 ; 4) | (53,39 ; 98,3) |

Legenda:

M: maschio; F: femmina; ; Surv.: sopravvivenza. Nessun paziente affetto da nefropatia, demenza, BPCO, malattia peptica, emiplegia, leucemia, linfoma maligno, AIDS.

Tabella 28. Charlson comorbidity index controlli non nefropatici “Bioimis” con dieta interrotta durante il follow-up

| Paziente | Sesso | Età | Score Età | Comorbidità | Score comorbidità | Index | Surv. 10 anni % |
|----------------|-------|-----|-----------|-------------------------------------|-------------------|---------|-----------------|
| 1 | M | 46 | 1 | | 0 | 1 | 95,87 |
| 2 | M | 39 | 0 | | 0 | 0 | 98,30 |
| 3 | F | 43 | 1 | | 0 | 1 | 95,87 |
| 4 | F | 39 | 0 | | 0 | 0 | 98,30 |
| 5 | F | 60 | 2 | | 0 | 2 | 90,15 |
| 6 | F | 29 | 0 | vasculopatia periferica e cerebrale | 2 | 2 | 90,15 |
| MD(X) | | | | | | | |
| | | | | | | 1 | 95 |
| min-max | | | | | | | |
| | | | | | | (0 ; 2) | (90,15 ; 98,3) |

Legenda:

M: maschio; F: femmina; Surv.: sopravvivenza. Nessun paziente affetto da nefropatia, demenza, BPCO, malattia peptica, emiplegia, leucemia, linfoma maligno, AIDS.

Tabella 29. Distribuzione e confronto Charlson comorbidity index nei tre gruppi

| | CHARLSON COMORBIDITY INDEX | | |
|---|----------------------------|-------------|-----------|
| | Bioimis | Altre diete | Controlli |
| ≤2 | 25,9% | 22,2% | 77,5% |
| 3-6 | 48.1% | 50% | 22,5% |
| ≥7 | 25.9% | 27,8% | 0% |
| P: Bioimis vs altre diete vs controlli | 0,001 | | |
| P: Bioimis + altre diete vs controlli | 0,001 | | |

NOTE:

Test Chi-square

Tabella 30. confronto principali dati generali nei tre gruppi e nei pazienti mai avviato la dieta

| | Eta' | Crs | GFR | PTO 24h | Sod. 24h | Alb | HCO3 - | Uric. | Peso | BMI | OH | LTI | FTI | Hand. |
|--|-------|--------------|--------------|--------------|----------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-----------|-------|-------|
| BIOIMIS | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 27 | 27 | 27 | 27 | 26 | 27 | 26 | 26 | 27 | 27 | 26 | 26 | 26 | 22 |
| Median | 45 | 1,21 | 61 | 0,4 | 147,5 | 3,5 | 25 | 6,45 | 88 | 31,6 | -0,05 | 13,9 | 18,3 | 27,05 |
| Minimum | 34 | 0,5 | 15 | 0,04 | 20 | 2,9 | 13,3 | 3,1 | 44,5 | 22,38 | -2,8 | 10,2 | 7,7 | 15,7 |
| Maximum | 75 | 6,2 | 197 | 5,79 | 303 | 5,2 | 34,3 | 11,3 | 133 | 44,44 | 3 | 30,1 | 34,9 | 47,4 |
| Mean | 50,19 | 1,6 | 80,7 | 1,22 | 157,5 | 3,6 | 24,5 | 6,2 | 90,7 | 33,3 | -0,09 | 14,6 6 | 18,4 | 27,8 |
| Std. Deviation | 13,19 | 1,19 | 52,37 | 1,5 | 68,61 | 0,54 | 4,02 | 1,79 | 19,05 | 5,56 | 1,54 | 4,14 | 6,62 | 7,77 |
| ALTRE DIETE | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 18 | 18 | 18 | 18 | 17 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 12 |
| Median | 50 | 2,3 | 44,50 | 0,775 | 144 | 3,55 | 23,85 | 6,45 | 94,50 | 32,80 | -0,2 | 14,8 | 18,15 | 30,05 |
| Minimum | 33 | 0,65 | 13 | 0,03 | 89 | 3 | 11,5 | 3,1 | 46,5 | 23,39 | -1,8 | 10,2 | 7,3 | 15,7 |
| Maximum | 84 | 5,9 | 165 | 5,79 | 303 | 5,2 | 31,9 | 15,1 | 133 | 42,94 | 3,1 | 22,8 | 27,6 | 53,6 |
| Mean | 51,5 | 2,15 | 58,72 | 1,17 | 153 | 3,7 | 23,03 | 6,7 | 93,05 | 32,79 | 0,02 | 14,9 | 18,24 | 31,18 |
| Std. Deviation | 13,77 | 1,29 | 41,20 | 1,42 | 53,09 | 0,62 | 4,3 | 2,47 | 20,4 | 5,25 | 1,33 | 3,1 | 5,87 | 10,95 |
| MAI AVVIATO DIETA | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 4 | 4 | 1 |
| Median | 65 | 1,22 | 54 | 0,11 | 98,4 | 3,7 | 23,4 | 5,5 | 93 | 31,56 | 0,55 | 11,6 | 19,95 | 41,3 |
| Minimum | 29 | 1,15 | 29 | 0,03 | 91 | 3,36 | 20,3 | 4,7 | 69 | 28,41 | -3,1 | 10,4 | 16,5 | 41,3 |
| Maximum | 72 | 1,4 | 69 | 0,2 | 137,5 | 4,3 | 30,5 | 8,3 | 108 | 35,44 | 1,7 | 16,7 | 22,7 | 41,3 |
| Mean | 55 | 1,26 | 53,8 | 0,12 | 106,3 | 3,8 | 24,1 | 5,8 | 92 | 31,7 | -0,07 | 12,6 | 19,7 | 41,3 |
| Std. Deviation | 18,23 | 0,11 | 16,08 | 0,07 | 21,07 | 0,38 | 3,97 | 1,4 | 14,6 | 3,2 | 2,1 | 2,79 | 3,2 | n.c. |
| CONTROLLI | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 40 | 40 | 40 | 40 | | | | 40 | 40 | 40 | 38 | 38 | 38 | 28 |
| Median | 48,5 | 0,775 | 124 | 0,07 | | | | 5,1 | 92 | 33,61 | -0,6 | 12,7 | 20,3 | 32,35 |
| Minimum | 24 | 0,55 | 65 | 0 | | | | 2,5 | 61 | 23,83 | -2,3 | 9 | 11,5 | 16,6 |
| Maximum | 77 | 1,23 | 221 | 0,83 | | | | 8,4 | 165 | 50,36 | 2,5 | 19,7 | 36,9 | 55 |
| Mean | 46,63 | 0,8 | 126 | 0,106 | | | | 5,36 | 96 | 34,3 | -0,41 | 13,3 | 21,34 | 33,75 |
| Std. Deviation | 12,6 | 0,15 | 32,88 | 0,155 | | | | 1,50 | 21,05 | 5,95 | 1,13 | 2,6 | 6,6 | 10,16 |
| P: bioimis vs altre diete vs mai avviato vs controlli | 0,639 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | | | | 0,056 | 0,633 | 0,627 | 0,28 | 0,15 | 0,25 | 0,08 |
| P: bioimis vs altre diete | 0,684 | 0,076 | 0,126 | 0,702 | 0,615 | 0,817 | 0,723 | 0,615 | 0,259 | 0,817 | 0,738 | 0,42 4 | 0,990 | 0,241 |

Legenda:

Crs.: creatinina; GFR: glomerular filtration rate rate (Clearance Creatinina sulla raccolta 24 ore delle urine); PTO 24h: proteinuria 24h (g/die); Sod. 24h: sodiuria 24h; Alb.: albumina; HCO3-: bicarbonato sierico; Uric.: acido urico; OH: overhydration; LTI: lean tissue index; FTI: fat tissue index; Hand.: handgrip; N: numerosità; Std. deviation: standard deviation.

Test di Kruskal-Wallis.

Calo ponderale

Al termine del follow-up, la maggior parte dei pazienti ha perso una quota considerevole di peso, in differenti intervalli di tempo. I dati verranno discussi nei diversi gruppi, unitamente alle ragioni di drop-out in ciascuno di essi.

All'interno del gruppo con dieta coach-assisted qualitativa, tutti i pazienti hanno perso una quota considerevole di peso (mediana Δ peso -11 kg, mediana Δ BMI -4,6 kg/m², mediana follow-up 13 mesi), concentrato soprattutto nel primo periodo di dieta, in linea con la fase di “rapido calo ponderale” (figure 3, 4). Risultati analoghi sono stati ottenuti nei controlli non nefropatici, in cui la perdita di peso è stata ancora più marcata (mediana Δ peso -13,5 kg, mediana Δ BMI -4,79 kg/m², mediana follow-up 7 mesi), pur in un intervallo di tempo minore (figure 9, 10). Per quanto riguarda il gruppo “altre diete”, la perdita di peso è stata importante, ma mediamente inferiore (mediana Δ peso -5 kg, mediana Δ BMI -1,8 kg/m², mediana follow-up 9,5 mesi), presentando un andamento nel tempo più uniforme, ancora una volta in linea con la “filosofia” della dieta stessa (figure 6, 7).

Dal confronto per dati appaiati (tabella 31), la differenza in termini di perdita di peso nei diversi periodi risulta tendenzialmente significativa, ad eccezione degli intervalli cinque mesi-dodici mesi per il gruppo con dieta qualitativa e due mesi-cinque mesi per il gruppo “altre diete”.

Il dato forse più importante in questo contesto è il fatto che il calo ponderale (valutato tramite misurazioni impedenziometriche seriate) in entrambi i gruppi non sia stato accompagnato da perdita di massa magra, ma anzi vi sia stato un suo miglioramento percentuale significativo a discapito della massa grassa, in netta riduzione (tabella 32). In aggiunta il confronto per dati appaiati delle misurazioni dell'handgrip confermano tali valori: non si è registrata, infatti, una perdita di forza, ma al contrario un miglioramento delle prestazioni, che diventa significativo agli intervalli cinque mesi-dodici mesi per i pazienti del gruppo “Bioimis” e baseline-cinque mesi per i pazienti del gruppo con diete tradizionali (tabella 33).

In termini di “perdita di sovrappeso” (relativamente ad un target di BMI $<25 \text{ kg/m}^2$), 21/24 pazienti del gruppo con dieta coach-assisted hanno perso più del 30% del loro sovrappeso (mediana 51%), 6/17 pazienti del gruppo con diete “tradizionali” o “self-made” (mediana 27%) e 30/38 nel gruppo controlli (mediana 52%) (figure 6, 9, 12) (Chi-square test “Bioimis” vs “altre diete”: $p=0.0007$ significativo, Chi-square test dieta coach-assisted nefropatici vs non nefropatici $p=0.1942$ non significativo).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali e le cause di drop-out nei diversi gruppi, riportati nelle tabelle 34-44, è importante sottolineare come, nella maggior parte dei casi, questi fossero legati perlopiù a episodi ipotensivi connessi principalmente alla drastica riduzione del sale nel primo periodo di dieta o ad un transitorio incremento dei livelli di acido urico sierico o del colesterolo LDL/trigliceridi. Effetti collaterali più importanti sono stati rari e transitori: una paziente (caso due gruppo coach-assisted), in terapia immunosoppressiva per trapianto renale, ha presentato ai controlli a due mesi livelli oscillanti di tacrolimus, probabilmente a causa di una associazione tra la dieta fortemente iposodica, l’assunzione abituale di limone nell’ambito dello schema alimentare (interferenza metabolica con gli inibitori delle calcineurine, riportato in Letteratura) ed assunzione di ACE-inibitori.

Ad un altro paziente (caso nove gruppo coach-assisted) ad un controllo ecocardiografico a tre mesi dall’inizio della dieta è stata invece riscontrata un’insufficienza valvolare da possibile sovraccarico, poi migliorata nel corso del tempo, tuttavia rimane non chiara un’eventuale correlazione con la dieta.

Globalmente, tuttavia, solo 9/24 pazienti nefropatici in dieta “Bioimis” non hanno avuto neppure un effetto collaterale sistemico o legato al peggioramento della funzione renale; il dato raggiunge la significatività statistica rispetto ai controlli non nefropatici (Chi-square test, $p=0,0002$), come peraltro atteso, e rispetto ai pazienti trattati con differenti tipi di diete (Chi-square test, $p=0,0218$).

I principali motivi di drop-out nei differenti gruppi sono stati legati perlopiù ad una scarsa compliance al regime dietetico o a demotivazione. Un paziente è deceduto (dieta tradizionale), una (dieta coach assisted) ha avviato una gravidanza (tabelle 34-41).

Un ulteriore elemento interessante è quello dell'andamento del peso nei differenti gruppi, estremamente omogeneo, seppure con una cinetica di perdita diversa, a riprova di una buona compliance, ottenibile con entrambi i trattamenti in pazienti motivati ma non “spinti” eccessivamente alla dieta stessa (figure 3, 6, 9).

Tabella 31. Confronto per dati appaiati peso e BMI gruppi "Bioimis" ed "altre diete"

| | PESO | | | | BMI | | | |
|--------------------|----------|--------|--------|---------|----------|--------|--------|---------|
| | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi |
| BIOIMIS | | | | | | | | |
| N | 24 | 24 | 23 | 18 | 24 | 24 | 23 | 18 |
| Median | 88 | 77,9 | 77 | 77,85 | 31,42 | 27,67 | 26 | 28,8 |
| Minimum | 68 | 62 | 59,5 | 56,4 | 27,24 | 24,46 | 23,9 | 22 |
| Maximum | 116 | 103,7 | 100,9 | 97,8 | 44,44 | 41,78 | 40 | 39,55 |
| ALTRE DIETE | | | | | | | | |
| N | 17 | 17 | 15 | 1 | 17 | 17 | 15 | 1 |
| Median | 96 | 91 | 92,6 | n.c.* | 33,62 | 32,11 | 31,4 | n.c. |
| Minimum | 46,5 | 46 | 45,6 | n.c. | 23,39 | 23,14 | 22,9 | n.c. |
| Maximum | 133 | 128 | 128 | n.c. | 42,94 | 40 | 40,5 | n.c. |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi; N: numerosità.

| | PESO | | | | | | |
|----------------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi |
| P: Bioimis | | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,028 | 0,828 |
| P: altre diete | | 0,001 | 0,002 | n.c.* | 0,401 | n.c. | n.c. |
| P: Bioimis vs altre diete | 0,375 | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

| | BMI | | | | | | |
|----------------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi |
| P: Bioimis | | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,018 | 0,528 |
| P: altre diete | | 0,001 | 0,001 | n.c.* | 0,221 | n.c. | n.c. |
| P: Bioimis vs altre diete | 0,895 | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

Tabella 32. Confronto per dati appaiati valori impedenziometria (OH, LTI, FTI) gruppi “Bioimis” ed “altre diete”

| | OH | | | | LTI | | | | FTI | | | |
|--------------------|----------|--------|--------|---------|----------|--------|--------|---------|----------|--------|--------|---------|
| | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi |
| BIOIMIS | | | | | | | | | | | | |
| N | 23 | 24 | 23 | 18 | 23 | 24 | 23 | 18 | 23 | 24 | 23 | 18 |
| Median | -0,1 | 0,25 | 0,8 | 0,7 | 13,3 | 12,85 | 13,8 | 13,1 | 18,2 | 15,7 | 13,8 | 15,25 |
| Minimum | -2,8 | -1,9 | -2 | -1,3 | 10,3 | 7,8 | 9,9 | 9,6 | 8,1 | 6,6 | 5,2 | 5,5 |
| Maximum | 3 | 3,8 | 4,7 | 4,4 | 30,1 | 24,2 | 18,5 | 19,2 | 34,9 | 33,8 | 30,8 | 29,1 |
| ALTRE DIETE | | | | | | | | | | | | |
| N | 17 | 16 | 13 | 1 | 17 | 16 | 13 | 1 | 17 | 16 | 13 | 1 |
| Median | -0,2 | 0,2 | 0,4 | n.c.* | 14,7 | 14,35 | 13,7 | n.c. | 18,2 | 17,8 | 18,5 | n.c. |
| Minimum | -1,8 | -2,4 | -1,3 | n.c. | 10,2 | 11,1 | 10,9 | n.c. | 7,3 | 8,1 | 9,4 | n.c. |
| Maximum | 3,1 | 4,9 | 3,5 | n.c. | 22,8 | 18,1 | 16,7 | n.c. | 27,6 | 26,7 | 28,2 | n.c. |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi. OH: over-hydration; LTI: lean tissue index; FTI: fat tissue index; N: numerosità.

| | OH | | | | | | | |
|----------------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|--|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi | |
| P: Bioimis | | 0,273 | 0,028 | 0,065 | 0,114 | 0,275 | 0,717 | |
| P: altre diete | | 0,268 | 0,173 | n.c.* | 0,858 | n.c. | n.c. | |
| P: Bioimis vs altre diete | 0,956 | | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

| | LTI | | | | | | | |
|----------------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|--|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi | |
| P: Bioimis | | 0,140 | 0,588 | 0,796 | 0,006 | 0,001 | 0,214 | |
| P: altre diete | | 0,46 | 0,724 | n.c.* | 0,221 | n.c. | n.c. | |
| P: Bioimis vs altre diete | 0,795 | | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

| | FTI | | | | | | | |
|----------------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|--|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi | |
| P: Bioimis | | 0,004 | 0,001 | 0,005 | <0,001 | 0,004 | 0,514 | |
| P: altre diete | | 0,1 | 0,025 | n.c.* | 0,753 | n.c. | n.c. | |
| P: Bioimis vs altre diete | 0,642 | | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

Tabella 33. Confronto per dati appaiati Handgrip gruppi “Bioimis” ed “altre diete”

| | HANDGRIP | | | |
|----------------|-------------|--------|--------|---------|
| | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi |
| | BIOIMIS | | | |
| N | 19 | 19 | 18 | 15 |
| Median | 26,6 | 31,7 | 27,3 | 29,8 |
| Minimum | 16,8 | 16,4 | 12,1 | 11,8 |
| Maximum | 43,8 | 43,8 | 46,2 | 48,1 |
| | ALTRE DIETE | | | |
| N | 11 | 11 | 9 | 1 |
| Median | 30,2 | 27,8 | 32,2 | n.c.* |
| Minimum | 15,7 | 13,7 | 12,1 | n.c. |
| Maximum | 53,6 | 57,8 | 57 | n.c. |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi; N: numerosità.

| | HANDGRIP | | | | | | |
|----------------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi |
| P: Bioimis | | 0,675 | 0,638 | 0,055 | 0,529 | 0,278 | 0,025 |
| P: altre diete | | 0,953 | 0,046 | n.c.* | 0,116 | n.c. | n.c. |
| P: Bioimis vs altre diete | 0,228 | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

Figura 3. Andamento peso e BMI gruppo "Bioimis"

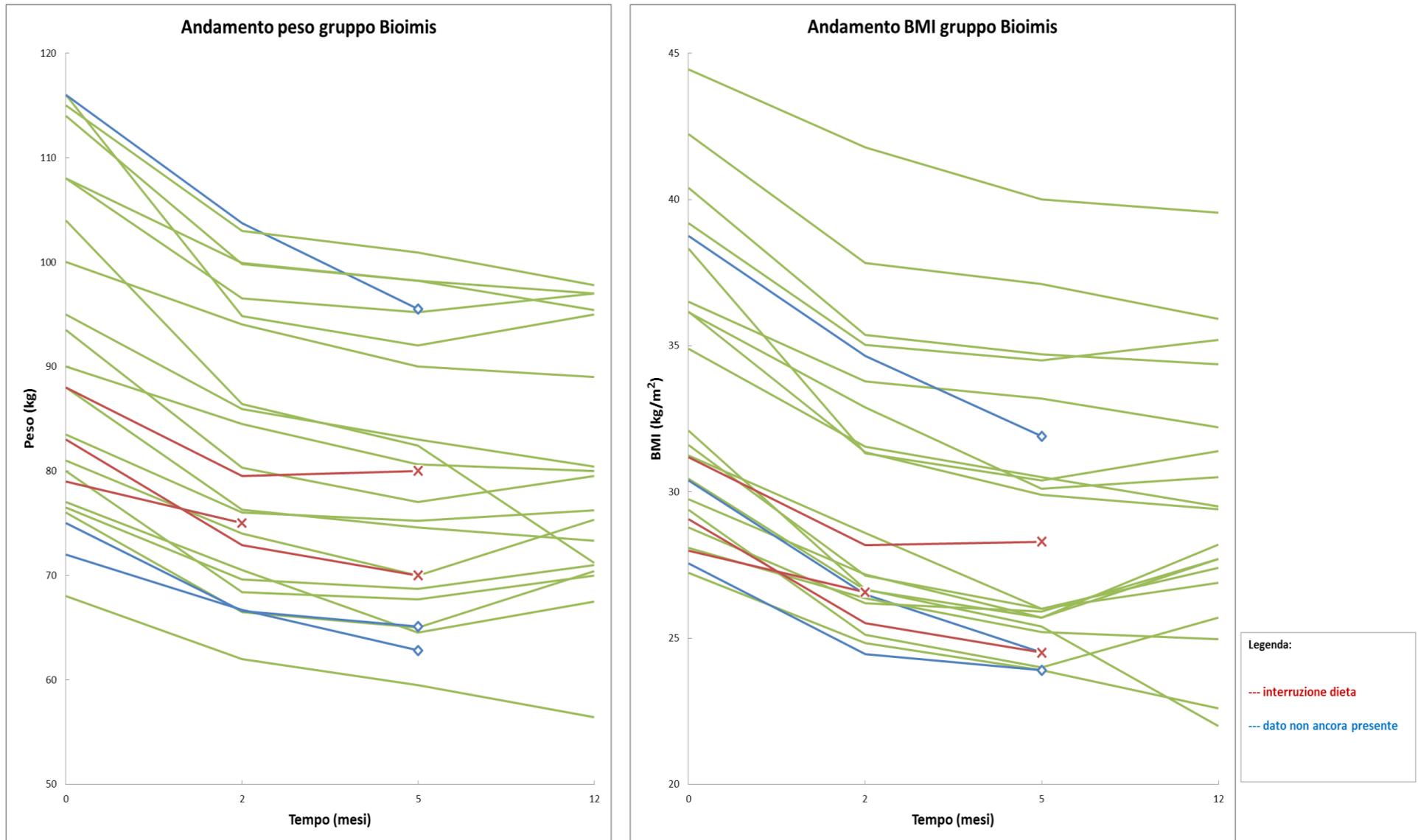


Figura 4. Delta peso e Delta BMI gruppo "Bioimis"

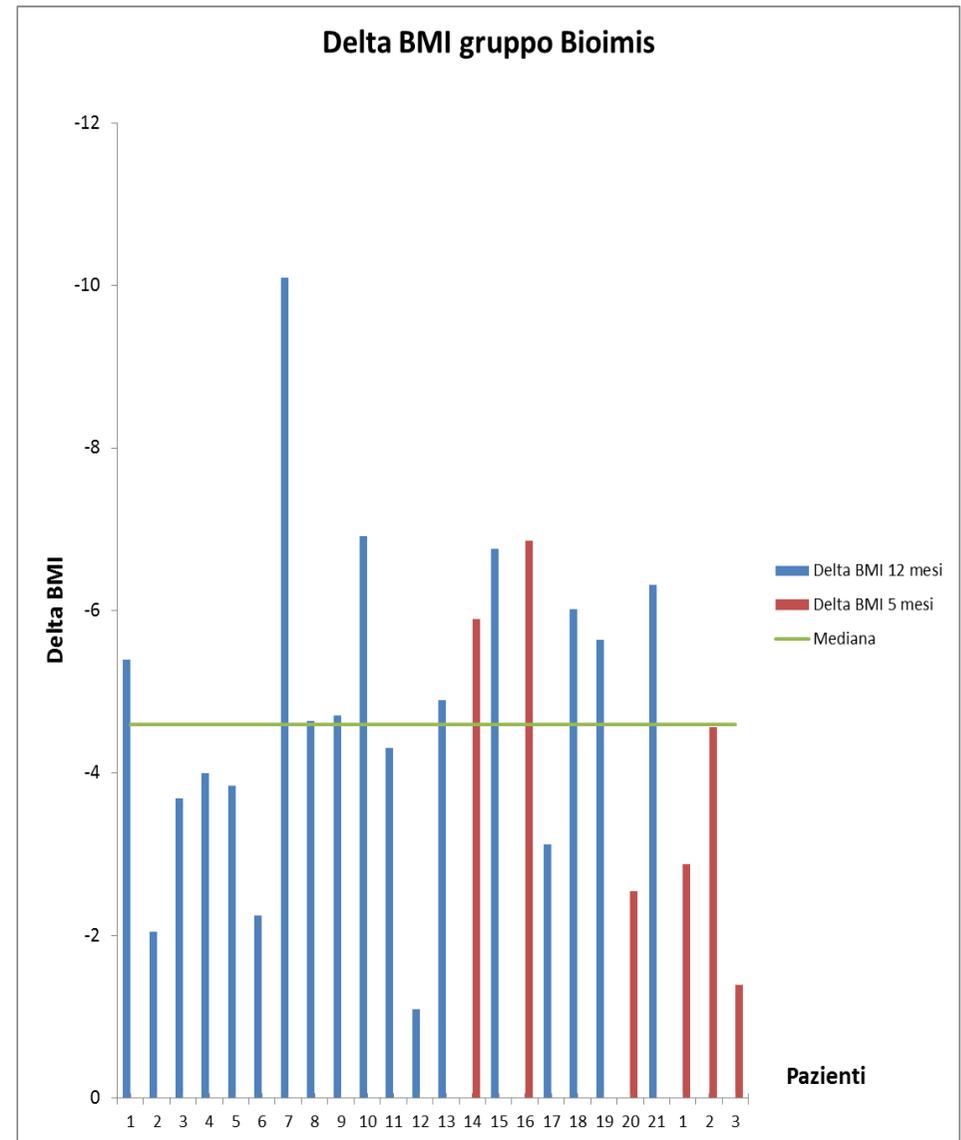
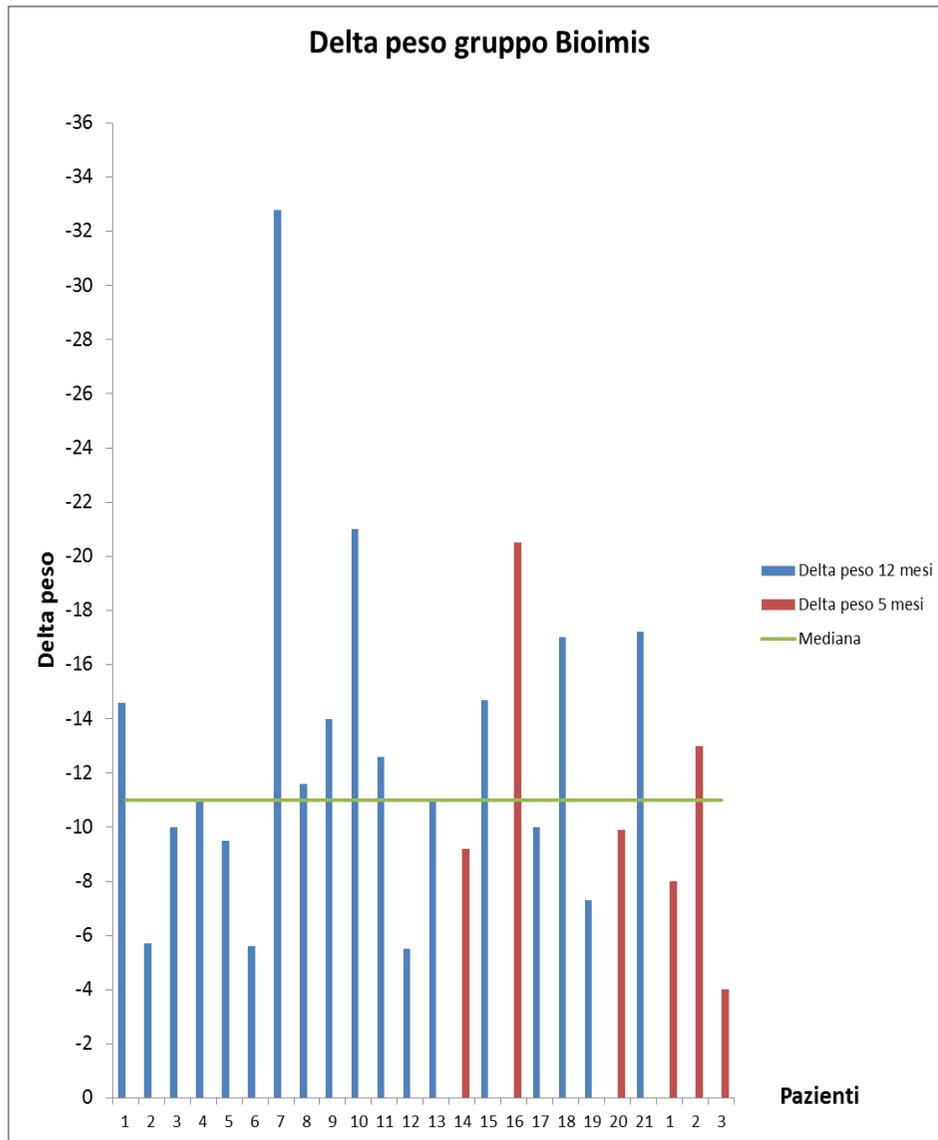


Figura 5. % sovrappeso perso gruppo "Bioimis"

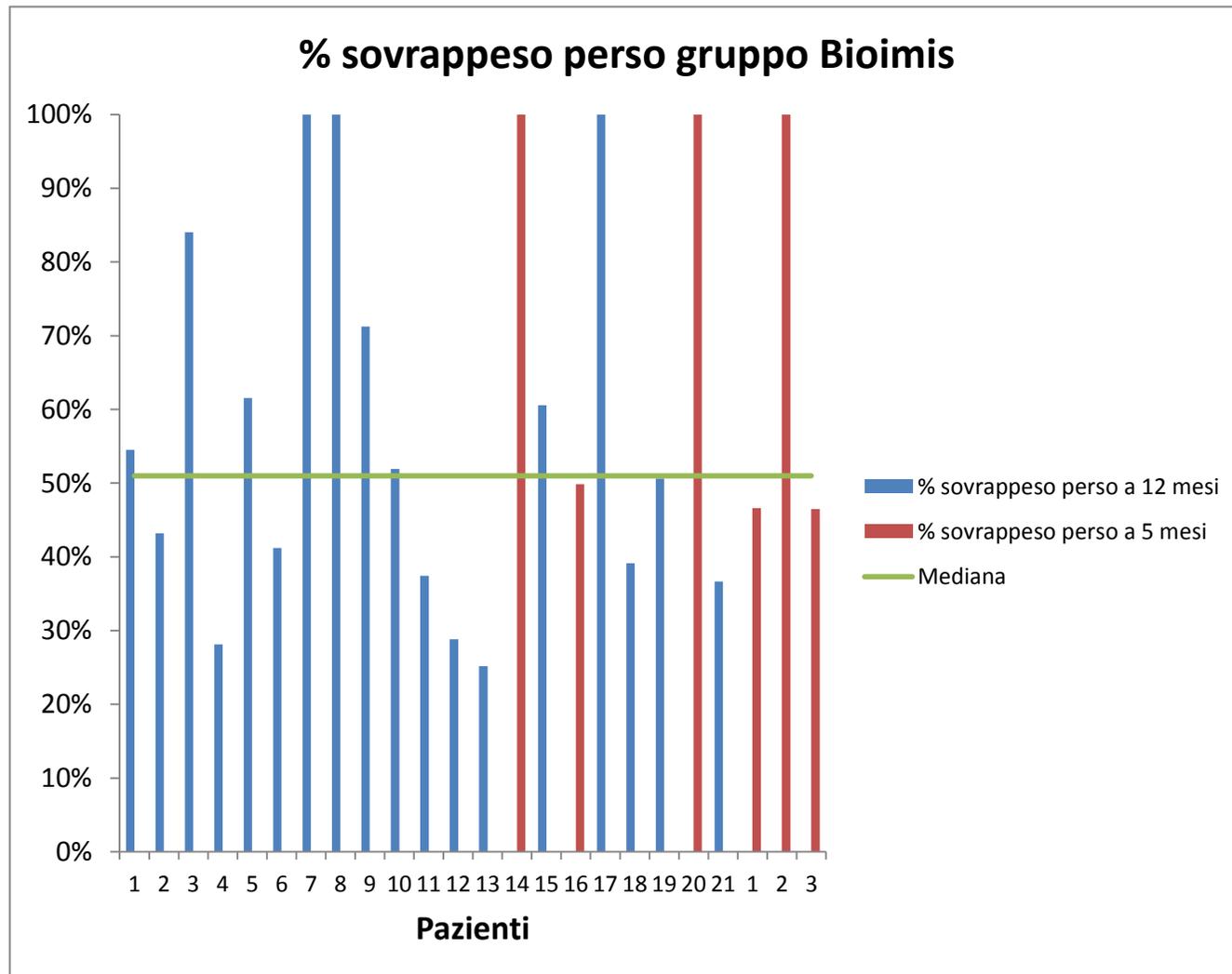


Figura 6. Andamento peso e BMI gruppo "altre diete"

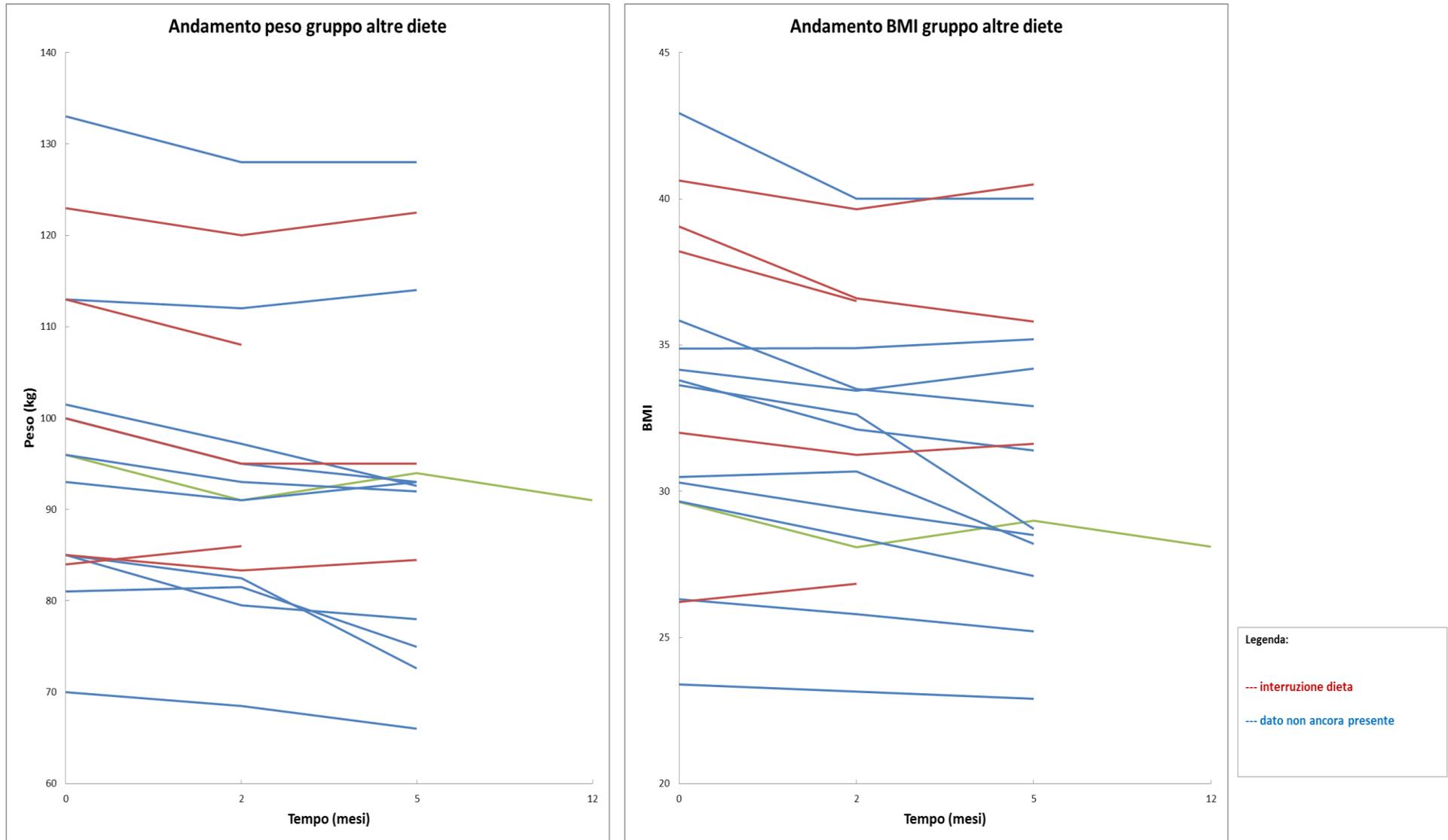


Figura 7. Delta peso e Delta BMI gruppo “altre diete”

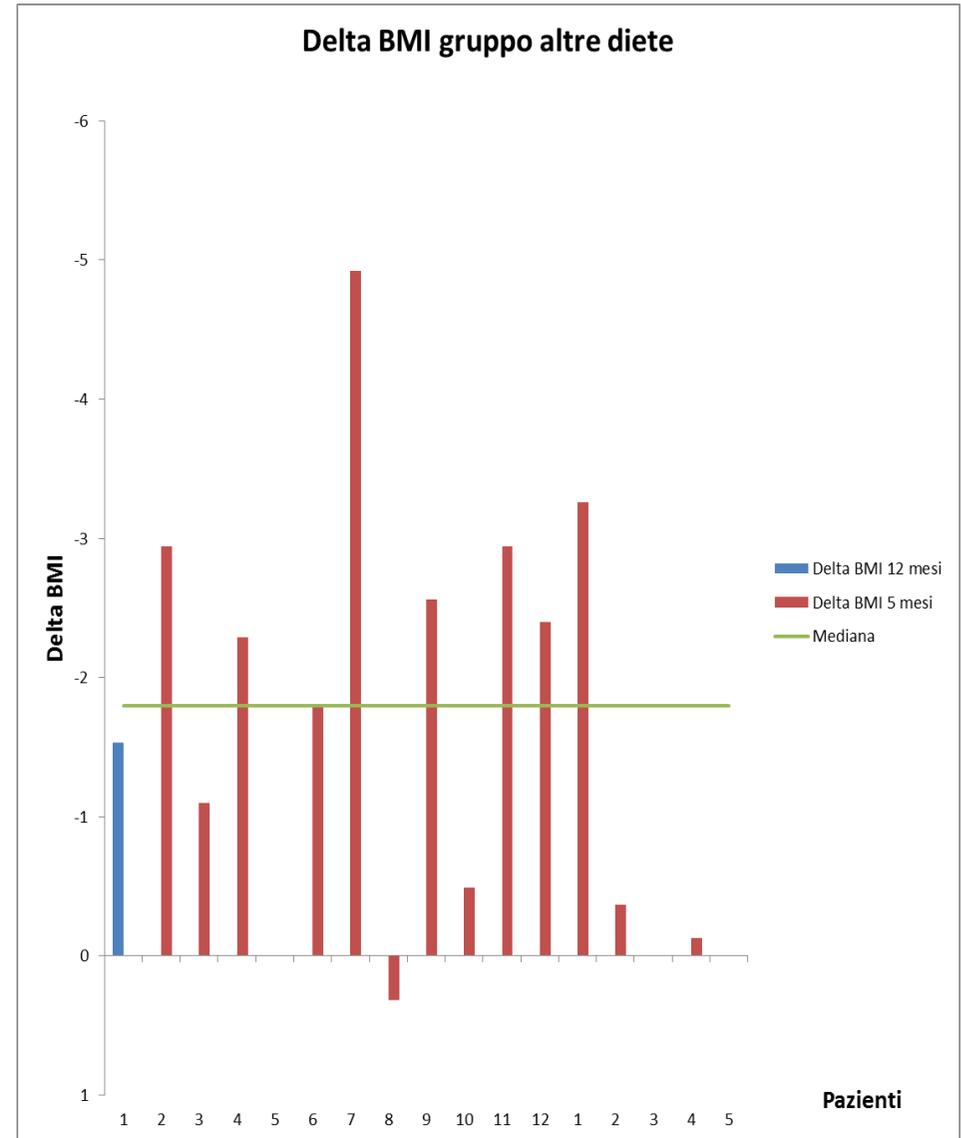
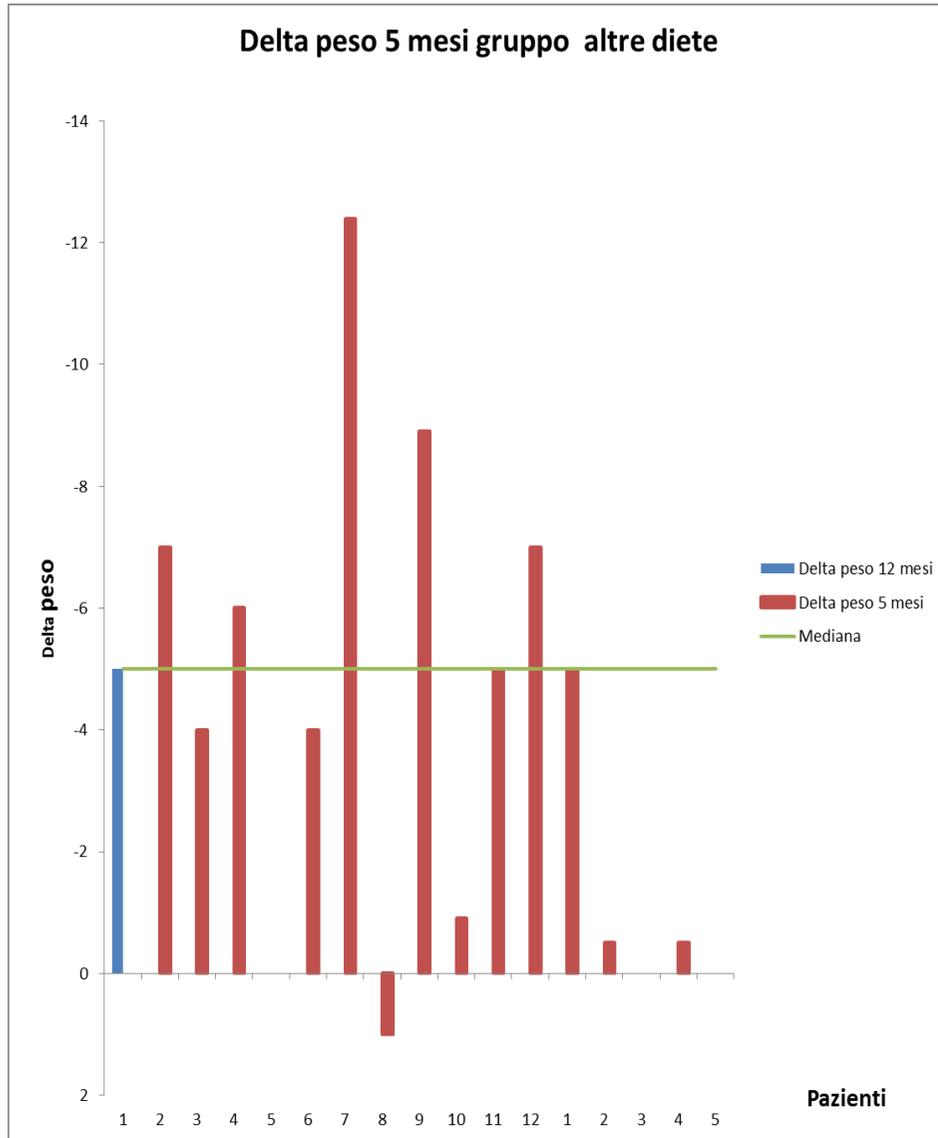


Figura 8. % sovrappeso perso gruppo "altre diete"

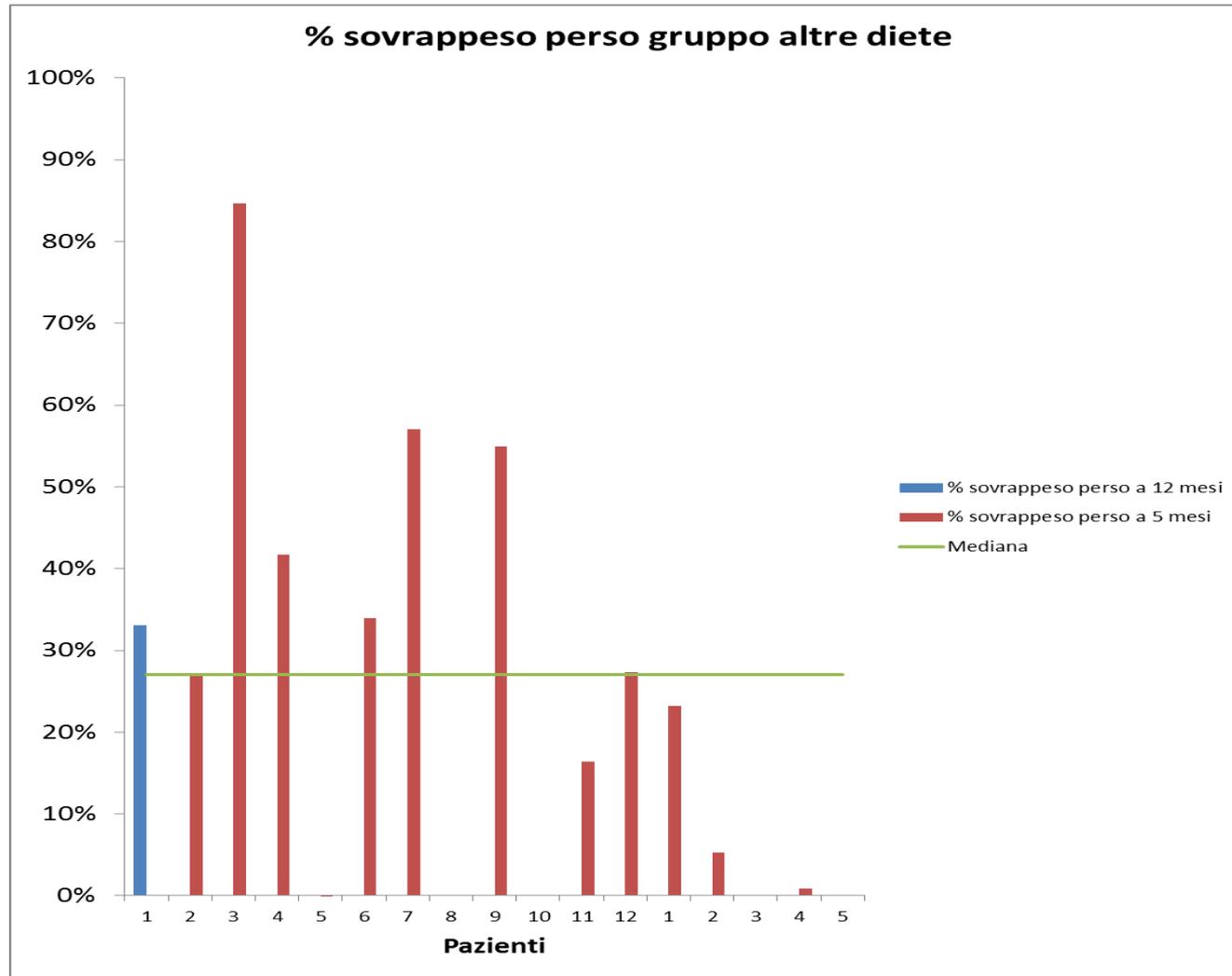
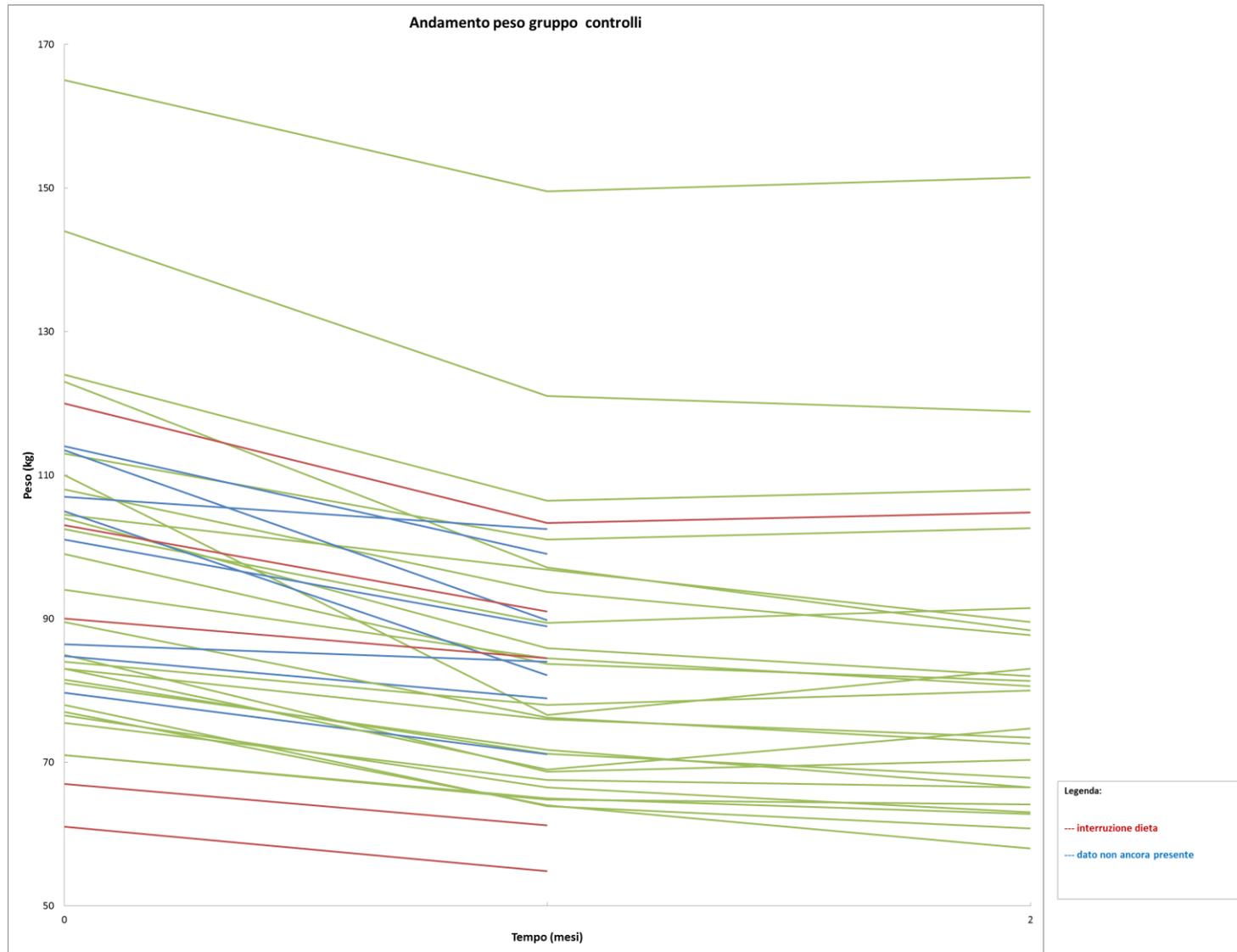


Figura 9. Andamento peso e BMI gruppo controlli



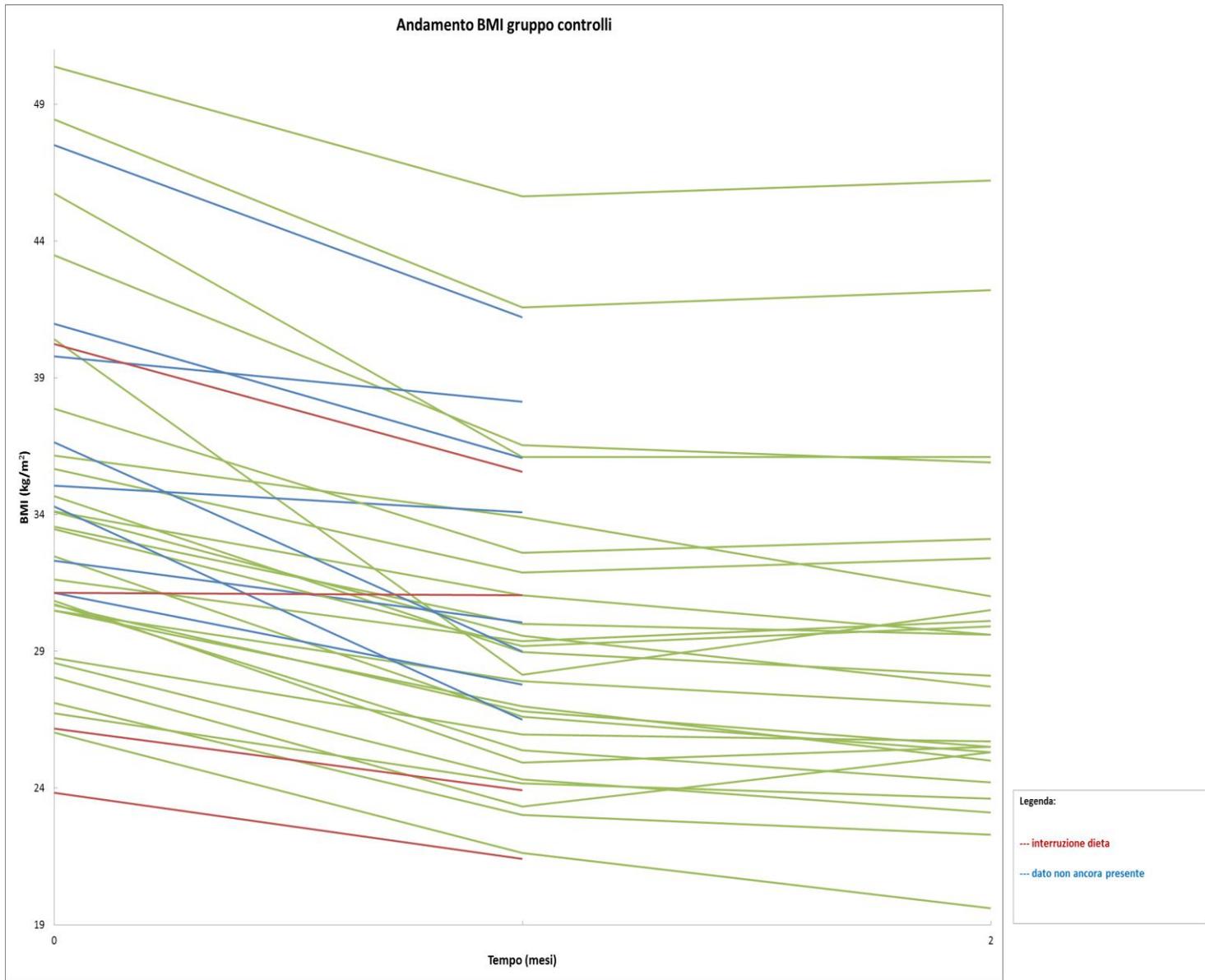


Figura 10. Delta peso e Delta BMI gruppo controlli

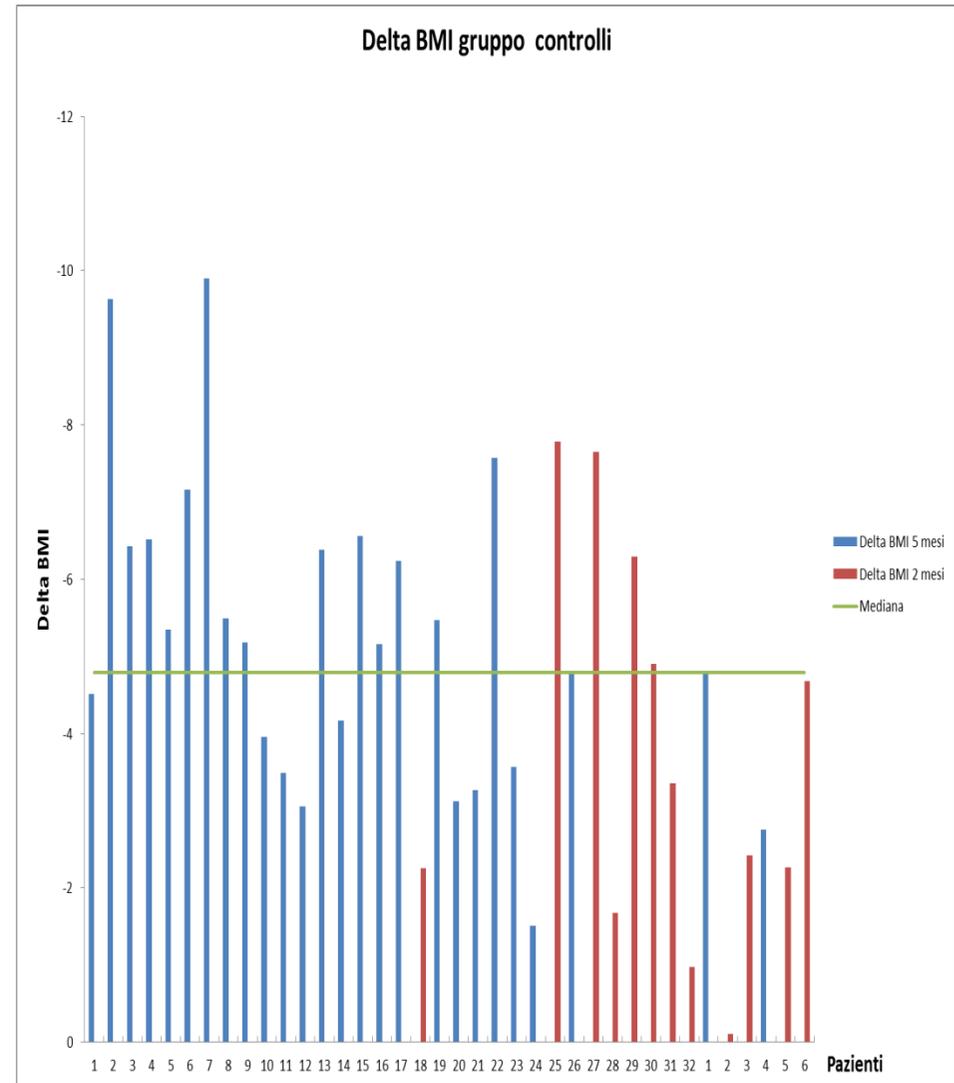
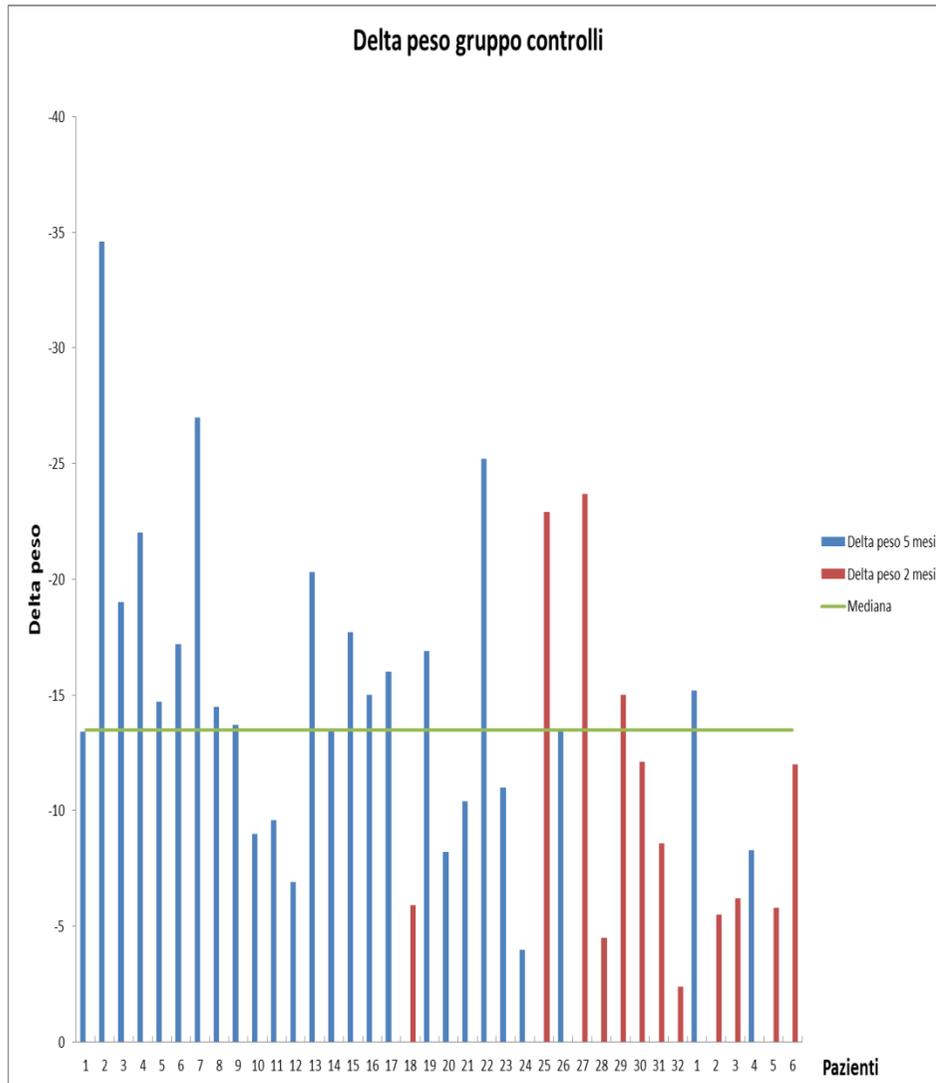


Figura 11. % sovrappeso perso gruppo controlli

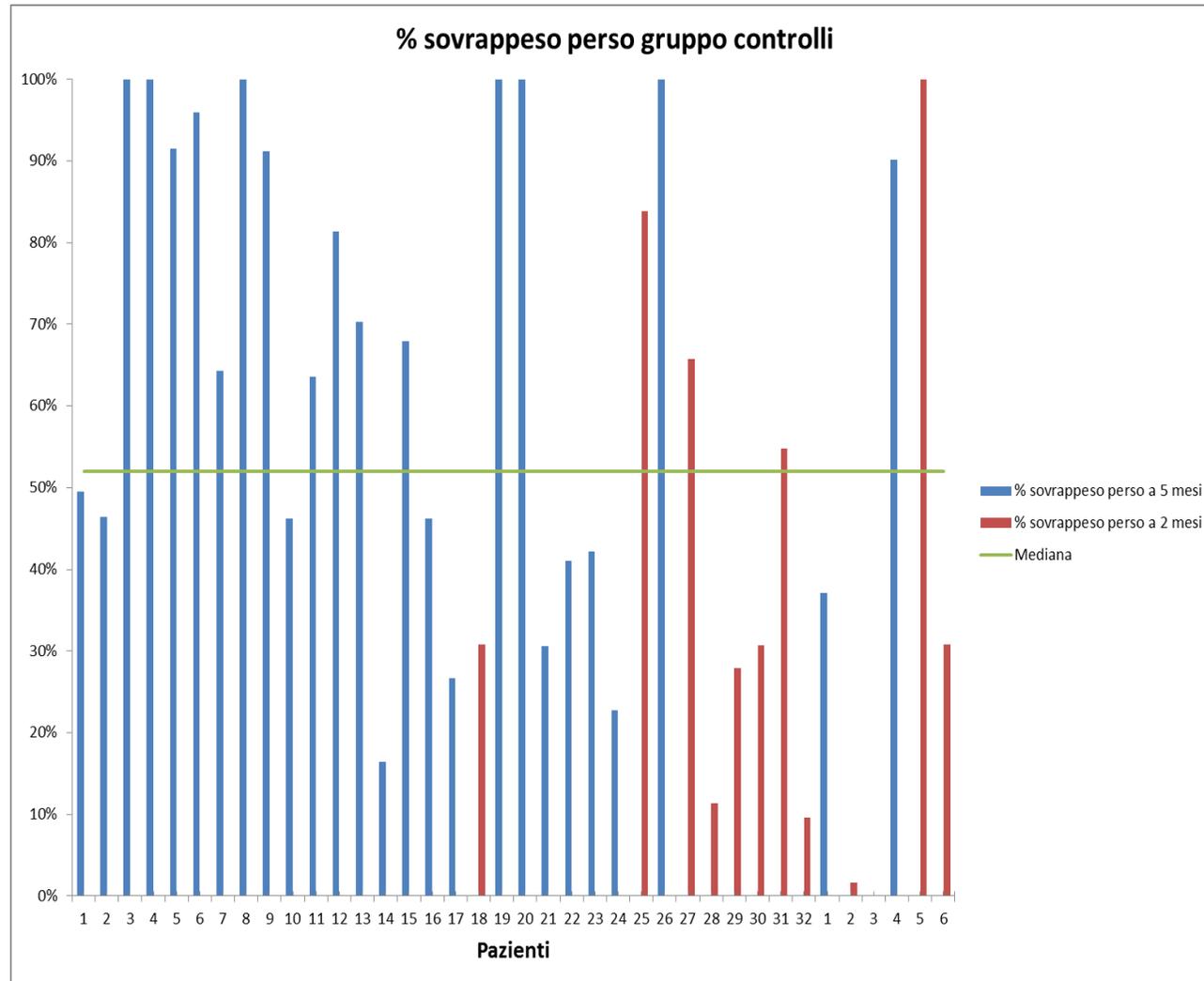


Tabella 34. Effetti collaterali gruppo “Bioimis”, nei pazienti che ne hanno presentato almeno uno

| Paz. | Età | Index | Effetti collaterali | Altro |
|------|-----|-------|---|--|
| 1 | 42 | 3 | - contrazione dati funzionalità renale (associazione ipoNa+ARB), aumento uricemia (a due mesi) - aumento creatinina, lieve acidosi metabolica (ad un anno) | passaggio a dieta vegetariana supplementata con alfa-chetoanaloghi ad aprile 2014 (un anno da avvio dieta) |
| 2 | 38 | 2 | - contrazione dati funzionalità renale (associazione ipoNa+ACEi+TAC), livelli tacrolimus oscillanti (a due mesi) | |
| 3 | 48 | 3 | - eventi ipotensivi (a due mesi) | |
| 4 | 34 | 4 | - movimento transaminasi nnd (a due mesi); | |
| 5 | 45 | 3 | - dislipidemia, lieve aumento uricemia (a due mesi); - incremento PTO rispetto ai dati precedenti (ad un anno) | |
| 6 | 37 | 2 | | passaggio a dieta vegana supplementata con alfa-chetoanaloghi a maggio 2014 (un anno da avvio dieta) |
| 7 | 38 | 4 | - aumento uricemia (a due mesi); | |
| 9 | 68 | 8 | - riscontro ecocardiografico di insufficienza valvolare da possibile sovraccarico, non chiara correlazione con dieta (a tre mesi) | trasferimento in Spagna a sette mesi di follow-up |
| 10 | 41 | 2 | - lieve contrazione dati funzionalità renale (a due mesi) (possibile risoluzione iperfiltrazione) | passaggio a protocollo di studio Polifere a maggio 2014 (un anno circa da avvio dieta) |
| 11 | 75 | 7 | | passaggio a dieta vegana supplementata con alfa-chetoanaloghi ad ottobre 2014 (un anno da avvio dieta) |
| 14 | 61 | 6 | | passaggio a dieta vegana supplementata con alfa-chetoanaloghi ad ottobre 2014 (otto mesi circa da avvio dieta) |
| 16 | 72 | 3 | - trend di peggioramento dati funzionalità renale mantenuto | passaggio a dieta vegetariana supplementata con alfa-chetoanaloghi a luglio 2014 (sei mesi circa da avvio dieta) |
| 17 | 45 | 7 | - aumento PTO rispetto al baseline, evoluzione nefropatia? (ad un anno) | |
| 19 | 69 | 8 | - iposodiemia ed iperpotassiemia (a due mesi) | |
| 20 | 43 | 3 | - episodi ipotensivi (stop farmaci ipotensivi) | |
| 21 | 68 | 8 | - aumento uricemia (a due mesi) | |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); Index: Charlson comorbidity index.

Tabella 35. Effetti collaterali e causa interruzione gruppo “Bioimis” con dieta interrotta durante il follow-up

| Paz. | Età | Index | Effetti collaterali | Altro |
|-------------|------------|--------------|--|--|
| 1 | 61 | 6 | - possibile lieve contrazione dati funzionalità renale, oscillanti in passato (a due mesi) | scarsa compliance (novembre 2013, cinque mesi circa da avvio dieta) |
| 2 | 34 | 2 | | gravidanza (aprile 2014, cinque mesi circa da avvio dieta) e passaggio a dieta vegana supplementata con alfa-chetoanaloghi |
| 3 | 41 | 2 | - recidiva proteinuria subnefrosica (<0,5 g/die con dieta vegana) | passaggio a dieta vegana supplementata con alfa-chetoanaloghi (giugno 2014, due mesi da avvio dieta) |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); Index: Charlson comorbidity index.

Tabella 36. Causa mancato inizio dieta gruppo “Bioimis”

| Numero | Età | Indice Charlson | Causa mancato inizio dieta |
|---------------|------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 29 | 3 | demotivazione |
| 2 | 66 | 6 | demotivazione |
| 3 | 65 | 9 | demotivazione |
| 4 | 72 | 10 | demotivazione |

Tabella 37. Causa interruzione precoce gruppo “Bioimis” persi al follow-up prima di due settimane

| Paziente | Età | Indice Charlson | Effetti collaterali | Causa interruzione precoce |
|-----------------|------------|------------------------|---|-----------------------------------|
| 1 | 41 | 3 | - ipotensione sintomatica con lipotimia, diarrea e vomito, crampi muscolari, aumento creatinina e disidratazione. | - scarsa compliance |
| 2 | 41 | 2 | | - scarsa compliance |
| 3 | 53 | 6 | - ipoglicemia (a due giorni da avvio dieta) | - scarsa compliance |

Tabella 38. Effetti collaterali gruppo “altre diete”, nei pazienti che ne hanno presentato almeno uno

| Paz. | Dieta scelta | Età | Index | Effetti collaterali | Altro |
|------|--------------|-----|-------|--|--|
| 1 | tradizionale | 58 | 4 | - algie muscolari e astenia (a tre mesi) | passaggio a dieta vegana supplementata con alfa-chetoanaloghi a settembre 2014 (un anno da avvio dieta tradizionale) |
| 2 | tradizionale | 64 | 7 | - lieve iperpotassiemia (a cinque mesi) | |
| 12 | tradizionale | 33 | 3 | - episodi di tachicardia, sudorazione profusa e rialzo pressorio (a due mesi); - aumento frequenza episodi di cefalea | |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); Index: Charlson comorbidity index.

Tabella 39. Effetti collaterali gruppo “altre diete” con dieta interrotta durante il follow-up

| Paz. | Dieta scelta | Età | Index | Effetti collaterali | Causa interruzione |
|------|--------------|-----|-------|--|---|
| 1 | tradizionale | 54 | 6 | | avvio trattamento emodialitico (settembre 2013, tre mesi da avvio dieta tradizionale) |
| 2 | self-made | 41 | 3 | | passaggio a dieta vegana supplementata con alfa-chetoanaloghi (gennaio 2014, sei mesi da avvio dieta self-made) |
| 3 | self-made | 75 | 7 | - lieve contrazione dati funzionalità renale | passaggio a dieta Bioimis (ottobre 2013, a tre mesi da avvio dieta self-made). |
| 4 | tradizionale | 68 | 9 | | decesso (aprile 2014, sette mesi da avvio dieta tradizionale) |
| 5 | self-made | 45 | 3 | | passaggio a dieta Bioimis (novembre 2013, tre mesi da avvio dieta self-made) |

Legenda:

Paz.: paziente (numero); Index: Charlson comorbidity index.

Tabella 40. Causa mancato inizio dieta gruppo “altre diete”

| Paziente | Dieta scelta | Età | Indice Charlson | Causa mancato inizio dieta |
|----------|--------------|-----|-----------------|----------------------------|
| 1 | tradizionale | 43 | 5 | demotivazione |

Tabella 41. Causa interruzione precoce gruppo “altre diete” persi al follow-up prima di due settimane

| Paziente | Dieta scelta | Età | Indice Charlson | Effetti collaterali | Causa interruzione precoce |
|----------|--------------|-----|-----------------|---------------------|----------------------------|
| 1 | tradizionale | 51 | 4 | | scarsa compliance |

Tabella 42. Effetti collaterali controlli “Bioimis”, nei pazienti che ne hanno presentato almeno uno

| Paziente | Età | Indice Charlson | Effetti collaterali | Altro |
|----------|-----|-----------------|--|-------|
| 2 | 45 | 1 | - lieve iperuricemia (a due mesi) | |
| 4 | 43 | 1 | - lieve iperuricemia (a due mesi); | |
| 5 | 42 | 1 | - lieve iperuricemia (a due mesi); | |
| 9 | 52 | 2 | - episodi di cefalea (a due mesi) | |
| 13 | 51 | 1 | - nausea (a due mesi) | |
| 15 | 55 | 2 | - mialgie ingravescenti agli arti inferiori (a due mesi) | |

Tabella 43. Effetti collaterali controlli “Bioimis” con dieta interrotta durante il follow-up

| Paziente | Età | Indice Charlson | Effetti collaterali | Causa interruzione |
|----------|-----|-----------------|---------------------|--------------------|
| 1 | 46 | 1 | | scarsa compliance |
| 2 | 39 | 0 | | scarsa compliance |
| 3 | 43 | 1 | | scarsa compliance |
| 4 | 39 | 0 | | motivi personali |
| 5 | 60 | 2 | | scarsa compliance |
| 6 | 29 | 2 | | motivi personali |

Tabella 44. Causa interruzione precoce controlli “Bioimis” persi al follow-up prima di due settimane

| Paziente | Età | Indice Charlson | Effetti collaterali | Causa interruzione precoce |
|----------|-----|-----------------|--|----------------------------|
| 1 | 50 | 2 | - lieve iponatriemia ed ipopotassiemia | - scarsa compliance |
| 2 | 56 | 2 | | - demotivazione |

Andamento della funzione renale e principali esami ematochimici

Al fine di valutare la funzione renale si è utilizzato un confronto per dati appaiati ai diversi intervalli di tempo; i dati sono stati elaborati separatamente nei gruppi con dieta coach-assisted qualitativa ed “altre diete”. I dati considerati sono stati i valori di creatinina, clearance della creatinina su raccolta delle urine 24h (GFR) e proteinuria 24h. Dove non è stato possibile recuperare il valore di clearance della creatinina o di proteinuria 24h, questi parametri sono stati desunti tramite formula GFR-EPI o tramite il rapporto proteinuria/creatininuria all’esame urine.

Per quanto riguarda i valori di creatinina (tabella 45), si può osservare un suo modesto aumento, statisticamente significativo, nel gruppo “Bioimis” durante il primo periodo di dieta (in prima ipotesi dovuto ad una maggiore disidratazione dei pazienti durante la fase di calo peso rapida); negli intervalli successivi tali valori rientrano all’interno dei range di partenza, riflettendo probabilmente delle oscillazioni fisiologiche di tale parametro.

Non si sono osservate differenze significative dei valori di GFR nel tempo nei due gruppi, anche confrontando tale parametro nei pazienti che presentavano al baseline un GFR <60 mL/min (salvo una sua modesta riduzione, statisticamente significativa, nell’intervallo di tempo baseline-due mesi, in analogia con quanto riportato sopra per la creatinina) (tabelle 46, 47).

La proteinuria 24h non ha presentato variazioni significative dei suoi valori agli intervalli di tempo, all’interno comunque di un’alta variabilità dei dati e di una relativamente scarsa numerosità del gruppo.

Al contrario, la proteinuria 24 ore ha mostrato una tendenza significativa alla riduzione nei pazienti con proteinuria al baseline >0,5 g/die, in particolare nel primo periodo di dieta, in parallelo alla riduzione del sodio alimentare, per poi ritornare ai livelli precedenti alla fine del periodo di osservazione (tabelle 48, 49).

Dal punto di vista dei restanti parametri ematochimici presi in considerazione si è ottenuta, soprattutto nel primo intervallo di tempo, una buona riduzione dei valori di sodiuria 24h, all'interno di valori sempre complessivamente bassi, soprattutto per quanto riguarda il gruppo con dieta "ad libitum" (tabella 50).

L'albuminemia, marker dello stato nutrizionale dei pazienti, presenta valori in incremento nel corso dello studio, nella prima fase probabilmente per l'emoconcentrazione, mentre i dati finali riflettono uno stato nutrizionale quanto meno conservato; i livelli di bicarbonati ematici sono rimasti complessivamente stabili (tabelle 51, 52). L'acido urico infine, pur presentando un modesto incremento (statisticamente non significativo) nel gruppo coach-assisted nel primo periodo (probabilmente sia a causa dell'elevato introito proteico di questa fase, sia a causa della disidratazione e della sospensione pressoché totale del sodio aggiunto agli alimenti), è migliorato progressivamente in entrambi i gruppi, effetto forse dovuto più allo stretto follow-up clinico, con adeguamento in tempo pressoché reale delle terapie ai parametri ematochimici, piuttosto che agli schemi dietetici in sé (tabella 53).

Un ulteriore elemento di interesse, seppure analizzato solo in una quota di casi, è stato il tipo di trend dei differenti parametri di funzione renale registrato prima, durante, e dopo la dieta, per i soggetti che sono arrivati alla fine del periodo di osservazione. L'analisi è stata limitata ai soggetti che già presentassero all'avvio del trattamento dietetico una contrazione della funzione renale. Dall'analisi grafica del trend nei due gruppi di pazienti nefropatici (figure 12, 13) si può osservare una sostanziale stabilità del pattern di deterioramento funzionale, (all'interno dei range di variabilità individuali), a suggerire che la dieta almeno non interferisce negativamente sull'evoluzione della malattia renale cronica.

Tabella 45. Confronto per dati appaiati creatinina gruppi “Bioimis” ed “altre diete”

| | CREATININA | | | |
|----------------|-------------|--------|--------|---------|
| | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi |
| | BIOIMIS | | | |
| N | 24 | 24 | 23 | 18 |
| Median | 1,21 | 1,40 | 1,25 | 1,26 |
| Minimum | 0,50 | 0,60 | 0,58 | 0,51 |
| Maximum | 6,20 | 7,80 | 8,60 | 4,10 |
| Mean | 1,60 | 1,81 | 1,76 | 1,53 |
| Std. Deviation | 1,26 | 1,57 | 1,71 | 1,08 |
| | ALTRE DIETE | | | |
| N | 17 | 17 | 15 | 1 |
| Median | 2,09 | 1,75 | 1,67 | n.c.* |
| Minimum | 0,65 | 0,59 | 0,59 | n.c. |
| Maximum | 5,90 | 7,80 | 5,70 | n.c. |
| Mean | 2,09 | 2,16 | 2,02 | n.c. |
| Std. Deviation | 1,33 | 1,72 | 1,33 | n.c. |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi; N: numerosità.

| | CREATININA | | | | | | |
|---------------------------|------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi |
| P: bioimis | | 0,031 | 0,637 | 0,149 | 0,005 | 0,632 | 0,231 |
| P: altre diete | | 0,981 | 0,842 | n.c.* | 0,47 | n.c. | n.c. |
| P: bioimis vs altre diete | 0,115 | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

Tabella 46. Confronto per dati appaiati GFR gruppi “Bioimis” ed “altre diete”

| | GFR | | | |
|----------------|-------------|--------|--------|---------|
| | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi |
| | BIOIMIS | | | |
| N | 24 | 24 | 23 | 18 |
| Median | 66,5 | 68 | 73 | 72,5 |
| Minimum | 15 | 15 | 11 | 13 |
| Maximum | 197 | 186 | 161 | 175 |
| Mean | 84,67 | 78,71 | 79,43 | 80,19 |
| Std. Deviation | 54,27 | 49,64 | 47,79 | 49,68 |
| | ALTRE DIETE | | | |
| N | 17 | 17 | 15 | 1 |
| Median | 45 | 58 | 61 | n.c.* |
| Minimum | 13 | 11 | 7 | n.c. |
| Maximum | 165 | 186 | 191 | n.c. |
| Mean | 62,18 | 65,39 | 62,9 | n.c. |
| Std. Deviation | 50,32 | 47,08 | 47,20 | n.c. |

Note:

GFR: glomerular filtration rate (Clearance Creatinina sulla raccolta 24 ore delle urine); N: numerosità.

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi.

| | GFR | | | | | | |
|----------------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi |
| P: bioimis | | 0,131 | 0,738 | 0,117 | 0,255 | 0,948 | 0,184 |
| P: altre diete | | 0,093 | 0,955 | n.c* | 0,105 | n.c. | n.c. |
| P: bioimis vs altre diete | 0,153 | | | | | | |

Note:

GFR: glomerular filtration rate (Clearance Creatinina sulla raccolta 24 ore delle urine).

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

Tabella 47. Confronto per dati appaiati GFR<60 mL/min al baseline gruppi “Bioimis” ed “altre diete”

| | GFR <60 mL/min | | | |
|-----------------------|--------------------|--------|--------|---------|
| | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi |
| | BIOIMIS | | | |
| N | 10 | 10 | 10 | 7 |
| Median | 34,5 | 30,5 | 34 | 26 |
| Minimum | 15 | 15 | 11 | 13 |
| Maximum | 51 | 65 | 70 | 54 |
| Mean | 33,6 | 34,5 | 35,9 | 30,9 |
| Std. Deviation | 11,25 | 17,49 | 16,64 | 14,49 |
| | ALTRE DIETE | | | |
| N | 10 | 10 | 9 | 1 |
| Median | 29 | 38 | 31 | n.c.* |
| Minimum | 13 | 11 | 7 | n.c. |
| Maximum | 59 | 62 | 62 | n.c. |
| Mean | 32,8 | 37,5 | 35,78 | n.c. |
| Std. Deviation | 13,87 | 16,24 | 19,91 | n.c. |

Note:

GFR: glomerular filtration rate (Clearance Creatinina sulla raccolta 24 ore delle urine); N: numerosità.

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi.

| | GFR <60 mL/min | | | | | | |
|----------------------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi |
| P: bioimis | | 0,674 | 0,838 | 0,176 | 0,282 | 0,610 | 0,176 |
| P: altre diete | | 0,011 | 0,678 | n.c* | 0,123 | n.c. | n.c. |
| P: bioimis vs altre diete | 0,739 | | | | | | |

Note:

GFR: glomerular filtration rate (Clearance Creatinina sulla raccolta 24 ore delle urine).

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

Tabella 48. Confronto per dati appaiati proteinuria 24h al baseline gruppi “Bioimis” ed “altre diete”

| | PROTEINURIA 24H | | | |
|----------------|-----------------|--------|--------|---------|
| | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi |
| | BIOIMIS | | | |
| N | 24 | 24 | 23 | 18 |
| Median | 0,32 | 0,265 | 0,63 | 0,335 |
| Minimum | 0,04 | 0,04 | 0,02 | 0,04 |
| Maximum | 4,1 | 4,2 | 3,7 | 3,6 |
| Mean | 0,95 | 0,74 | 0,99 | 0,83 |
| Std. Deviation | 1,22 | 1,03 | 1,09 | 0,96 |
| | ALTRE DIETE | | | |
| N | 17 | 17 | 15 | 1 |
| Median | 0,75 | 0,58 | 0,3 | n.c.* |
| Minimum | 0,03 | 0,03 | 0,09 | n.c. |
| Maximum | 5,79 | 7,1 | 5 | n.c. |
| Mean | 1,12 | 1,26 | 1,22 | n.c. |
| Std. Deviation | 1,43 | 1,77 | 1,47 | n.c. |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi; N: numerosità.

| | PROTEINURIA 24H | | | | | | |
|---------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi |
| P: bioimis | | 0,135 | 0,940 | 0,758 | 0,271 | 0,01 | 0,501 |
| P: altre diete | | 0,67 | 1 | | 0,57 | n.c. | n.c. |
| P: bioimis vs altre diete | 0,412 | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

Tabella 49. Confronto per dati appaiati proteinuria 24h > 0,5 g/die al baseline gruppi “Bioimis” ed “altre diete”

| | PROTEINURIA 24H > 0,5 g/die | | | |
|----------------|-----------------------------|--------|--------|---------|
| | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi |
| | BIOIMIS | | | |
| N | 10 | 10 | 10 | 7 |
| Median | 1,7 | 0,79 | 1,05 | 1,7 |
| Minimum | 0,51 | 0,2 | 0,47 | 0,3 |
| Maximum | 4,1 | 4,2 | 2,7 | 3,6 |
| Mean | 2,02 | 1,23 | 1,53 | 1,63 |
| Std. Deviation | 1,28 | 1,25 | 0,98 | 1,04 |
| | ALTRE DIETE | | | |
| N | 9 | 9 | 8 | 1 |
| Median | 1,6 | 2 | 2,15 | n.c.* |
| Minimum | 0,75 | 0,46 | 0,3 | n.c. |
| Maximum | 5,79 | 7,1 | 5 | n.c. |
| Mean | 1,91 | 2,15 | 2,13 | n.c. |
| Std. Deviation | 1,61 | 2,07 | 1,51 | n.c. |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi; N: numerosità.

| PROTEINURIA 24H >0,5 g/die | | | | | | | |
|----------------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi |
| P: Bioimis | | 0,074 | 0,203 | 0,446 | 0,374 | 0,028 | 0,6 |
| P: altre diete | | 0,594 | 0,674 | n.c.* | 0,401 | n.c. | n.c. |
| P: Bioimis vs altre diete | 0,842 | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

Tabella 50. Confronto per dati appaiati sodiuria 24h gruppi "Bioimis" ed "altre diete"

| SODIURIA 24H | | | | |
|-----------------------|----------|--------|--------|---------|
| | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi |
| BIOIMIS | | | | |
| N | 23 | 16 | 20 | 16 |
| Median | 151 | 76,5 | 115,3 | 80,5 |
| Minimum | 20 | 20 | 20 | 27 |
| Maximum | 299 | 243 | 302 | 175 |
| Mean | 153,22 | 99,53 | 131,13 | 89,76 |
| Std. Deviation | 65,60 | 75,03 | 68,99 | 43,96 |
| ALTRE DIETE | | | | |
| N | 16 | 15 | 14 | 1 |
| Median | 142,5 | 129,6 | 143 | n.c.* |
| Minimum | 89 | 85 | 56 | n.c. |
| Maximum | 303 | 397 | 267 | n.c. |
| Mean | 152,91 | 169,23 | 146,28 | n.c. |
| Std. Deviation | 54,83 | 97,1 | 52,16 | n.c. |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi; N: numerosità.

| SODIURIA 24H | | | | | | | |
|----------------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi |
| P: Bioimis | | 0,049 | 0,107 | 0,055 | 0,245 | 0,441 | 0,187 |
| P: altre diete | | 0,691 | 0,975 | n.c.* | 0,347 | n.c. | n.c. |
| P: Bioimis vs altre diete | 0,943 | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

Tabella 51. Confronto per dati appaiati albumina gruppi “Bioimis” ed “altre diete”

| | ALBUMINA | | | |
|---------|-------------|--------|--------|---------|
| | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi |
| | BIOIMIS | | | |
| N | 24 | 24 | 23 | 18 |
| Median | 3,6 | 3,8 | 3,9 | 4,05 |
| Minimum | 2,9 | 2,59 | 3,1 | 3,3 |
| Maximum | 5,2 | 4,5 | 4,6 | 4,9 |
| | ALTRE DIETE | | | |
| N | 17 | 17 | 15 | 1 |
| Median | 3,6 | 3,9 | 4,2 | n.c.* |
| Minimum | 3 | 3,3 | 3 | n.c. |
| Maximum | 4,8 | 4,6 | 4,9 | n.c. |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi; N: numerosità.

| | ALBUMINA | | | | | | |
|---------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi |
| P: Bioimis | | 0,445 | 0,017 | 0,003 | 0,006 | 0,008 | 0,083 |
| P: altre diete | | 0,097 | 0,016 | n.c.* | 0,077 | n.c. | n.c. |
| P: Bioimis vs altre diete | 0,73 | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

Tabella 52. Confronto per dati appaiati bicarbonati gruppi “Bioimis” ed “altre diete”

| | HCO3- | | | |
|---------|-------------|--------|--------|---------|
| | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi |
| | BIOIMIS | | | |
| N | 23 | 24 | 23 | 16 |
| Median | 25,7 | 25,05 | 24,9 | 25,75 |
| Minimum | 13,3 | 18,5 | 17 | 18,4 |
| Maximum | 34,3 | 32,3 | 30,8 | 31 |
| | ALTRE DIETE | | | |
| N | 17 | 17 | 13 | 1 |
| Median | 23,9 | 23,4 | 25,5 | n.c.* |
| Minimum | 11,5 | 19,5 | 18,5 | n.c. |
| Maximum | 31,9 | 31 | 29 | n.c. |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi; HCO3-: bicarbonato sierico; N: numerosità.

| | HCO3- | | | | | | |
|---------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi |
| P: Bioimis | | 0,603 | 0,570 | 0,977 | 0,361 | 0,244 | 0,918 |
| P: altre diete | | 0,201 | 0,328 | n.c.* | 0,311 | n.c. | n.c. |
| P: Bioimis vs altre diete | 0,136 | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

Tabella 53. Confronto per dati appaiati acido urico gruppi “Bioimis” ed “altre diete”

| ACIDO URICO | | | | |
|--------------------|----------|--------|--------|---------|
| | Baseline | 2 mesi | 5 mesi | 12 mesi |
| BIOIMIS | | | | |
| N | 23 | 24 | 23 | 18 |
| Median | 6,4 | 6,9 | 5,1 | 5,7 |
| Minimum | 3,1 | 2,2 | 2,6 | 2,4 |
| Maximum | 11,3 | 12,2 | 8,4 | 8,2 |
| ALTRE DIETE | | | | |
| N | 17 | 17 | 15 | 1 |
| Median | 6,7 | 6,7 | 6,3 | n.c.* |
| Minimum | 3,1 | 4,7 | 4,1 | n.c. |
| Maximum | 15,1 | 9 | 8,8 | n.c. |

Note:

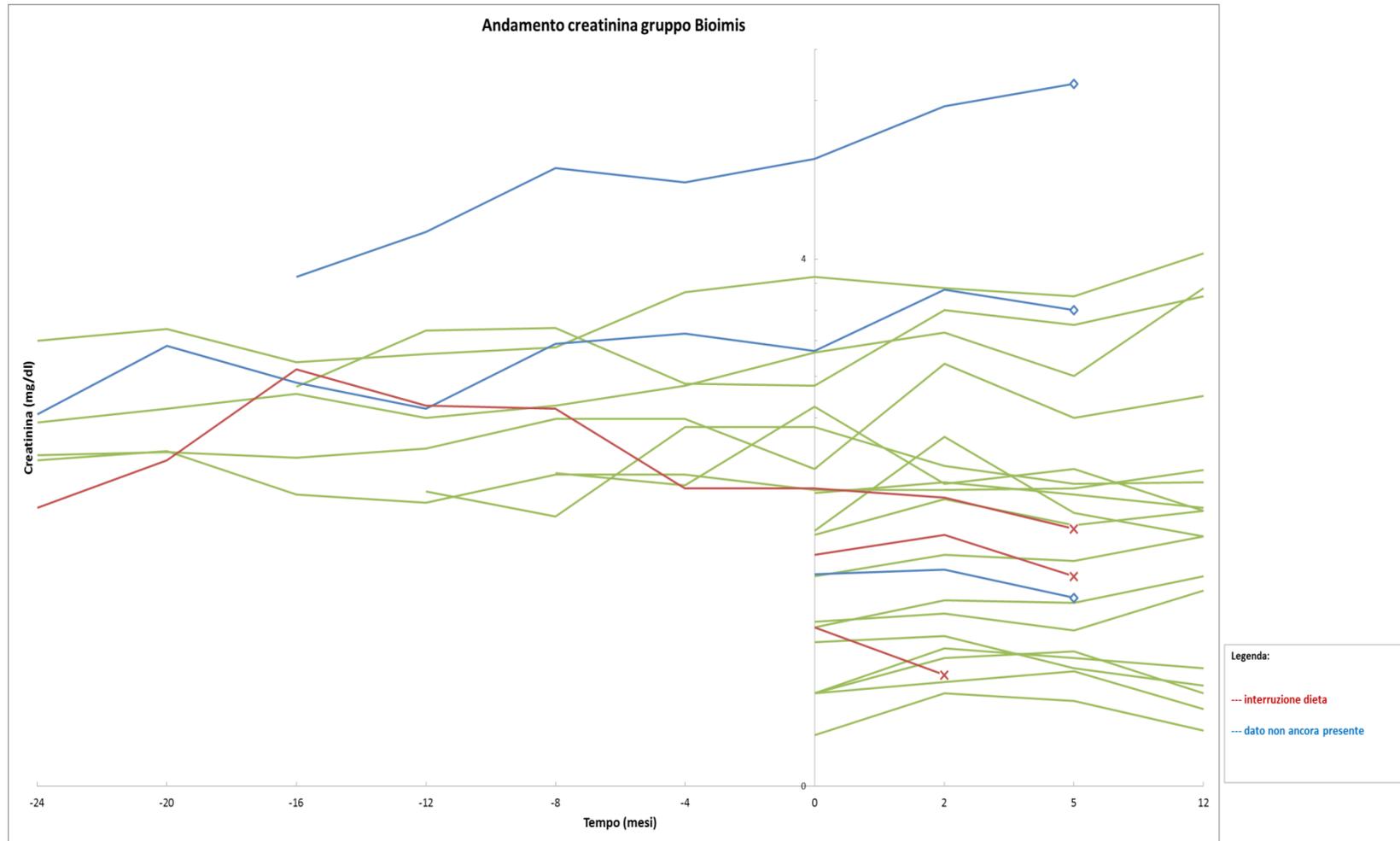
*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi; N: numerosità.

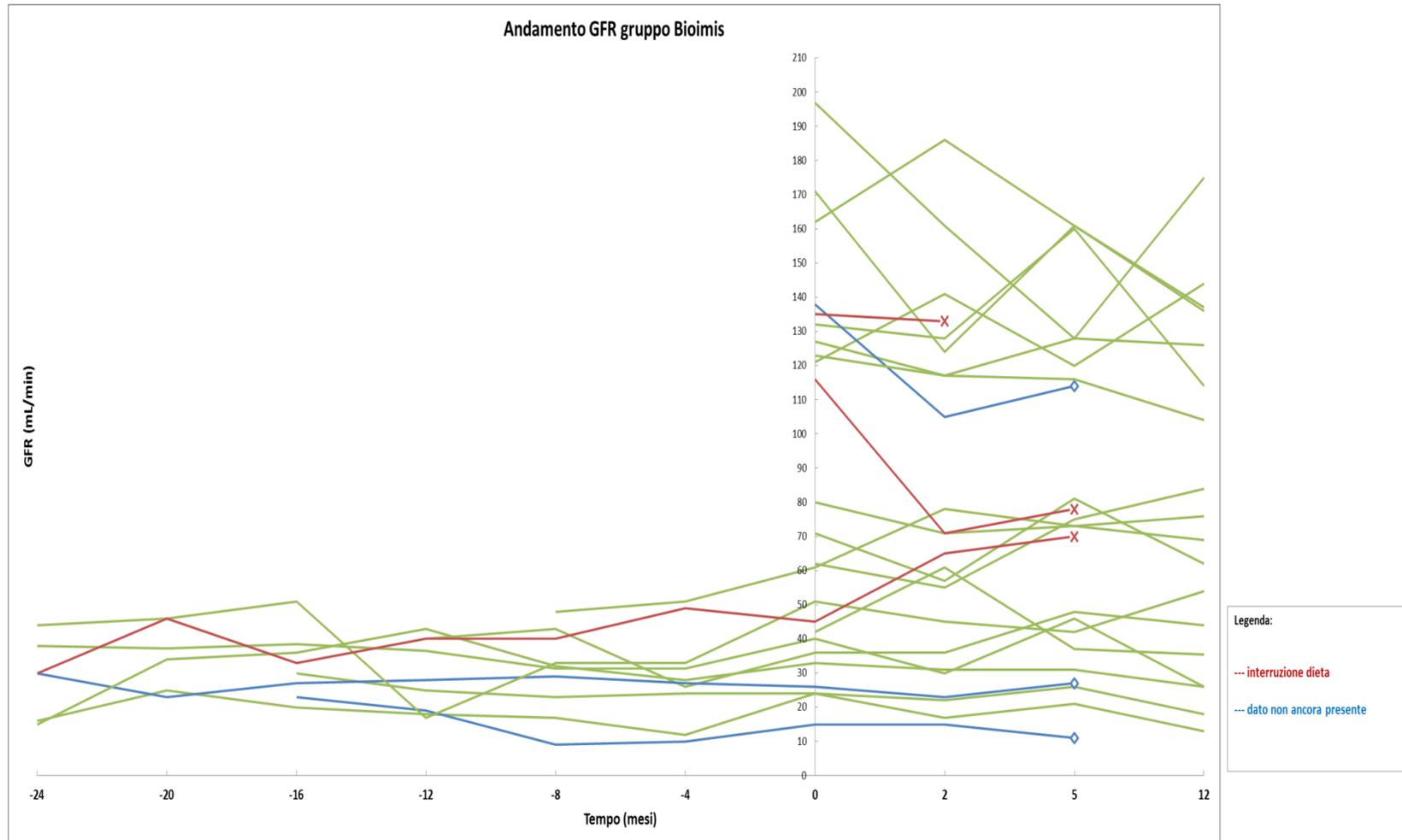
| ACIDO URICO | | | | | | | |
|----------------------------------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Baseline | 2 mesi vs baseline | 5 mesi vs baseline | 12 mesi vs baseline | 5 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 2 mesi | 12 mesi vs 5 mesi |
| P: Bioimis | | 0,176 | 0,035 | 0,018 | 0,001 | 0,001 | 0,218 |
| P: altre diete | | 0,569 | 0,875 | n.c.* | 0,925 | n.c. | n.c. |
| P: Bioimis vs altre diete | 0,722 | | | | | | |

Note:

*n.c.: non calcolato, un solo paziente ai 12 mesi gruppo altre diete; Test dei Ranghi di Wilcoxon.

Figura 12. Andamento creatinina, GFR e proteinuria 24h gruppo "Bioimis"





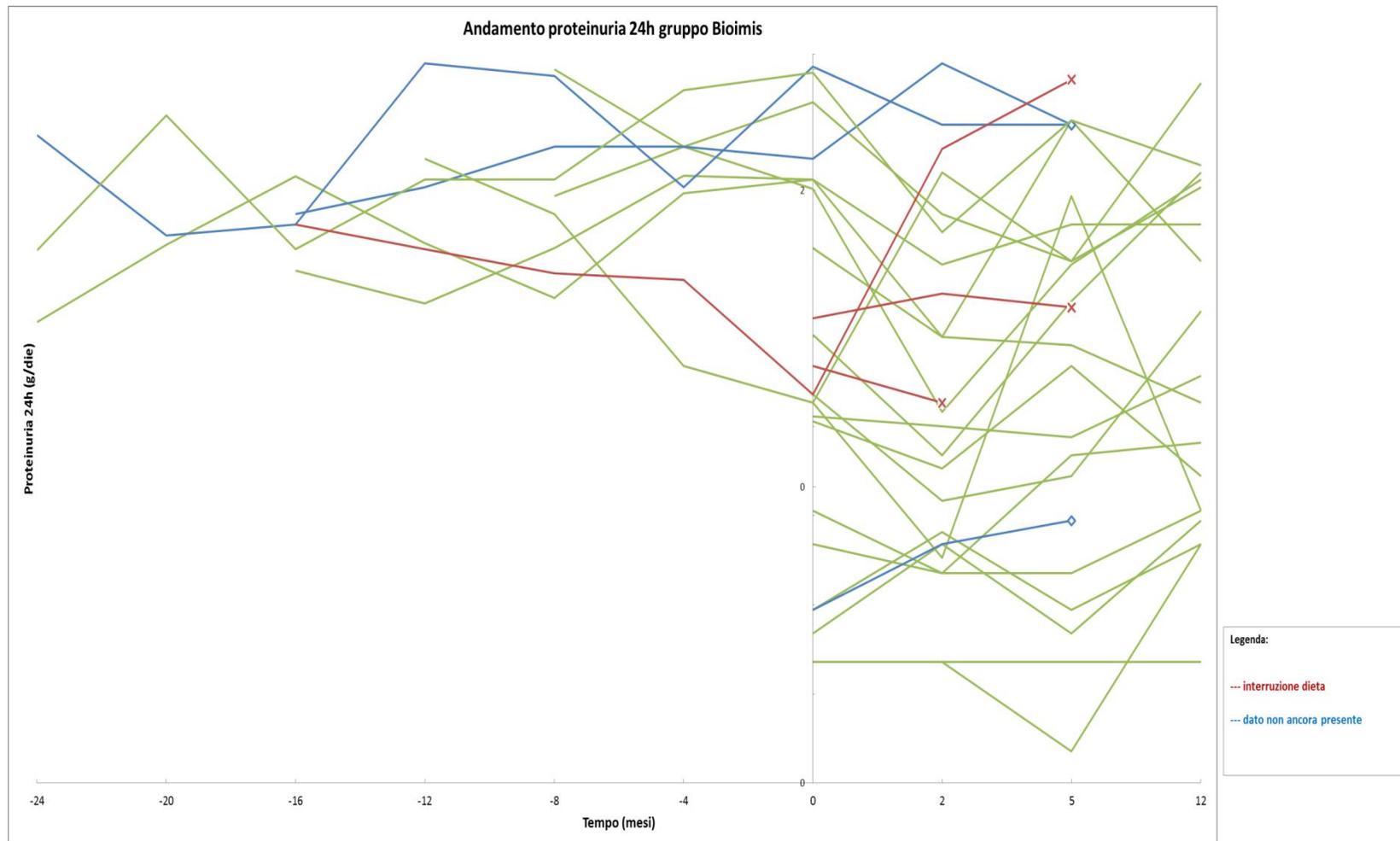
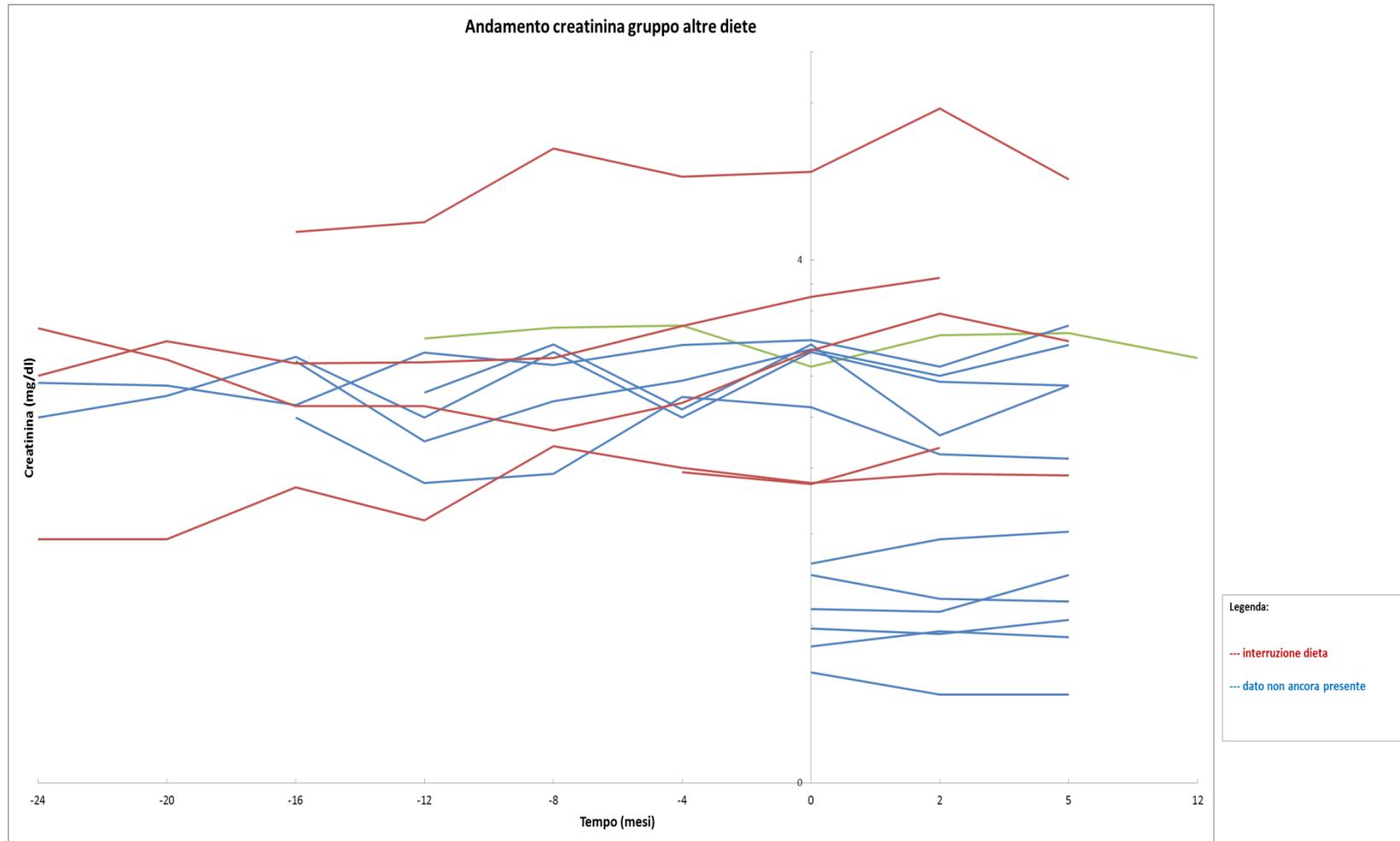
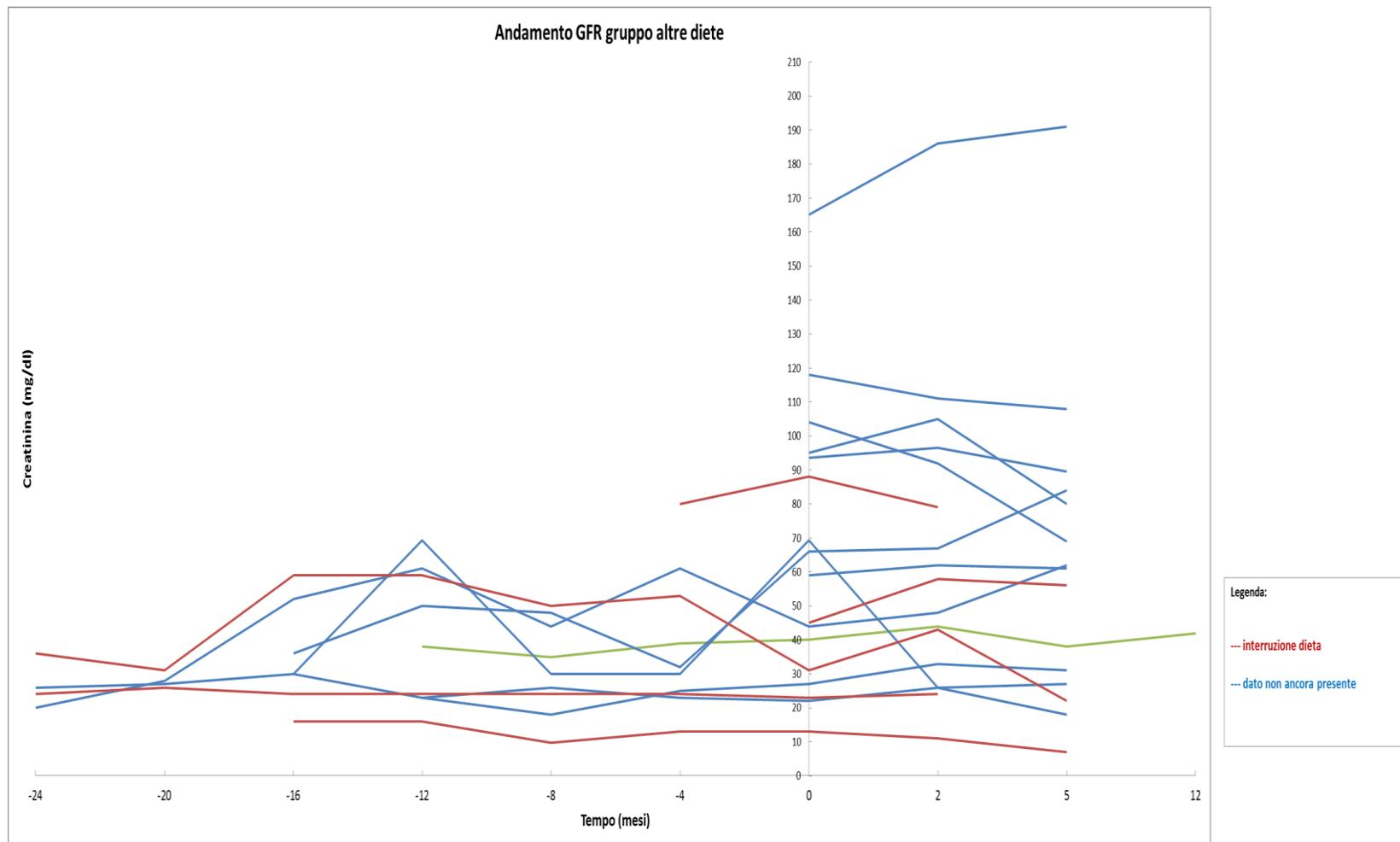
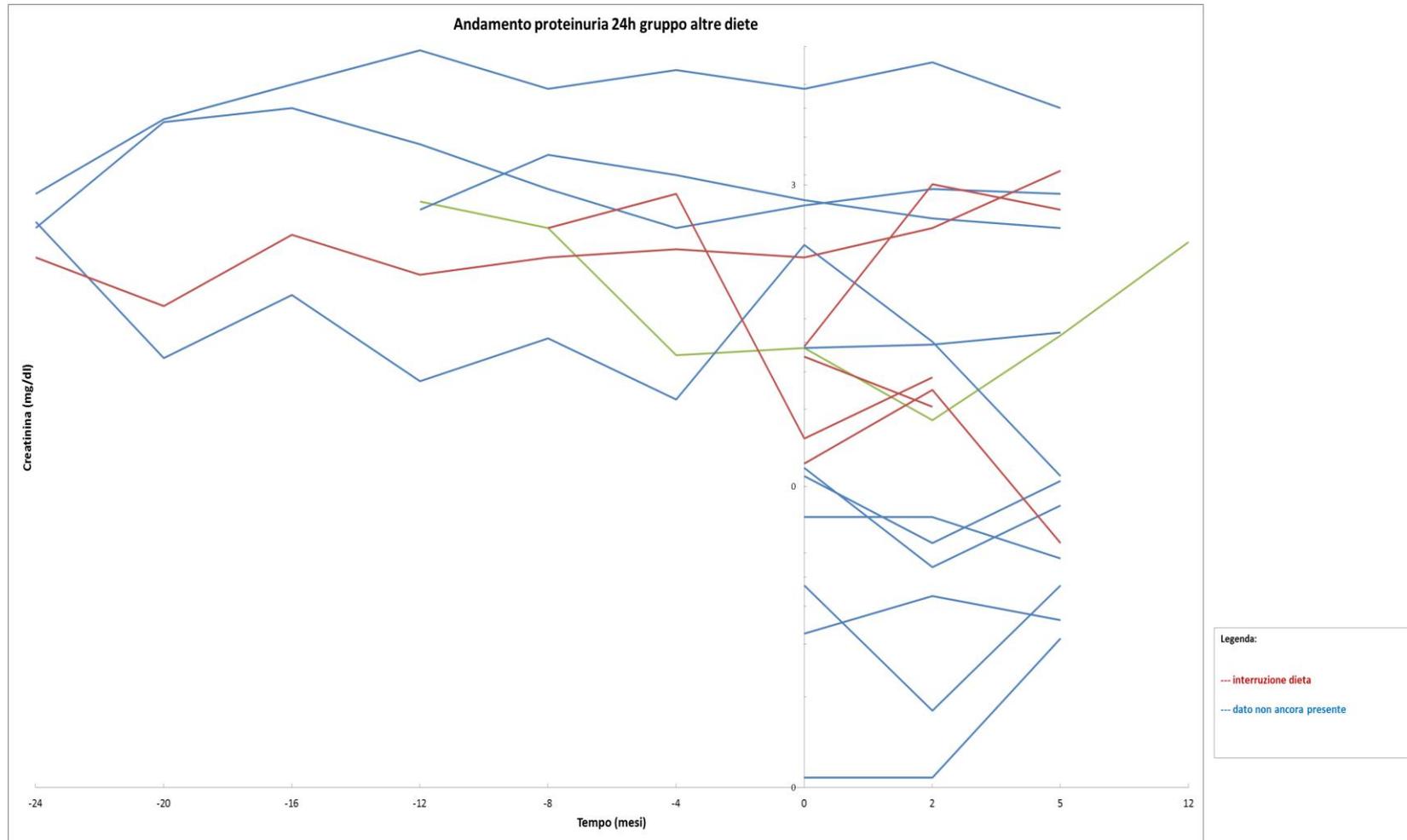


Figura 13. Andamento creatinina, GFR e proteinuria 24h gruppo "altre diete"







Aspetti psicologici: confronto baseline ed andamento cinque mesi - un anno

La tabella 54 riassume i risultati e il confronto dell'SF-36 al baseline tra il gruppo che ha scelto la dieta coach-assisted qualitativa, quello con diete “tradizionali”, coloro che non hanno mai avviato nessuna dieta ed il gruppo controlli.

Il questionario dell'SF-36, scelto come valutazione della qualità di vita per la sua ampia diffusione in Nefrologia, è stato eseguito da tutti i pazienti al momento dell'arruolamento e a cinque mesi; a un anno i dati erano disponibili per ora solo nel gruppo “Bioimis”, primo arruolato.

I valori riportati in tabella 54 sono stati elaborati a partire dalle indicazioni reperite in Letteratura: le diverse domande che compongono il questionario sono riferite a differenti aree di valutazione della qualità di vita; ad ogni quesito è associato un punteggio che varia da un minimo di zero ad un massimo di 100, che rappresenta il massimo livello di “funzionamento”.

I valori così ottenuti sono stati sommati e divisi per il numero di domande presenti nello specifico raggruppamento, allo scopo di ottenere una scala finale espressa in percentuale che varia da un minimo di zero (score negativo) ad un massimo di cento (score positivo).

Per quanto riguarda i dati al baseline, non vi sono differenze significative tra i diversi gruppi nei singoli items che compongono il questionario, ad eccezione che nella percezione dello stato di salute generale (item otto) tra il gruppo controlli ed i gruppi con dieta coach-assisted qualitativa ed “altre diete”. Ciononostante, è interessante osservare come la qualità di vita nei diversi ambiti sia mediamente inferiore nel gruppo che ha scelto un approccio di tipo classico al calo ponderale, conseguenza questa probabilmente legata all'età media superiore e al maggiore carico di comorbidità, sebbene le differenze non siano significative. Tale tendenza sembra essere confermata anche nel periodo successivo (a cinque mesi dall'arruolamento).

Come si può osservare in figura 3, ai diversi intervalli di tempo si riscontra un miglioramento complessivo della percezione della qualità di vita in tutti i tre gruppi. Al primo intervallo di tempo, raggiunto dalla maggior parte dei pazienti (baseline-cinque mesi), le differenze sono

favorevoli e la qualità di vita è complessivamente percepita come migliorata rispetto al periodo precedente.

Confrontando i dati ai tre intervalli di tempo nell'unico gruppo dove questi sono disponibili, è possibile notare una sostanziale analogia per quanto riguarda i valori ai dodici mesi e quelli ai cinque mesi nei singoli items, che si mantengono in entrambi i casi su valori superiori rispetto all'avvio della dieta. Solamente per quanto riguarda la percezione del miglioramento dello stato di salute (item nove) vi è una differenza negativa tra i valori all'anno e quelli all'intervallo precedente: tale dato potrebbe spiegarsi con l'affievolirsi dell'iniziale entusiasmo legato al rapido calo ponderale del primo periodo di dieta ed ad una certa "stanchezza" legata al regime molto impegnativo proposto.

Tabella 54. Confronto SF-36 al baseline nei tre gruppi e nei pazienti mai avviato la dieta

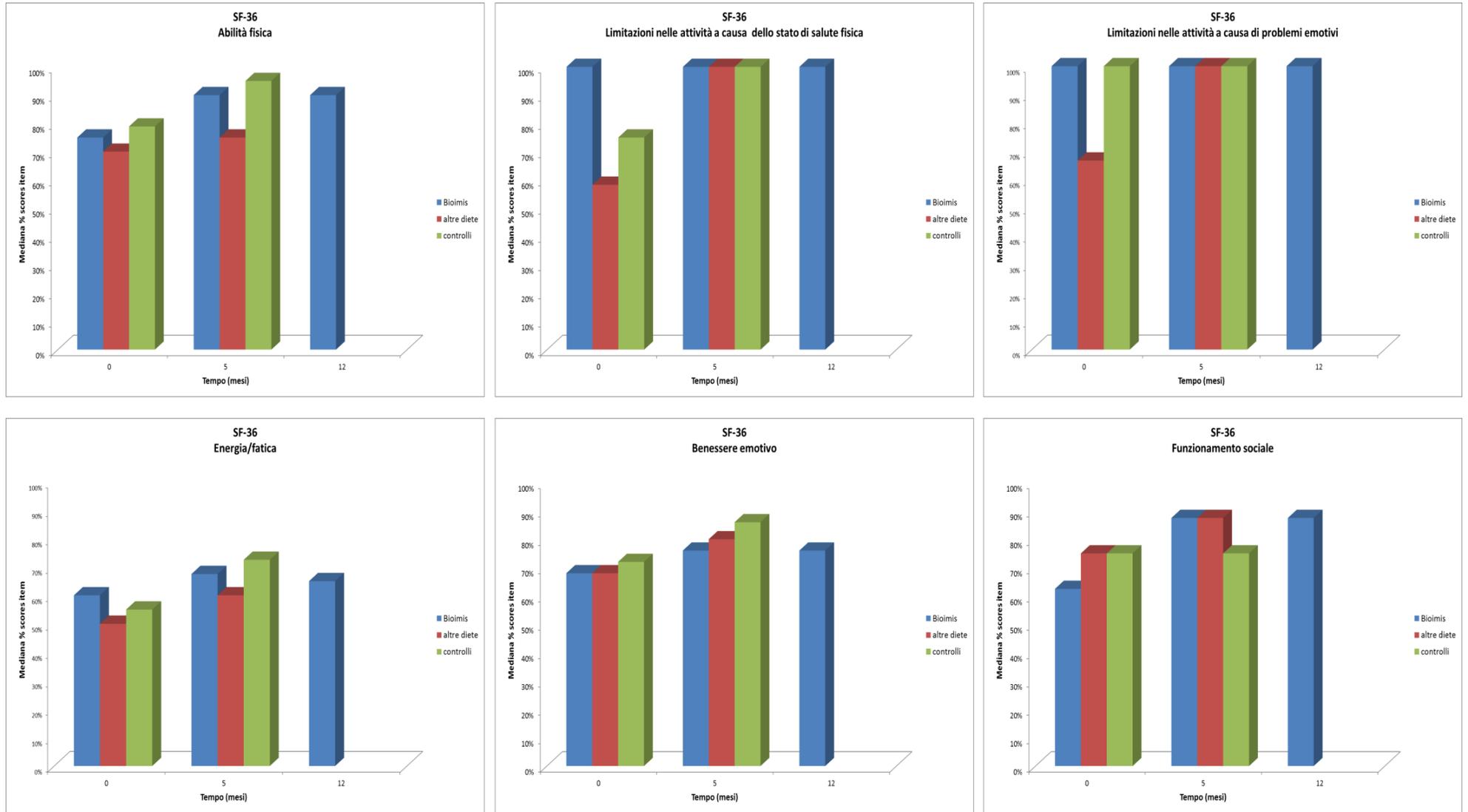
| | Ab. fisic. | Limitaz. a causa dello stato di salute fisica | Limitaz. a causa di problemi emotivi | En./fatica | Ben. emotivo | Funz. soc. | Dol. | Salute gen. | Miglioram. stato di salute |
|---|------------|---|--------------------------------------|------------|--------------|------------|-------|--------------|----------------------------|
| BIOIMIS | | | | | | | | | |
| N | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| Median | 75 | 100 | 100 | 60 | 68 | 62,5 | 70 | 40 | 50 |
| Minimum | 0 | 0 | 0 | 20 | 40 | 12,5 | 0 | 5 | 0 |
| Maximum | 95 | 100 | 100 | 80 | 100 | 100 | 100 | 85 | 100 |
| Mean | 69,6 | 73 | 74,67 | 53,6 | 68,48 | 68 | 69,3 | 40,8 | 47 |
| Std. Deviation | 24,36 | 38,81 | 36,36 | 17,7 | 16,3 | 21,97 | 26,91 | 22,89 | 25,33 |
| ALTRE DIETE | | | | | | | | | |
| N | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 |
| Median | 70 | 58,33 | 66,67 | 50 | 68 | 75 | 61,25 | 47,5 | 37,5 |
| Minimum | 0 | 0 | 0 | 10 | 28 | 0 | 20 | 5 | 0 |
| Maximum | 100 | 100 | 100 | 75 | 92 | 100 | 100 | 80 | 100 |
| Mean | 62,86 | 49,4 | 57,14 | 47,86 | 63,43 | 69,64 | 59,46 | 47,14 | 44,64 |
| Std. Deviation | 34,79 | 43,54 | 44,2 | 17,62 | 18,49 | 26,73 | 27,16 | 20,35 | 29,7 |
| MAI AVVIATO DIETA | | | | | | | | | |
| N | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Median | 55 | 62,5 | 83,33 | 52,5 | 5 | 56,25 | 50 | 27,5 | 37,5 |
| Minimum | 15 | 0 | 0 | 40 | 44 | 37,5 | 22,5 | 5 | 0 |
| Maximum | 95 | 100 | 100 | 85 | 88 | 75 | 100 | 80 | 50 |
| Mean | 55 | 56,25 | 66,67 | 57,5 | 60 | 56,25 | 55,62 | 35 | 31,25 |
| Std. Deviation | 32,91 | 51,54 | 47,14 | 20,21 | 19,32 | 16,14 | 39,34 | 36,74 | 23,93 |
| CONTROLLI | | | | | | | | | |
| N | 38 | 38 | 38 | 38 | 38 | 38 | 38 | 38 | 38 |
| Median | 78,89 | 75 | 100 | 55 | 72 | 75 | 72,5 | 65 | 50 |
| Minimum | 5 | 0 | 0 | 15 | 40 | 25 | 10 | 20 | 0 |
| Maximum | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 95 | 100 |
| Mean | 75,09 | 73,24 | 70,79 | 57,37 | 69,79 | 69,14 | 69,54 | 60,56 | 51,18 |
| Std. Deviation | 22,84 | 31,19 | 39,48 | 20,75 | 16,98 | 21,21 | 24,63 | 17,61 | 23,95 |
| P: bioimis vs altre diete vs mai cominciato vs controlli | 0,522 | 0,126 | 0,446 | 0,362 | 0,554 | 0,809 | 0,379 | 0,002 | 0,53 |
| P: bioimis vs altre diete | 0,883 | 0,069 | 0,211 | 0,256 | 0,394 | 0,512 | 0,221 | 0,393 | 0,655 |

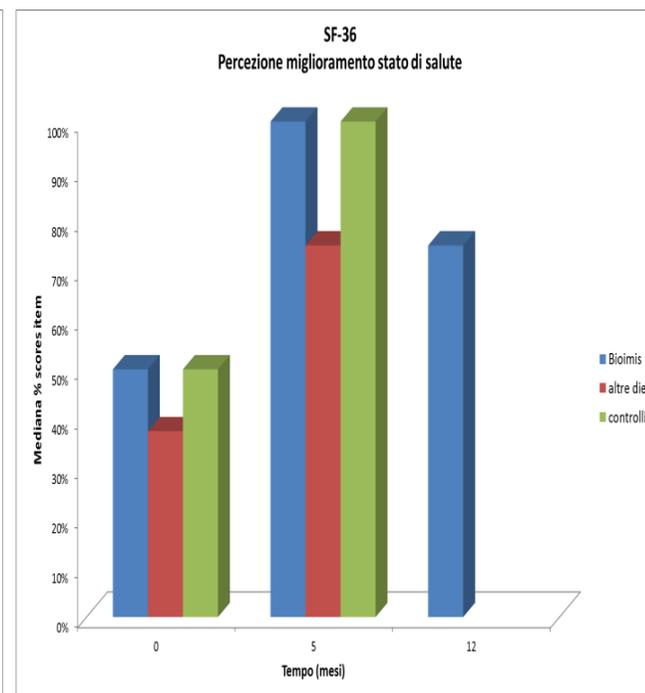
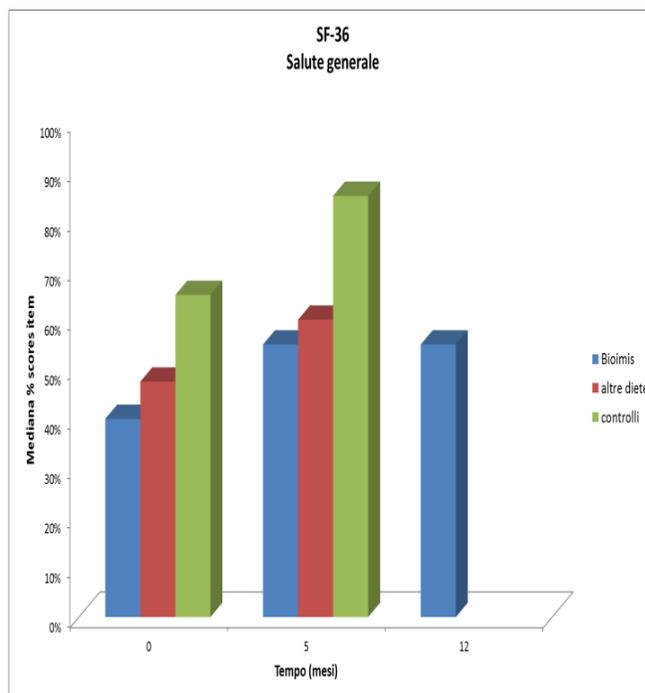
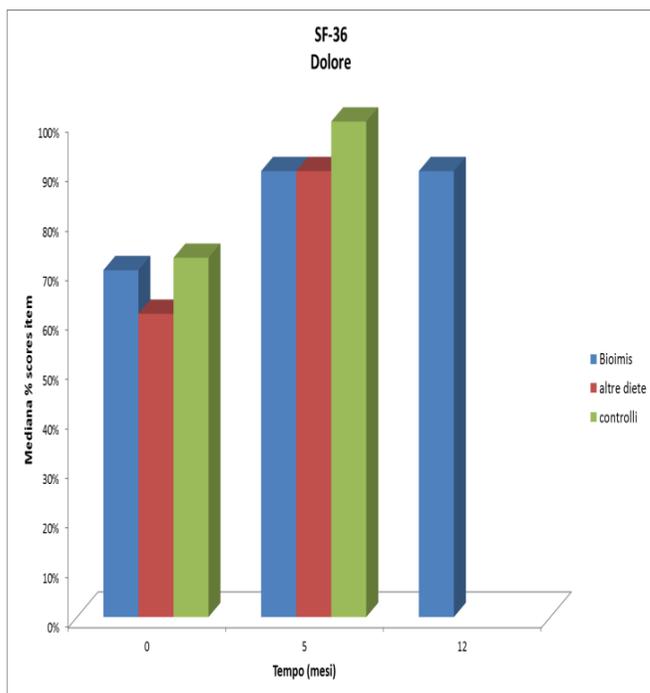
Legenda:

Ab. fisic.: abilità fisica; En./fatica: energia/fatica; Ben. emotivo: benessere emotivo; Funz. soc.: funzionamento sociale; Dol.: dolore; Salute gen.: salute generale; Miglioram. stato di salute: percezione miglioramento stato di salute; N: numerosità; Std. deviation: standard deviation.

Test di Kruskal-Wallis

Figura 14. confronto SF-36 nei tre gruppi ai diversi intervalli di tempo





Dietary satisfaction: opinioni dei pazienti nei diversi tipi di diete e differenze tra i pattern osservati

Il questionario di soddisfazione della dieta MDRD è l'unico presente e validato, seppur, a nostra conoscenza, in soli due studi (92, 93), che riguardi la "dietary satisfaction" in pazienti con malattia renale cronica. Il questionario, nato per una delle valutazioni nell'ambito dello studio MDRD, è stato qui utilizzato per la stima del gradimento di una dieta non ipoproteica, finalizzata al calo ponderale, nei pazienti con malattia renale cronica e nei controlli.

In assenza di specifiche indicazioni sulle modalità di analisi del test nei lavori originali, in analogia a quanto reperito in Letteratura, abbiamo raggruppato i ventuno quesiti in cinque macro-aree distinte a seconda dello specifico ambito che queste andavano ad indagare (rispettivamente: soddisfazione generale della dieta, facilità nell'organizzazione dei pasti, difficoltà sociali legate allo schema alimentare, compliance al trattamento, motivazione complessiva). A seguire, a differenza di quanto abbiamo trovato nei due studi di riferimento (dove si analizzava il trend delle risposte mediante valutazione dei valori mediani), abbiamo ritenuto utile andare ad analizzare empiricamente la frequenza singola e cumulativa delle risposte alle differenti domande.

L'analisi della frequenza singola e cumulativa è stata sviluppata tramite una suddivisione che tenesse conto non solo dei tre gruppi in studio, ma anche dell'eventuale interruzione volontaria del trattamento dietetico (dopo un periodo almeno superiore alle due settimane); i casi così selezionati sono nel complesso nove, di cui uno solo per i pazienti con dieta coach-assisted qualitativa, tre per i pazienti con approccio di tipo "tradizionale" e sei per il gruppo controlli. In questa analisi non sono stati considerati all'interno di questi tre "sottogruppi" i pazienti che hanno dovuto interrompere la dieta per motivi di "forza maggiore", quali ad esempio una gravidanza o l'avvio della dialisi.

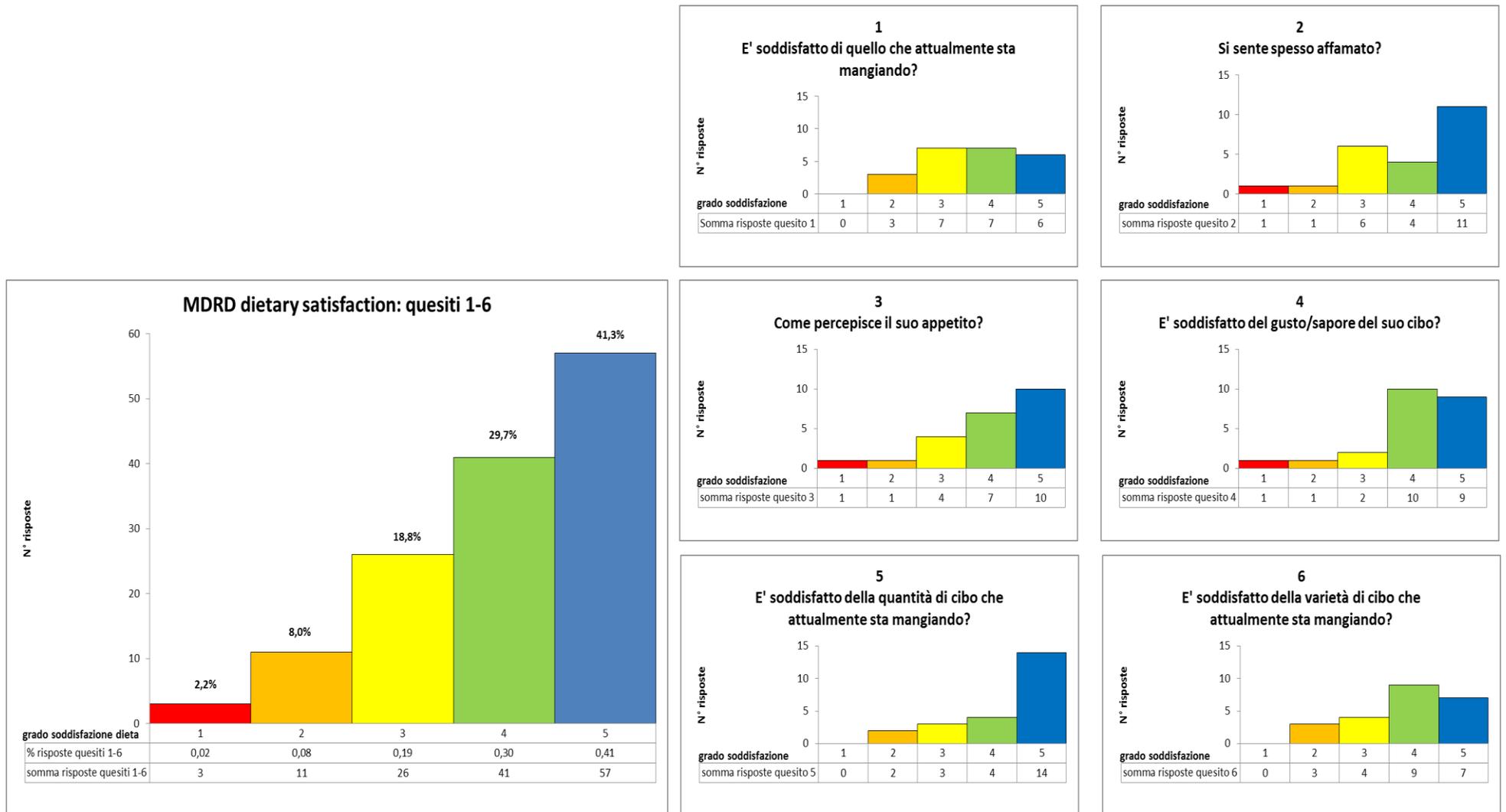
I grafici sono riportati nelle figure 15-20: dall'analisi dei diversi gruppi emerge come il grado di soddisfazione sia legato principalmente al tipo di dieta scelto (coach-assisted vs

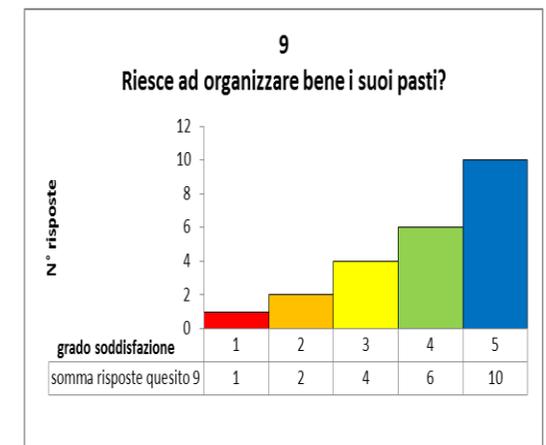
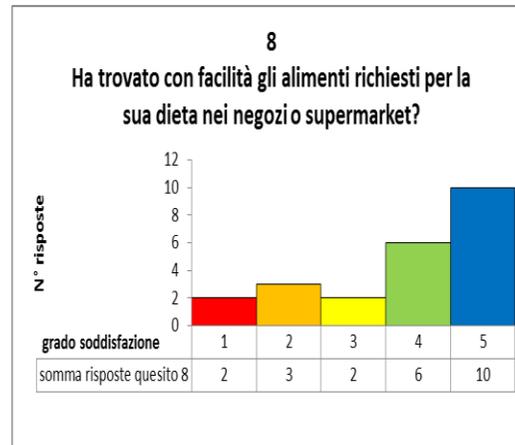
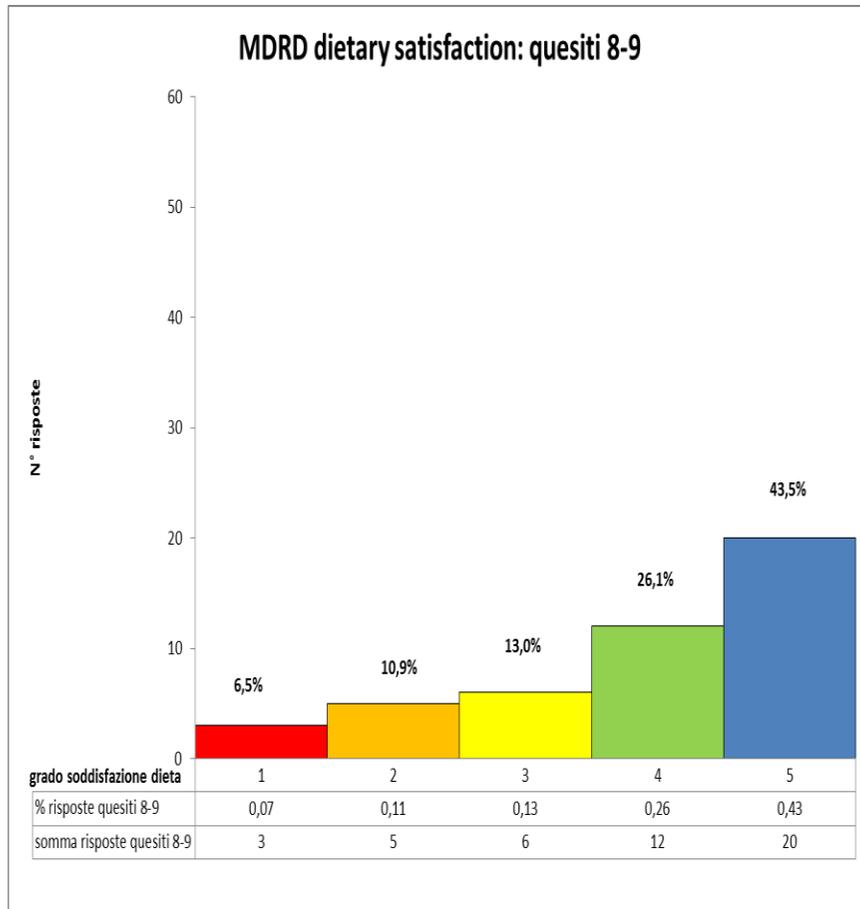
“tradizionale” e self-made) e non sembri dipendere dal grado di malattia di chi sceglie le diete, e quindi, nel caso in esame, dalla presenza di un danno renale, dalla nefropatia di base o dal carico di comorbidità. In particolare, soprattutto per quanto riguarda il confronto tra il gruppo nefropatici “Bioimis” e il gruppo controlli, emerge una quasi completa sovrapposizione delle risposte ai quesiti 1-6 e 11-14 (soddisfazione generale della dieta e difficoltà sociali legate allo schema alimentare); nel complesso è possibile osservare una sostanziale analogia anche nelle altre macro-aree.

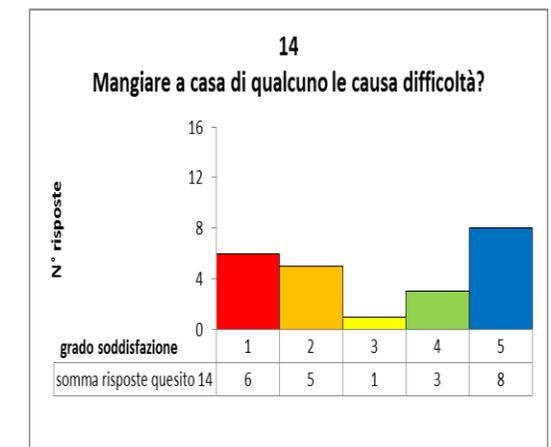
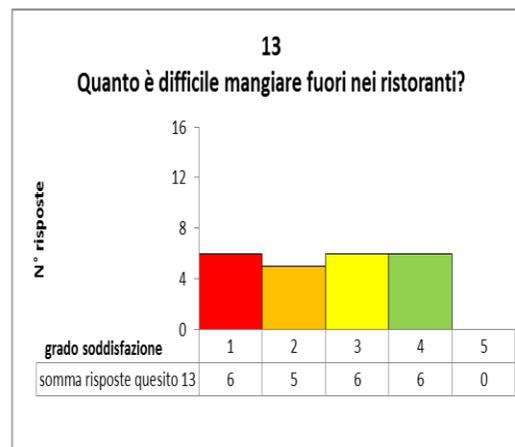
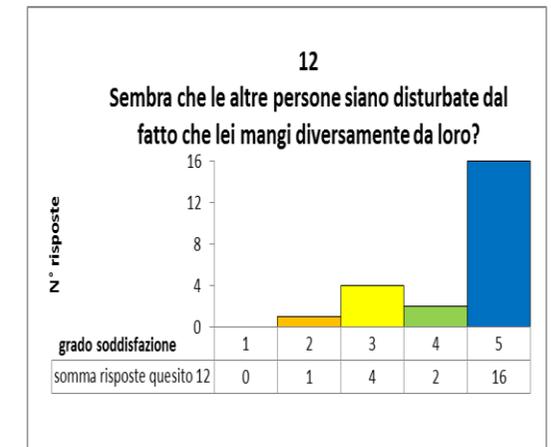
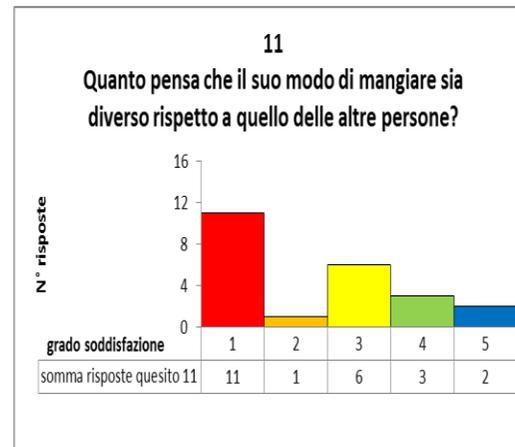
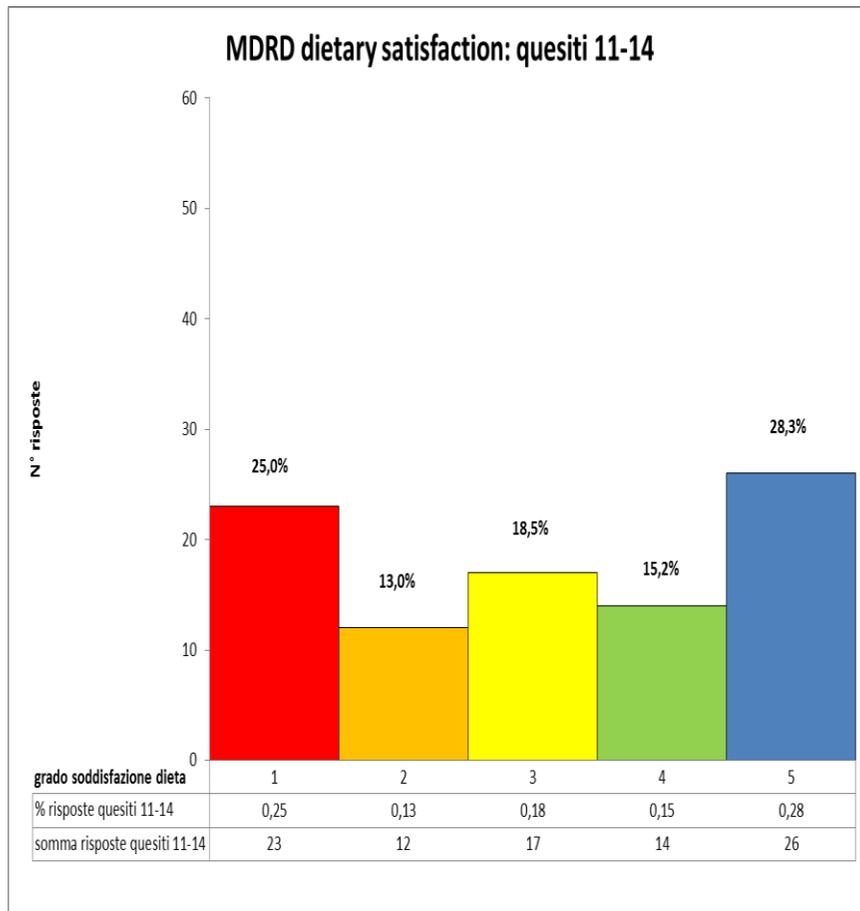
I pazienti del gruppo con diete “tradizionali” presentano alcune differenze specifiche, con una minor soddisfazione generale della dieta (soprattutto per quanto riguarda la quantità di cibo, quesito 5), ma si rilevano anche minori difficoltà sociali, soprattutto nel mangiare fuori casa (quesiti 13 e 14). Dal confronto coi pochi casi di interruzione volontaria della dieta nei diversi gruppi sembra emergere, come peraltro atteso, che i pazienti che hanno interrotto la dieta hanno una minor soddisfazione generale nei confronti del regime dietetico, e, nel caso della dieta “Bioimis”, maggiori difficoltà a conciliare il regime dietetico con le proprie abitudini di vita. In apparenza, sembra non vi siano particolari differenze per quanto riguarda la compliance al trattamento e la motivazione complessiva (quesiti 18-20 e 7, 20 e 21).

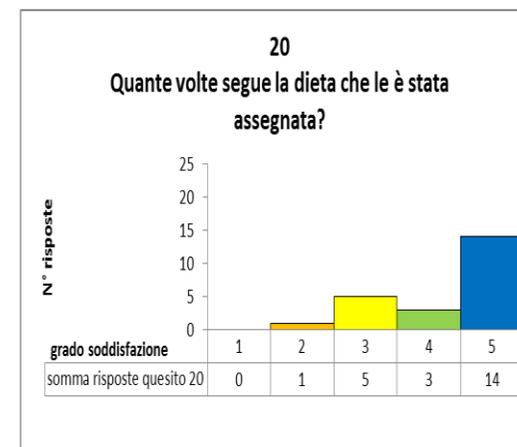
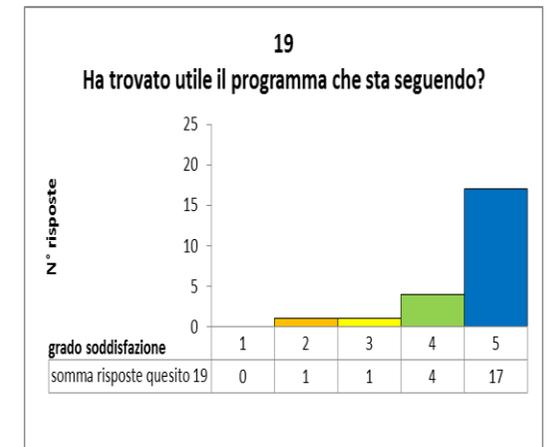
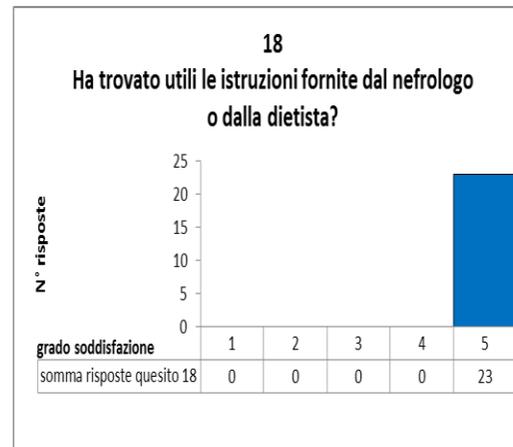
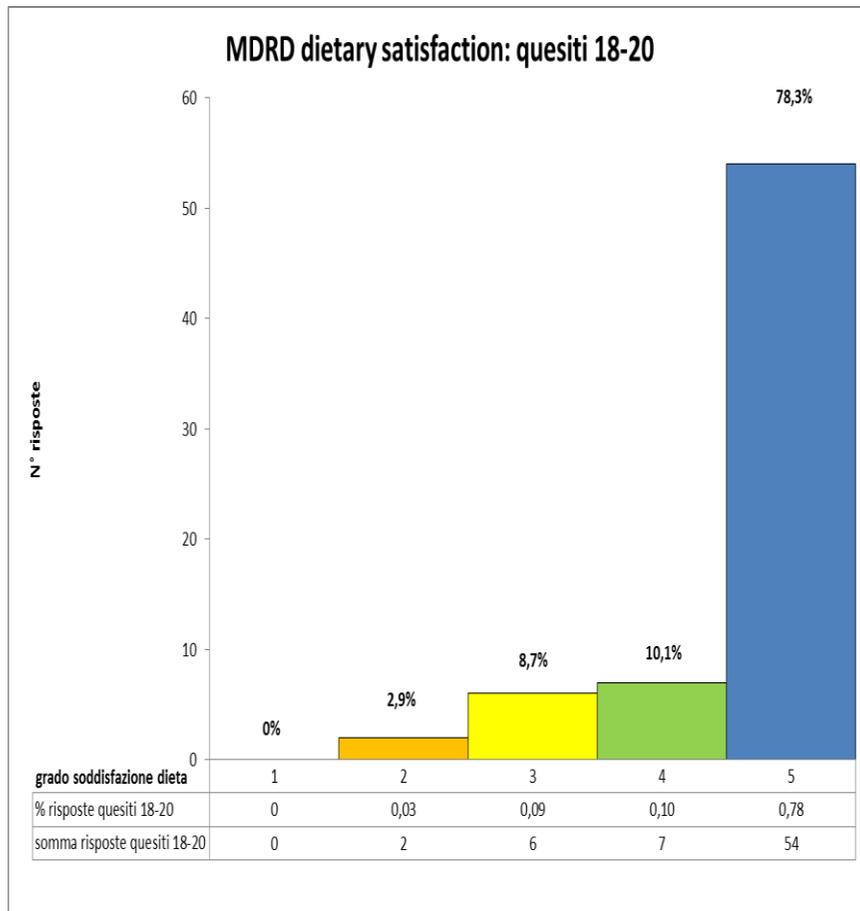
Dalla stratificazione dei dati della dietary satisfaction in base alla percentuale di sovrappeso perso, scelto come outcome di valutazione del successo della dieta, (figure 21 e 22) si può invece osservare come i pazienti con una percentuale di sovrappeso perso $\geq 30\%$ al termine del follow-up dimostrino una soddisfazione complessiva della dieta leggermente migliore rispetto ai soggetti che non hanno raggiunto tale target. Nel dettaglio, le differenze più evidenti risultano dal confronto dei quesiti 1-6 (soprattutto nelle domande riguardanti il senso di sazietà, la quantità e varietà di cibo) e 18-20, con particolare riferimento al quesito 20 (Quante volte segue la dieta che le è stata assegnata?).

Figura 15. MDRD dietary satisfaction gruppo "Bioimis"









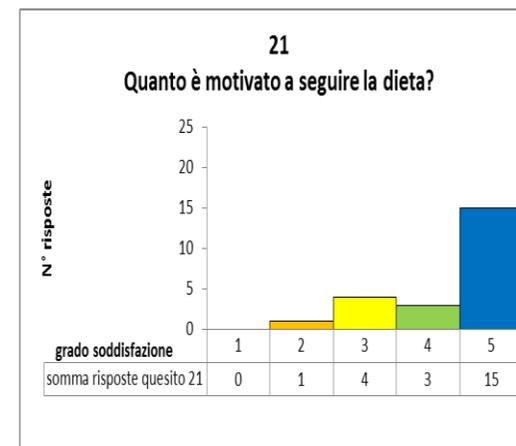
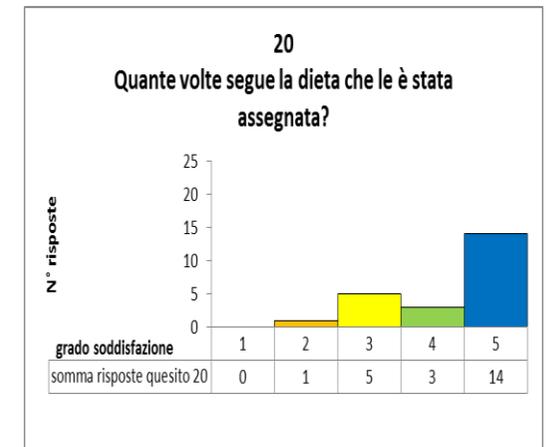
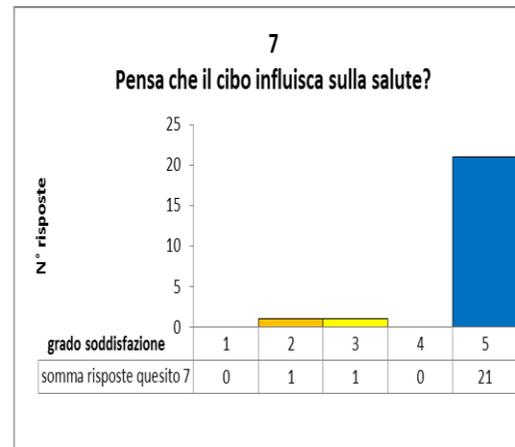
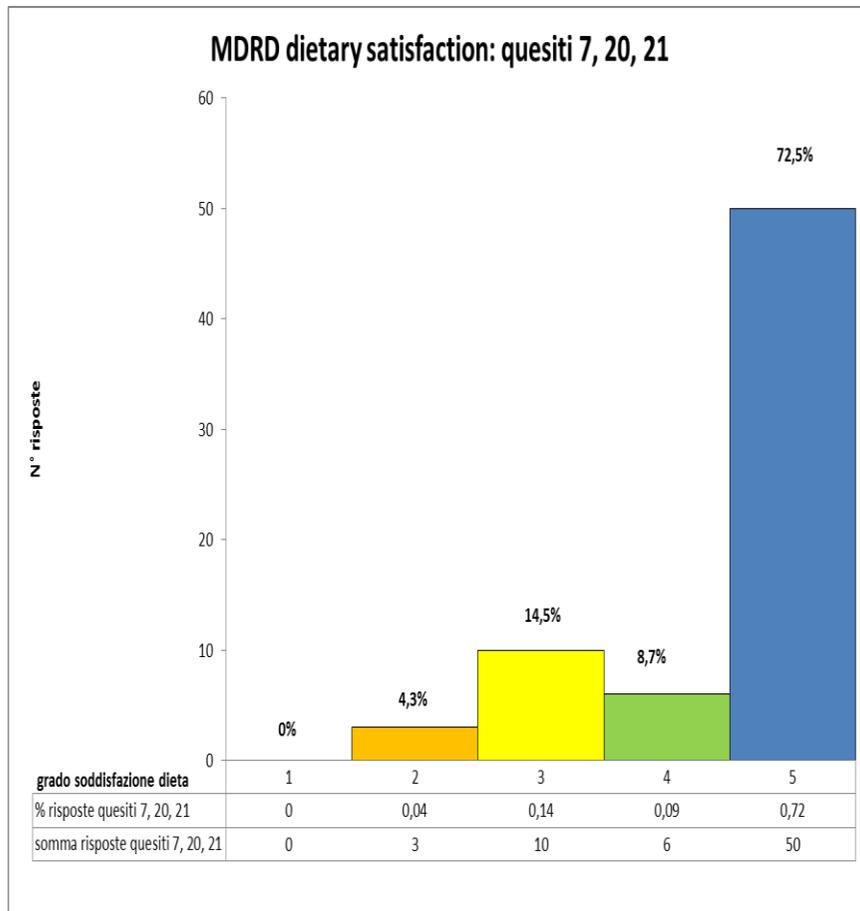
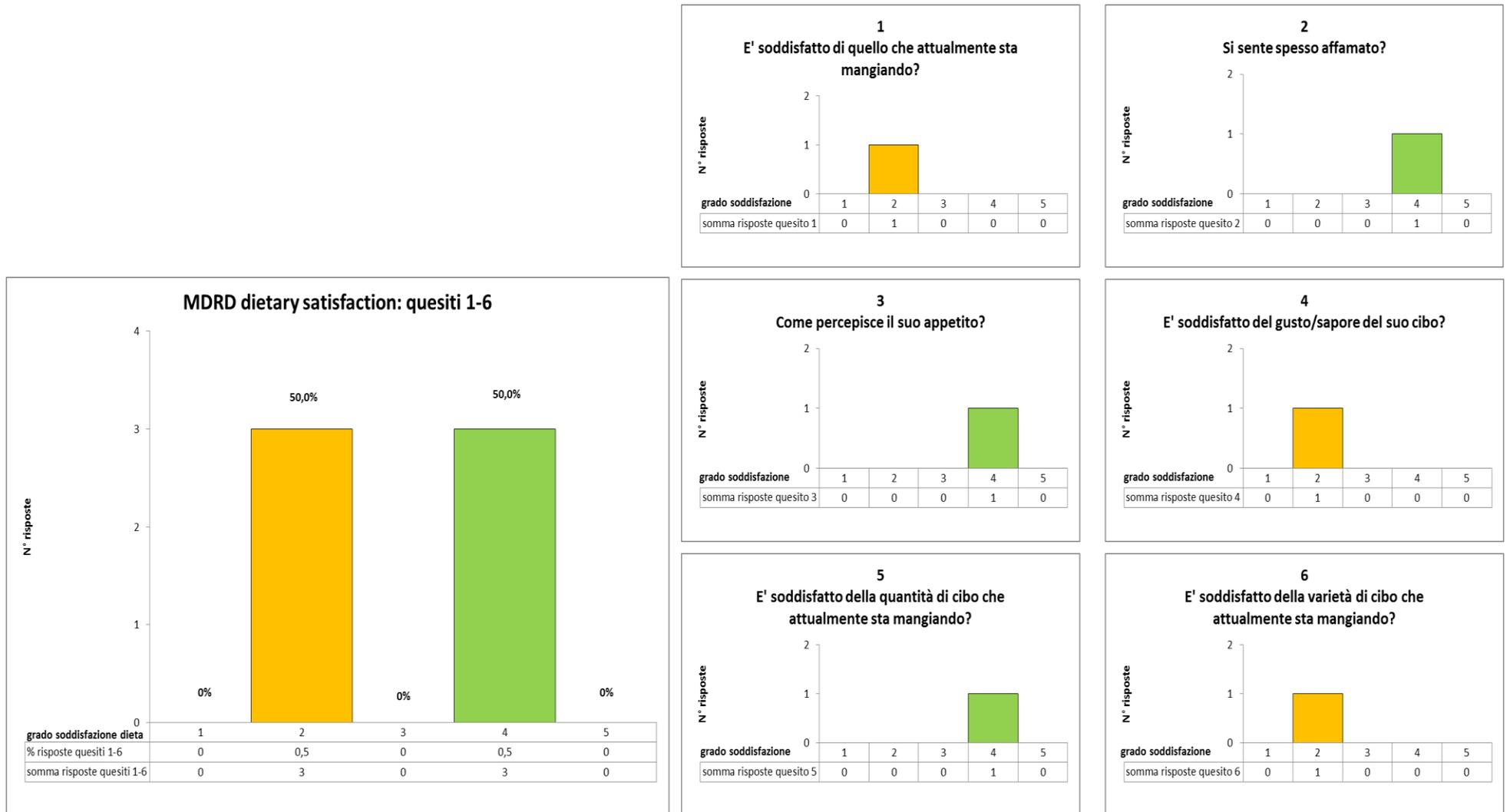
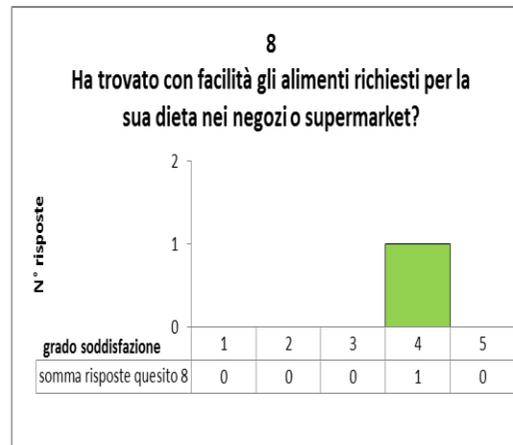
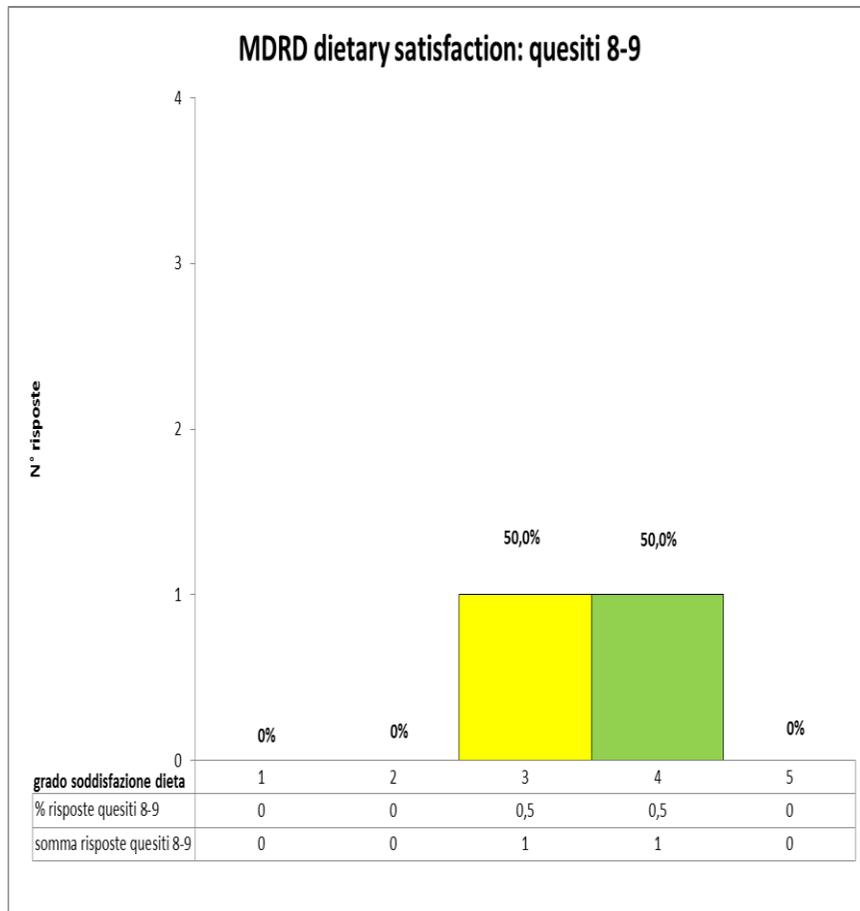
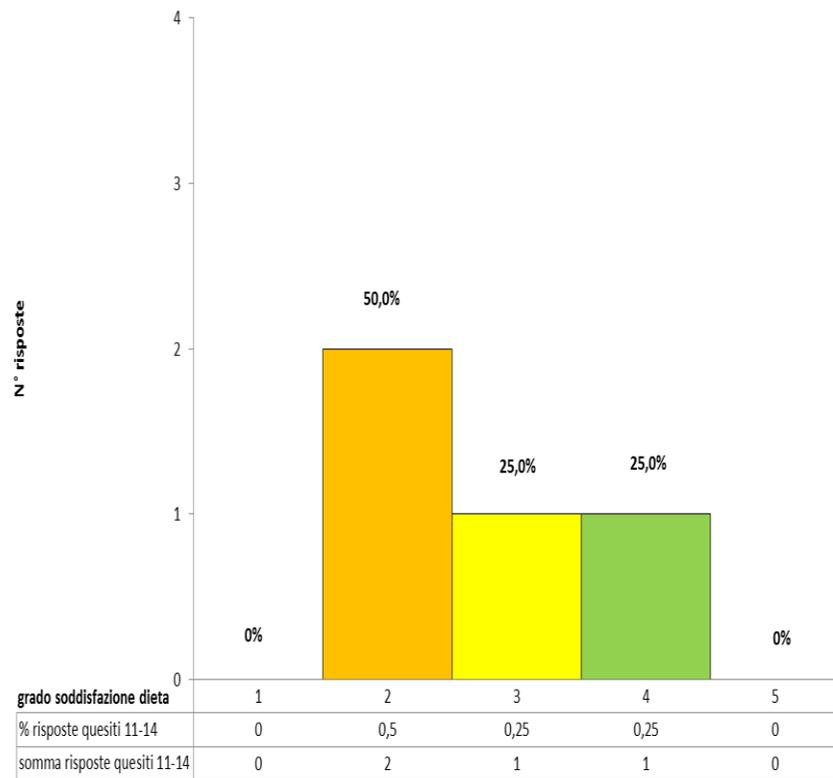


Figura 16. MDRD dietary satisfaction dell'unico paziente drop-out volontario gruppo "Bioimis"



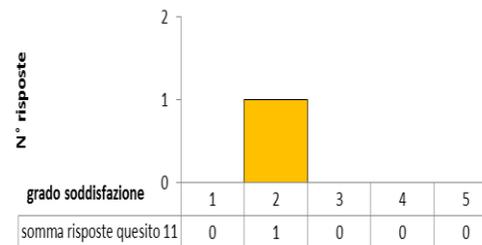


MDRD dietary satisfaction: quesiti 11-14



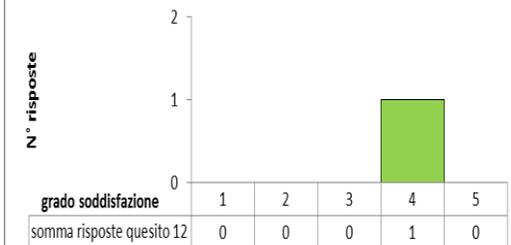
11

Quanto pensa che il suo modo di mangiare sia diverso rispetto a quello delle altre persone?



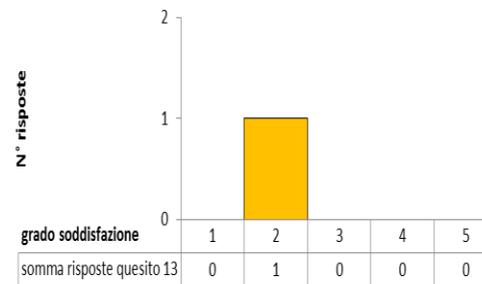
12

Sembra che le altre persone siano disturbate dal fatto che lei mangi diversamente da loro?



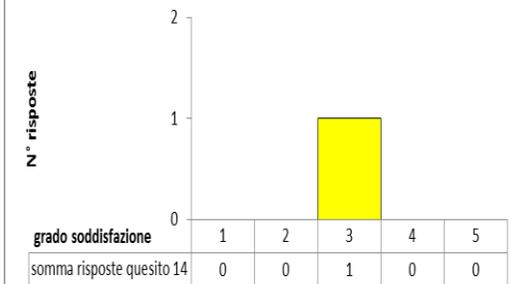
13

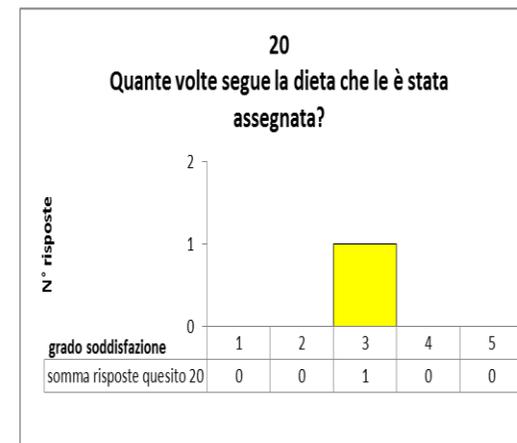
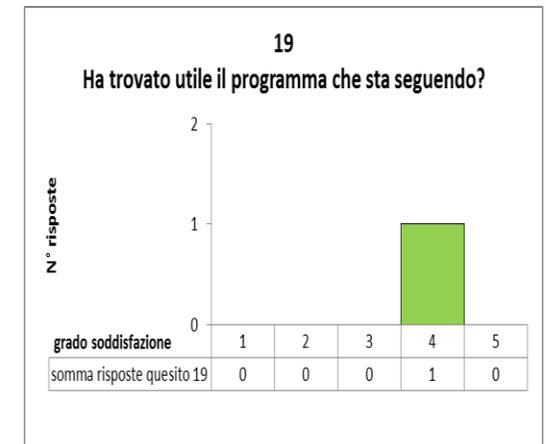
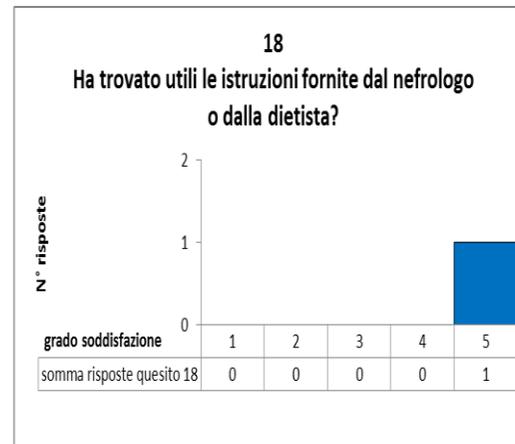
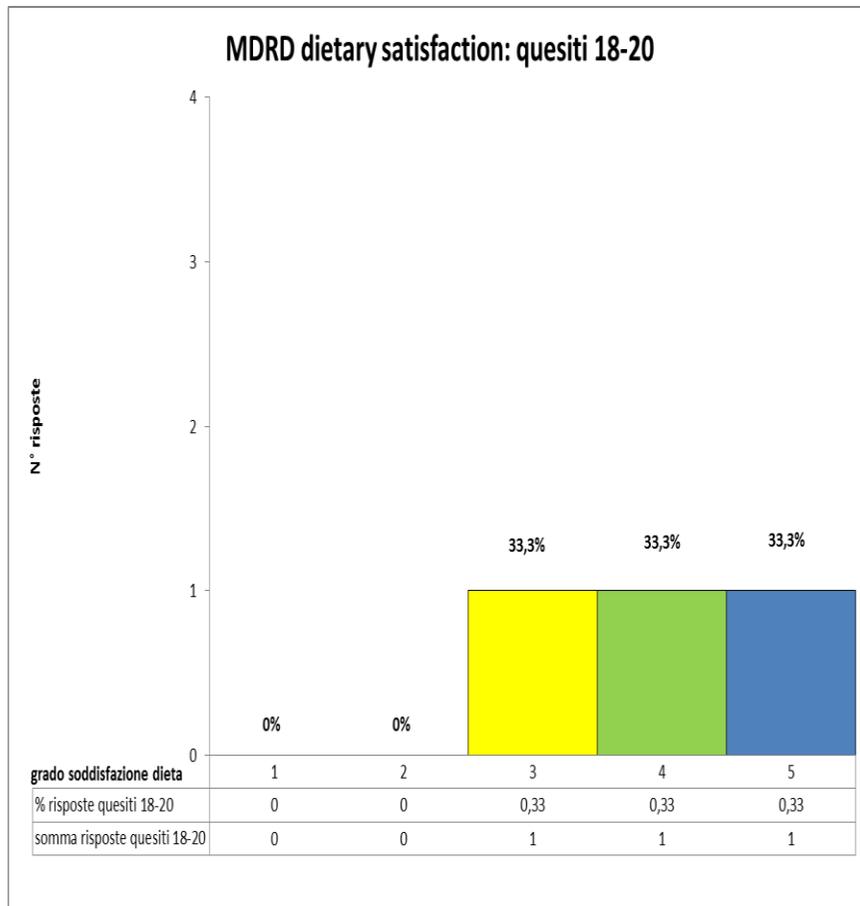
Quanto è difficile mangiare fuori nei ristoranti?



14

Mangiare a casa di qualcuno le causa difficoltà?





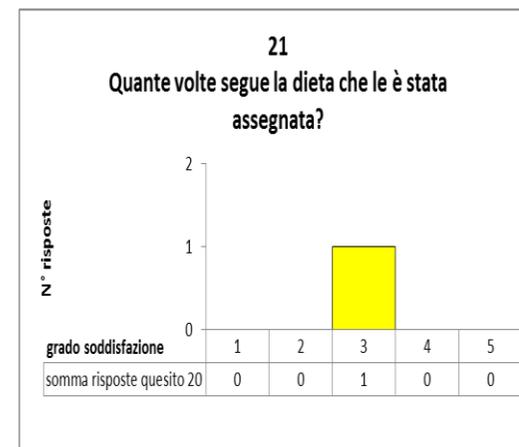
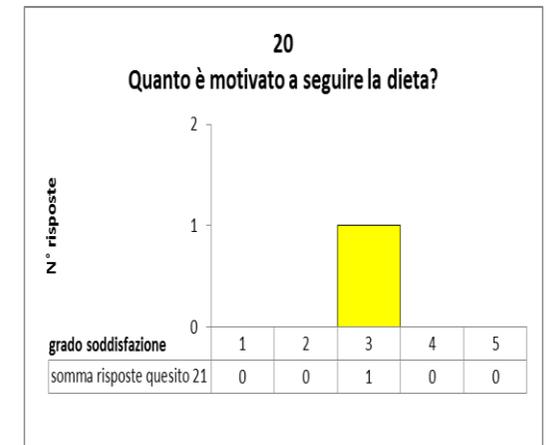
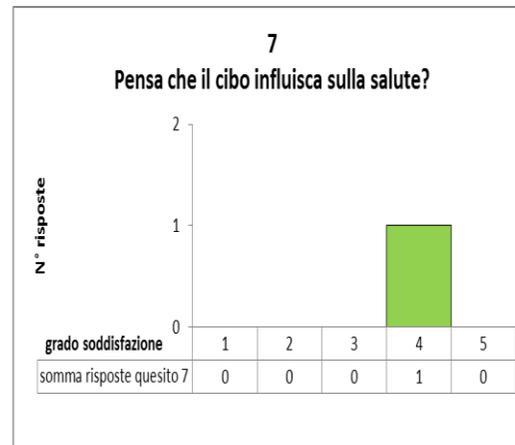
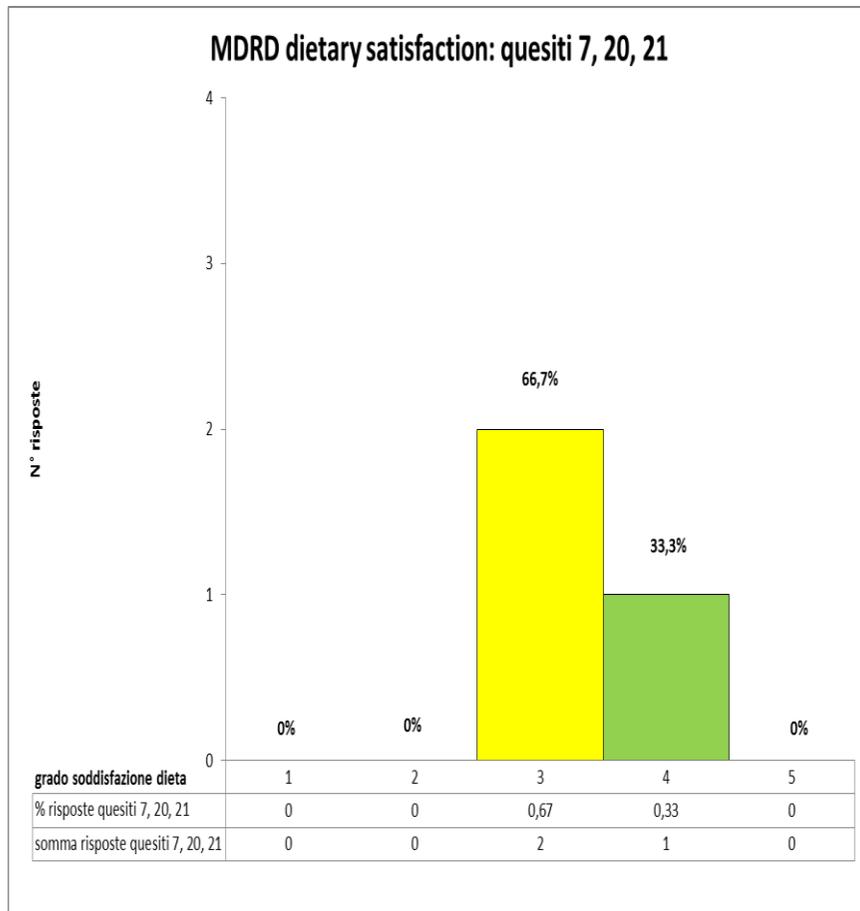
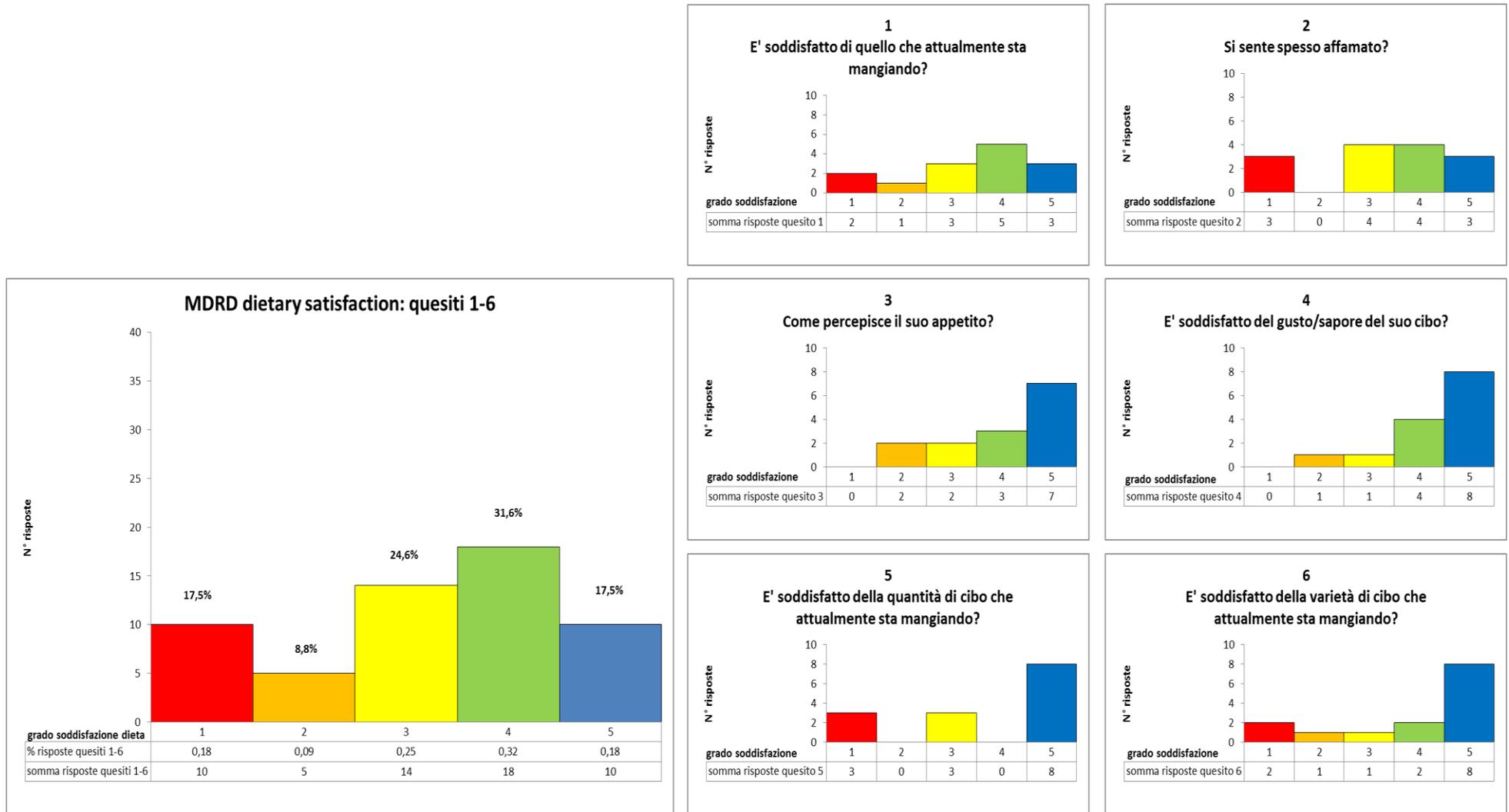
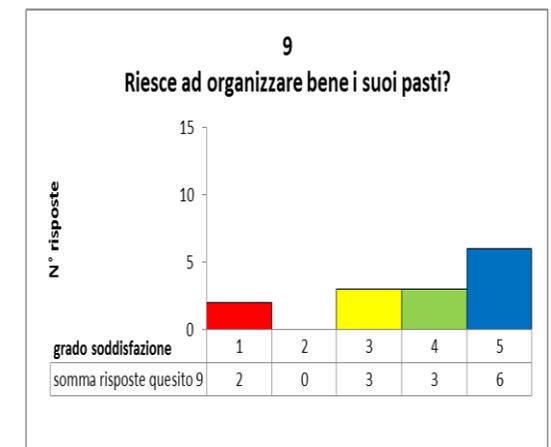
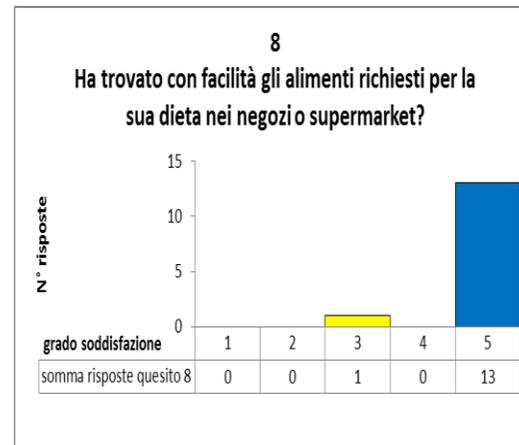
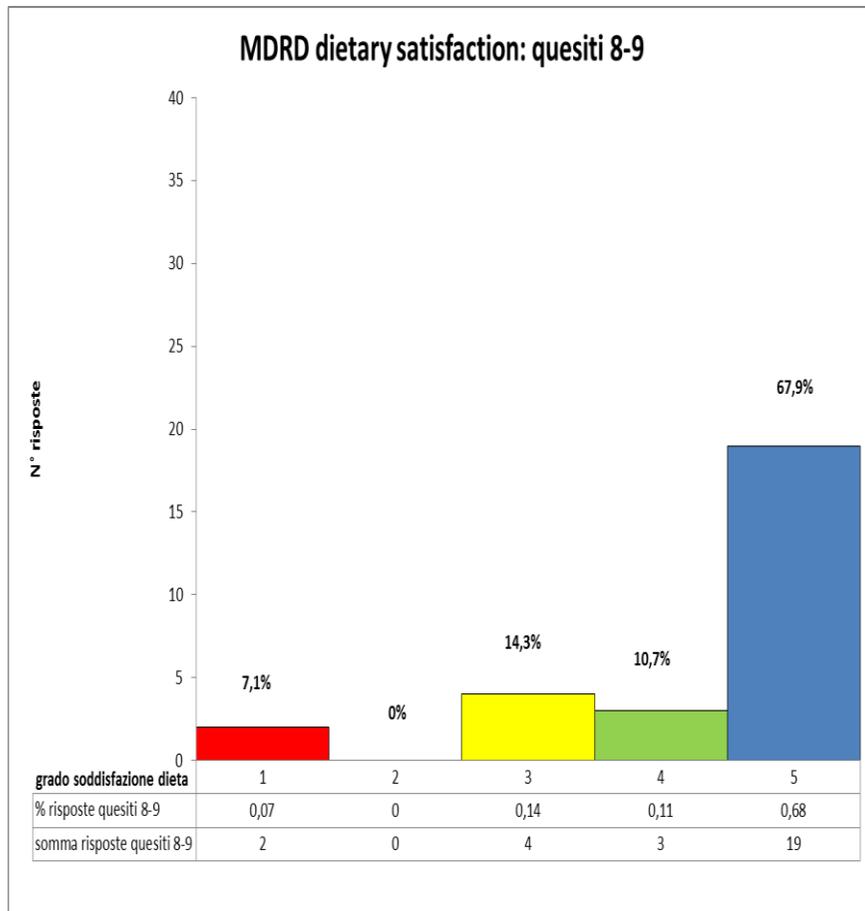
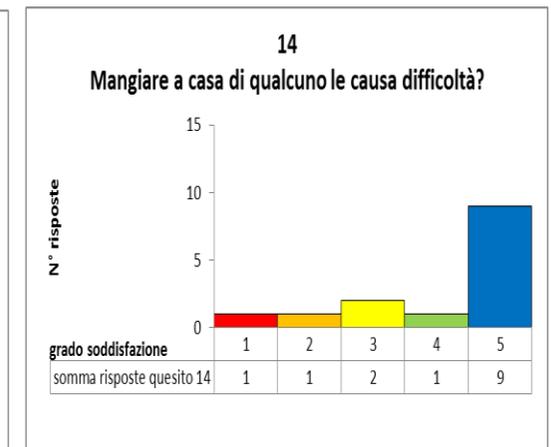
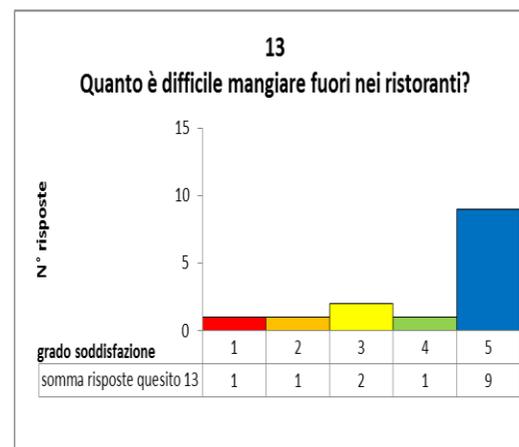
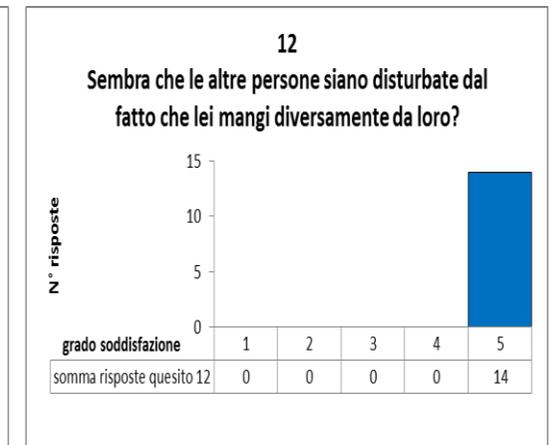
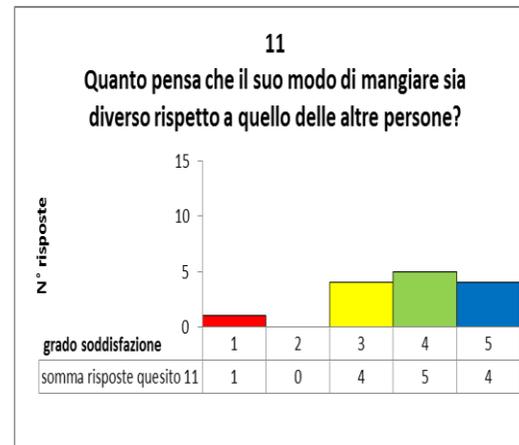
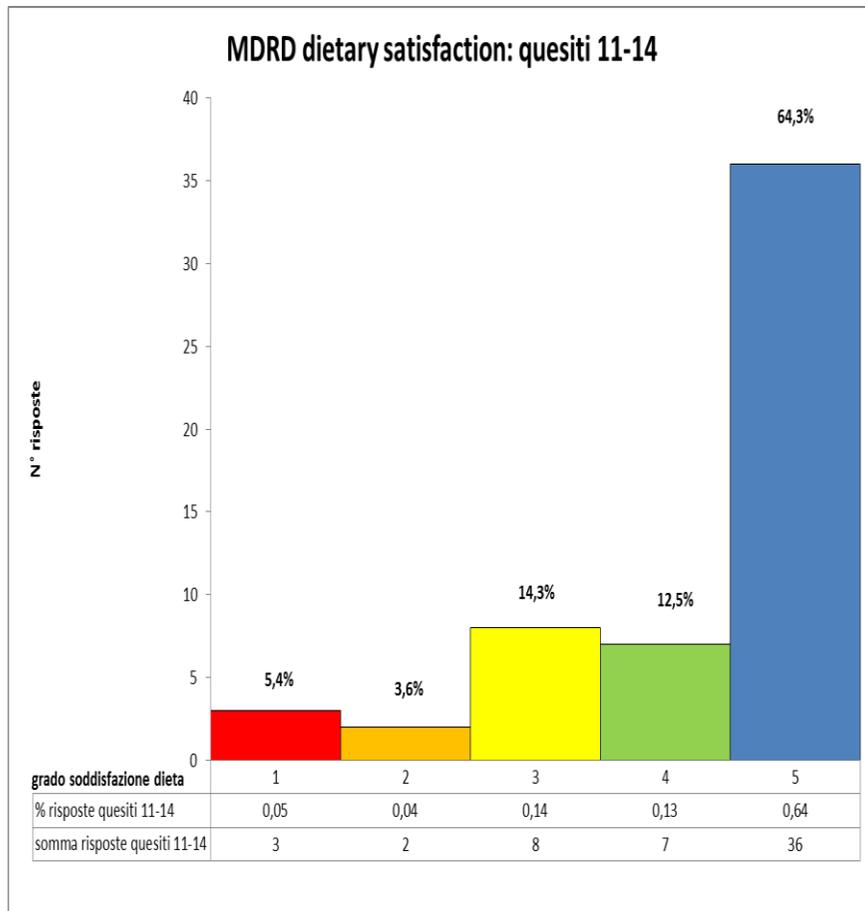
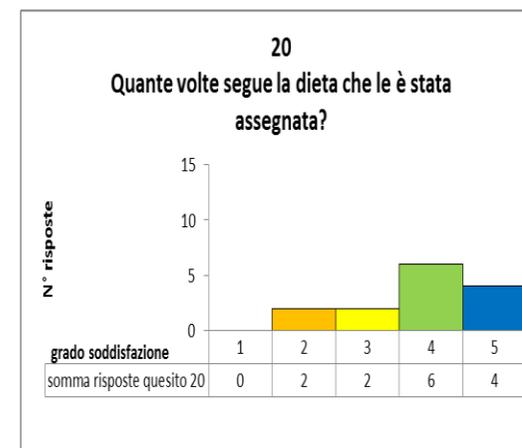
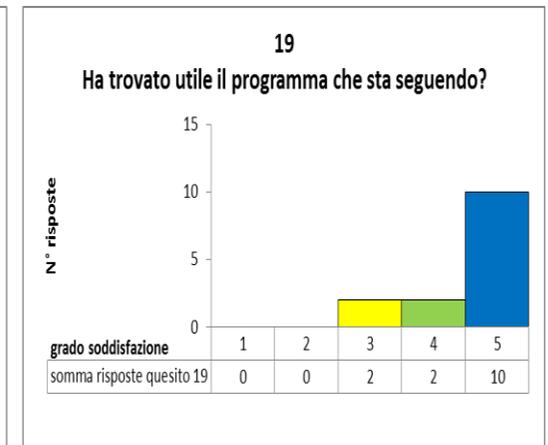
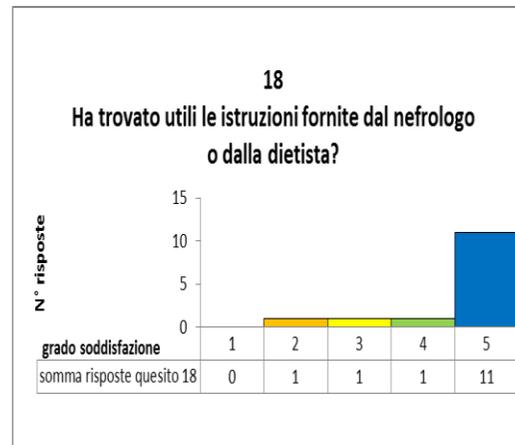
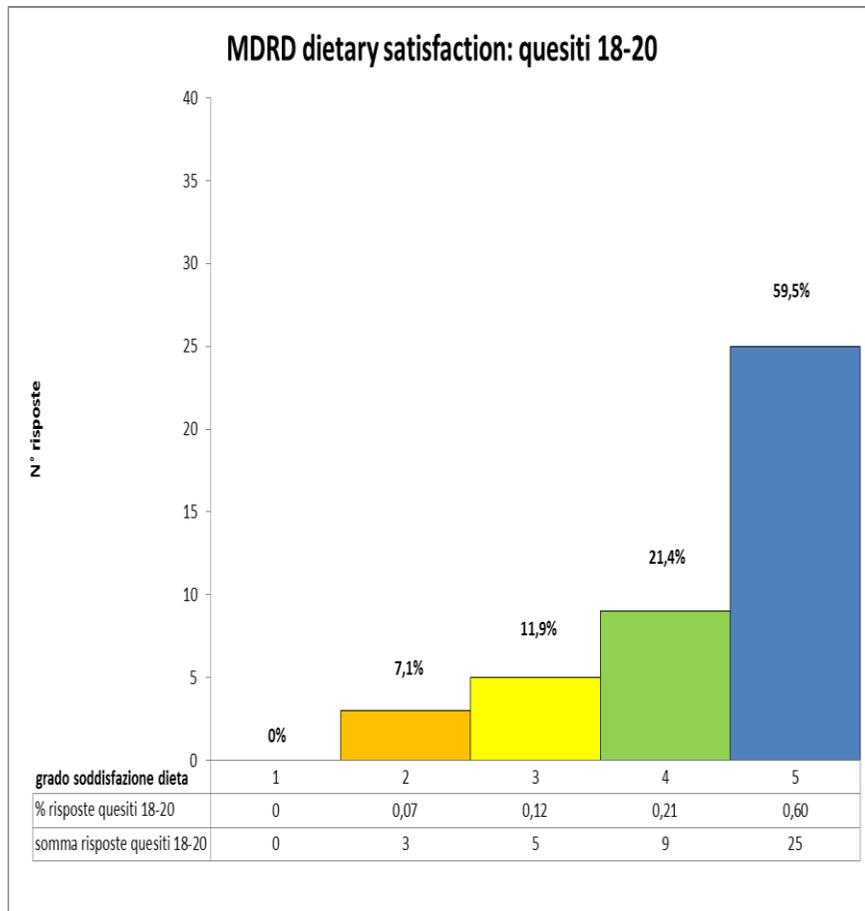


Figura 17. MDRD dietary satisfaction gruppo "altre diete"









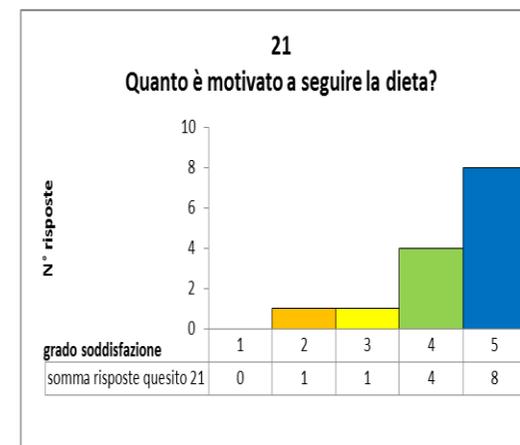
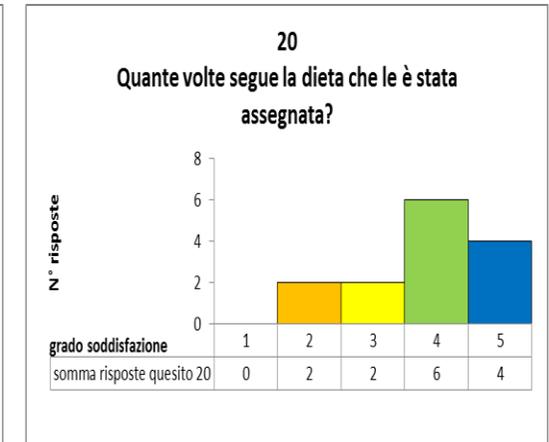
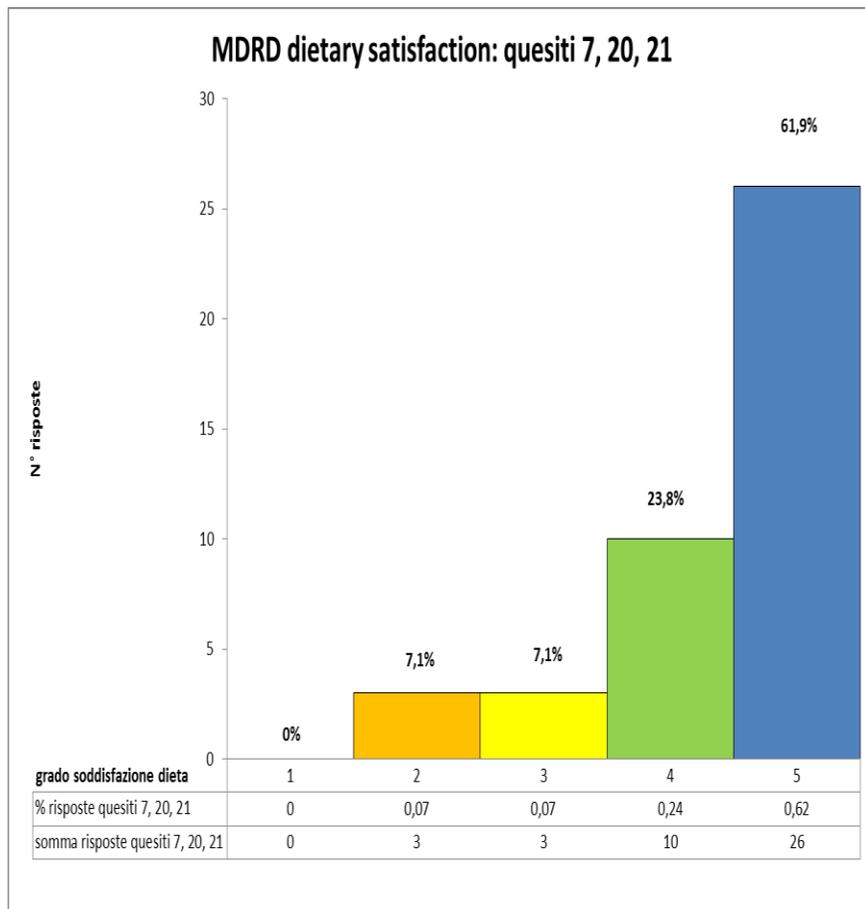
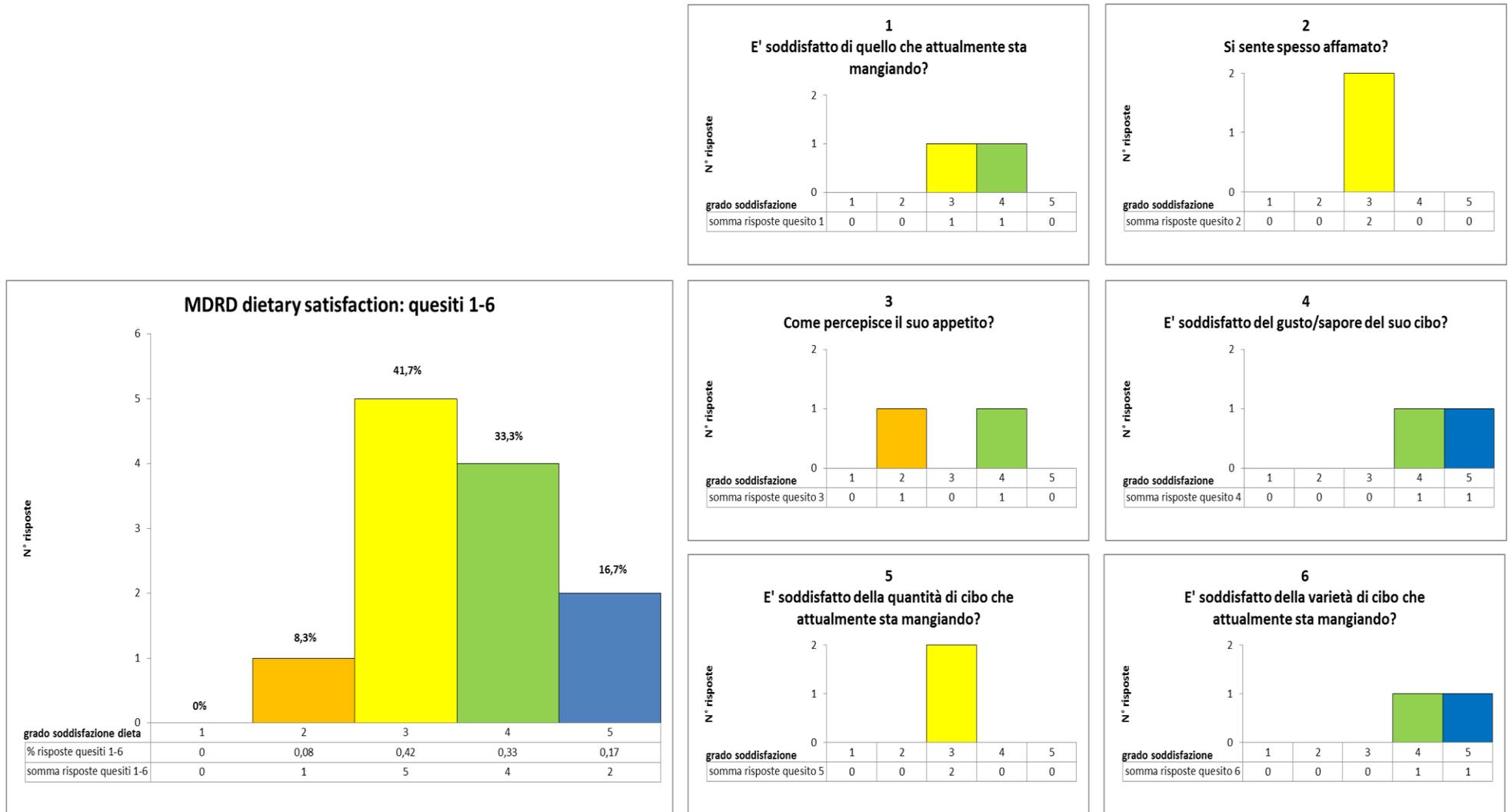
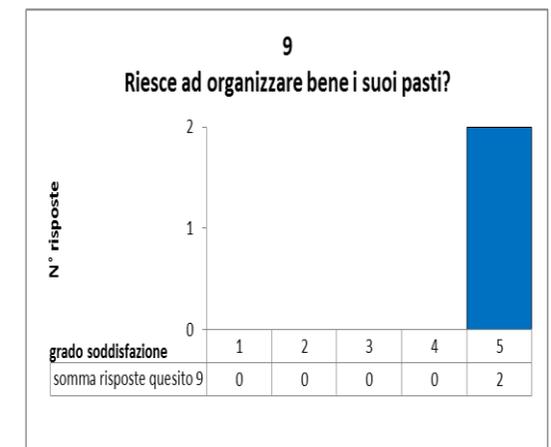
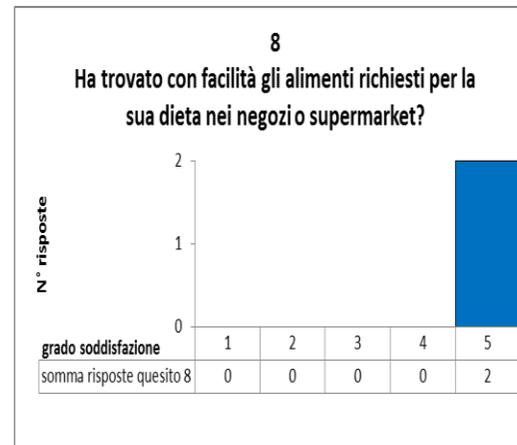
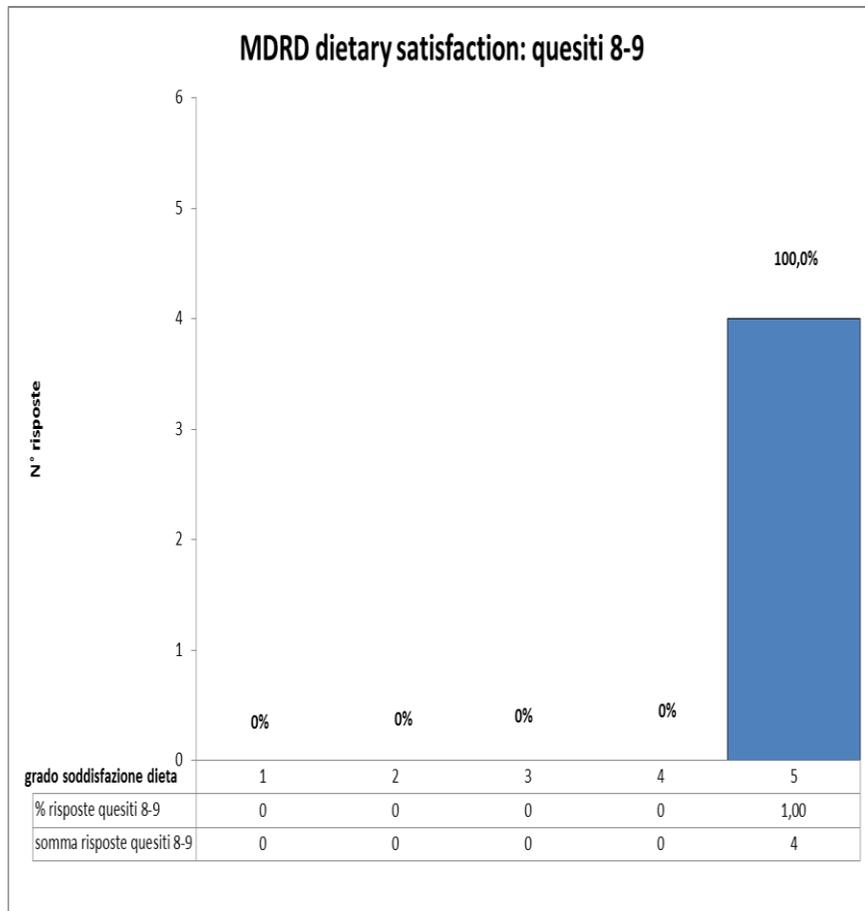
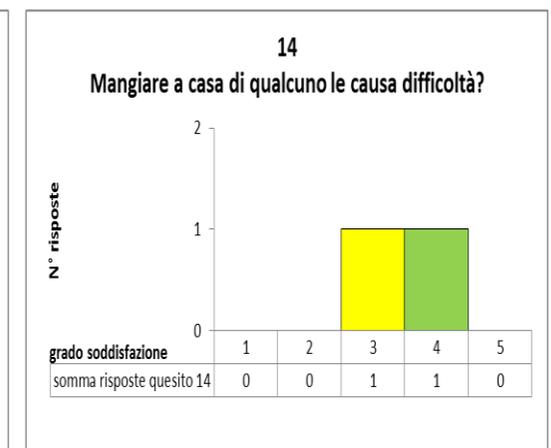
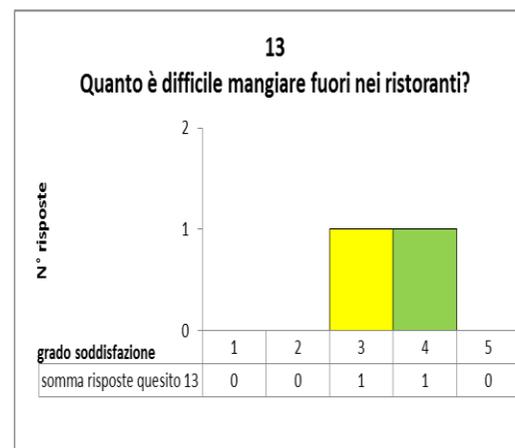
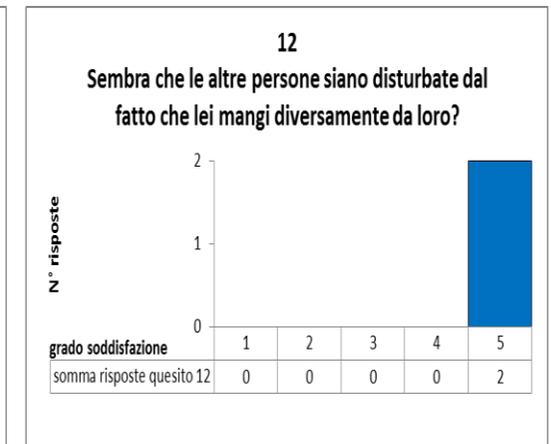
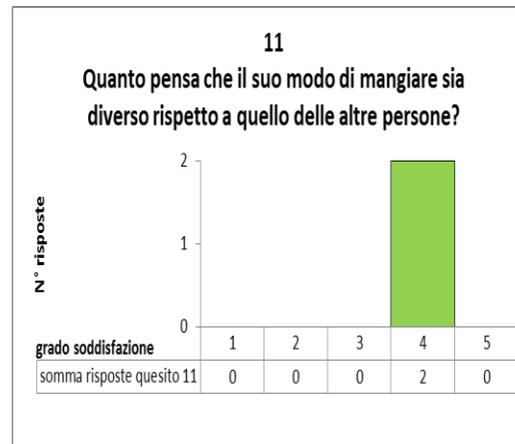
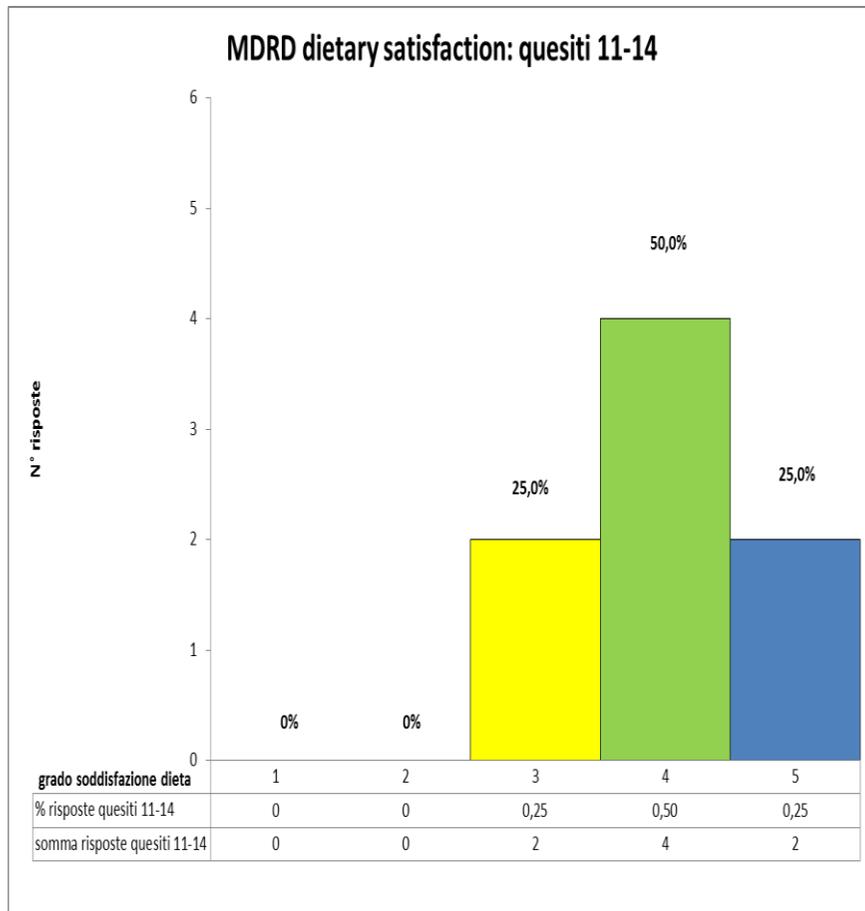
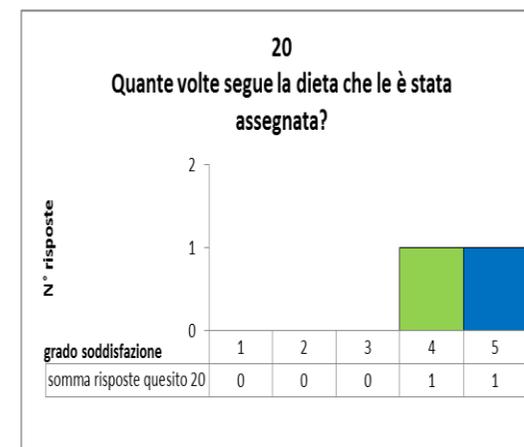
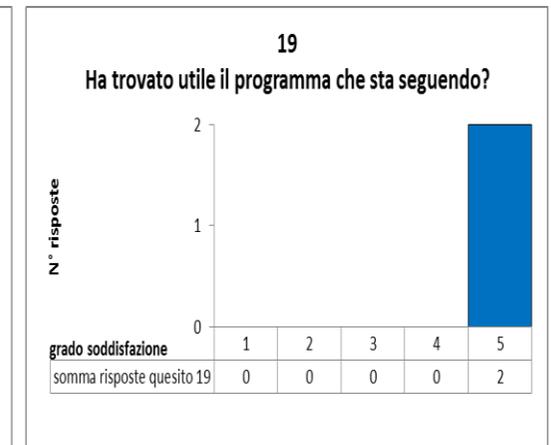
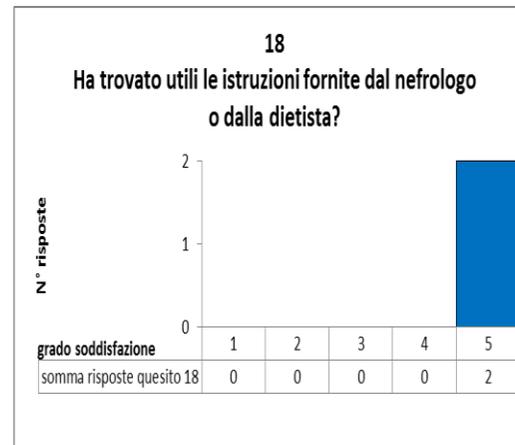
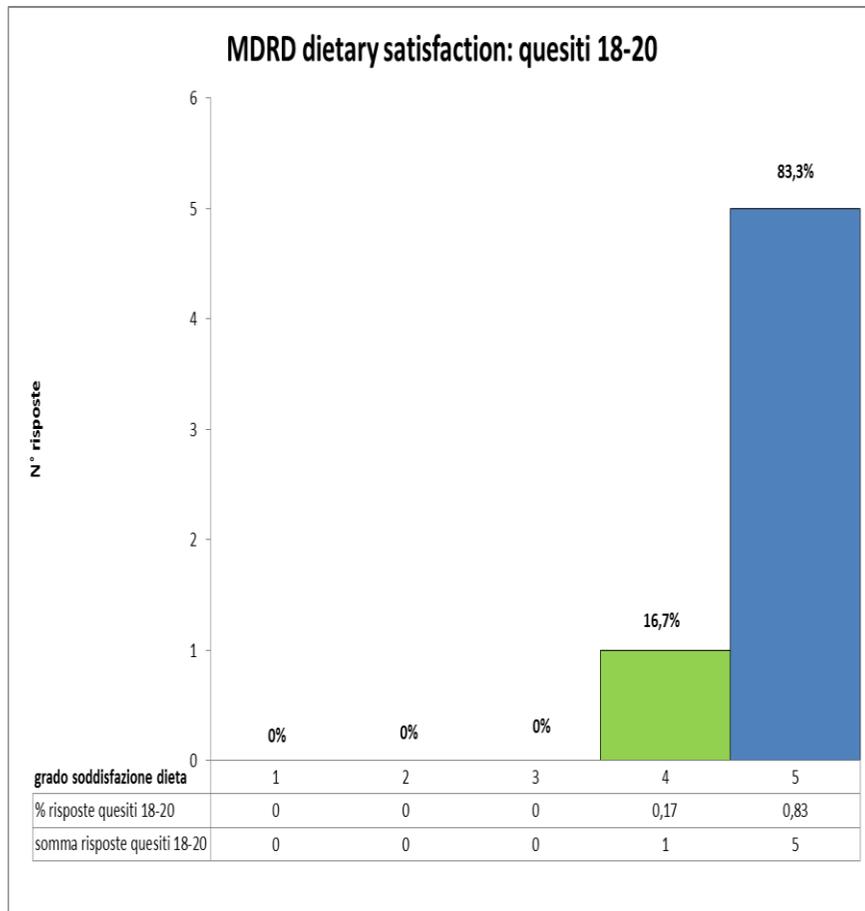


Figura 18. MDRD dietary satisfaction dei due pazienti drop-out volontari gruppo "altre diete"









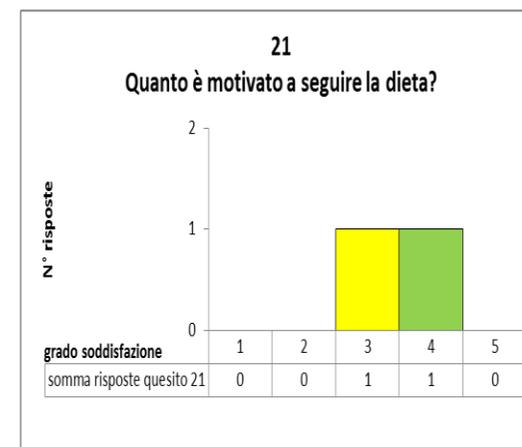
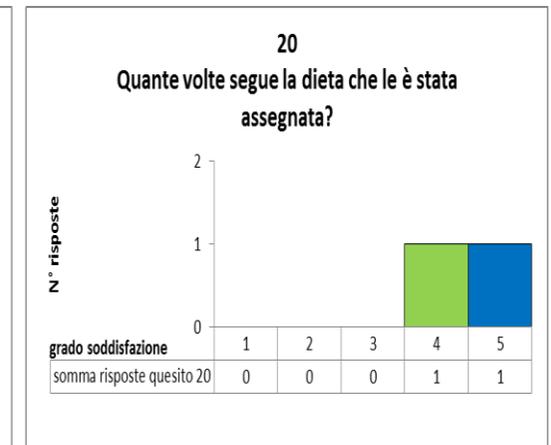
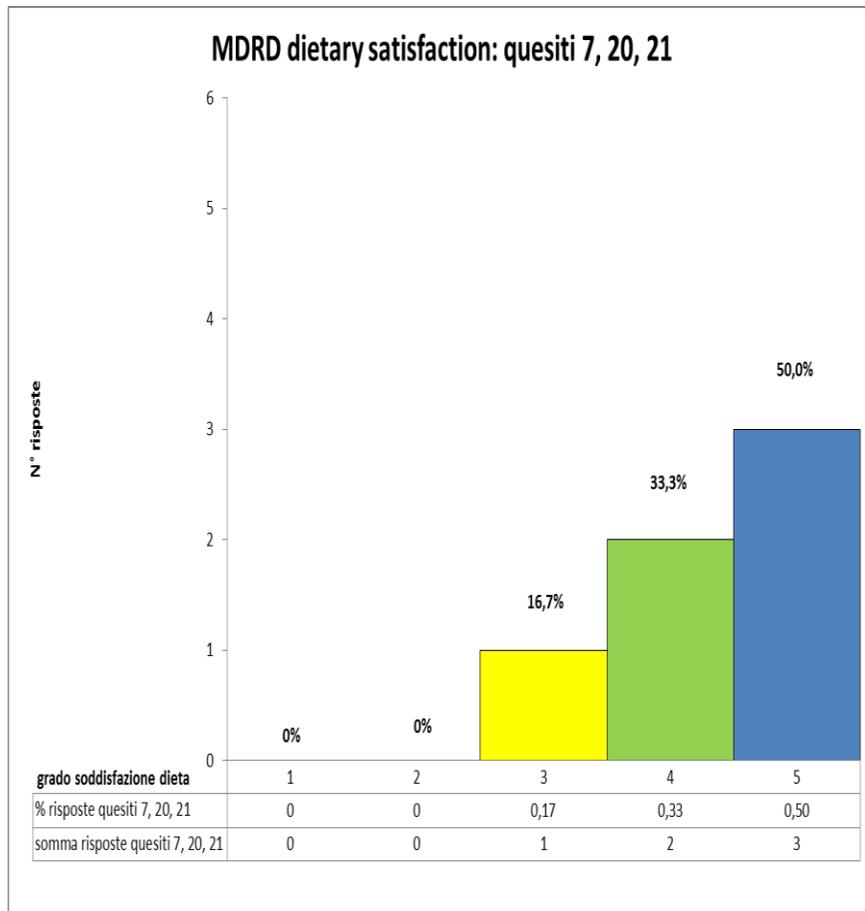
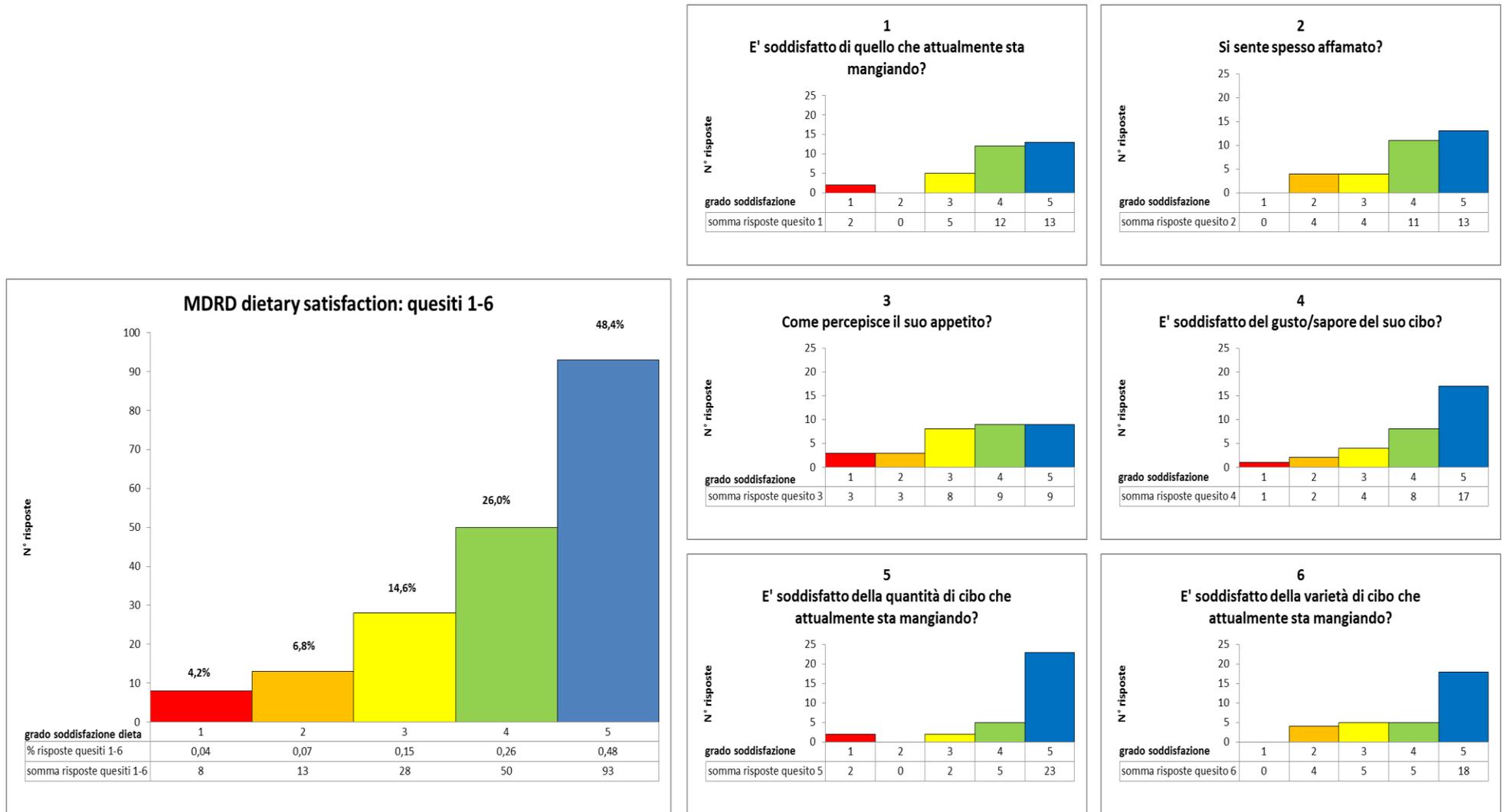
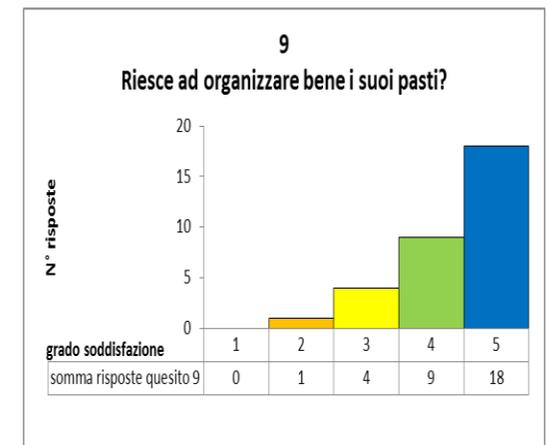
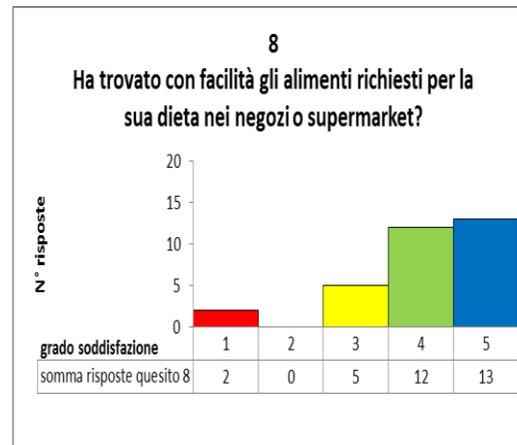
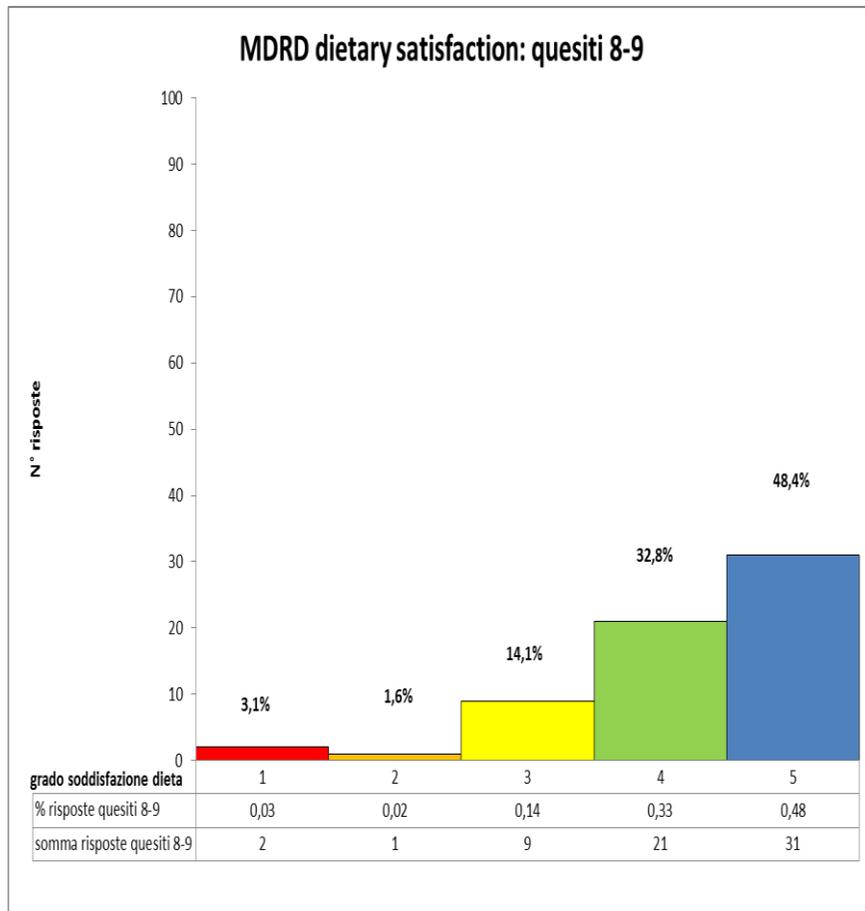
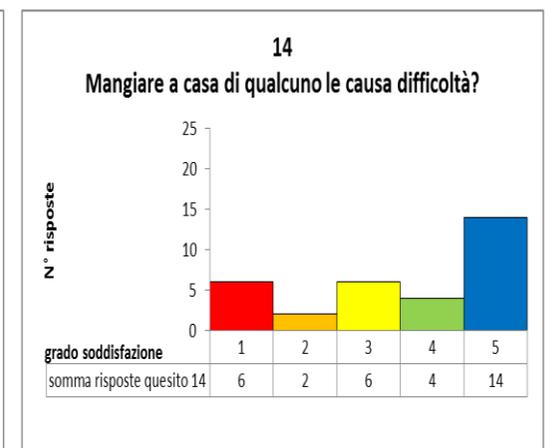
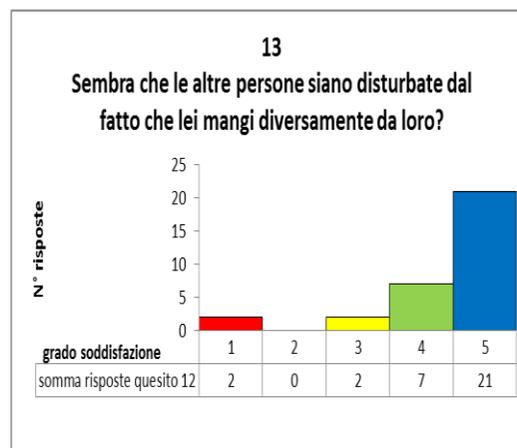
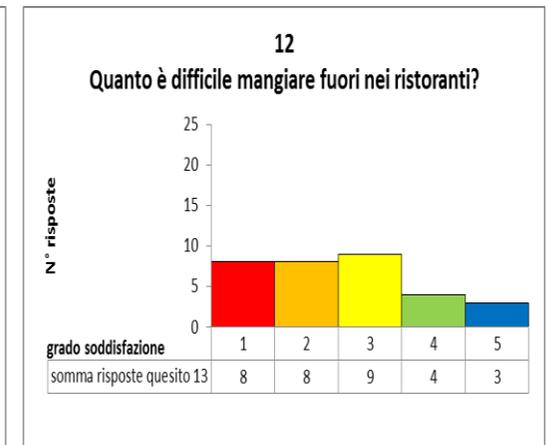
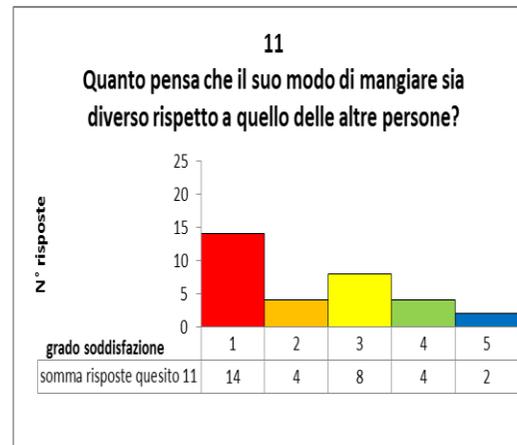
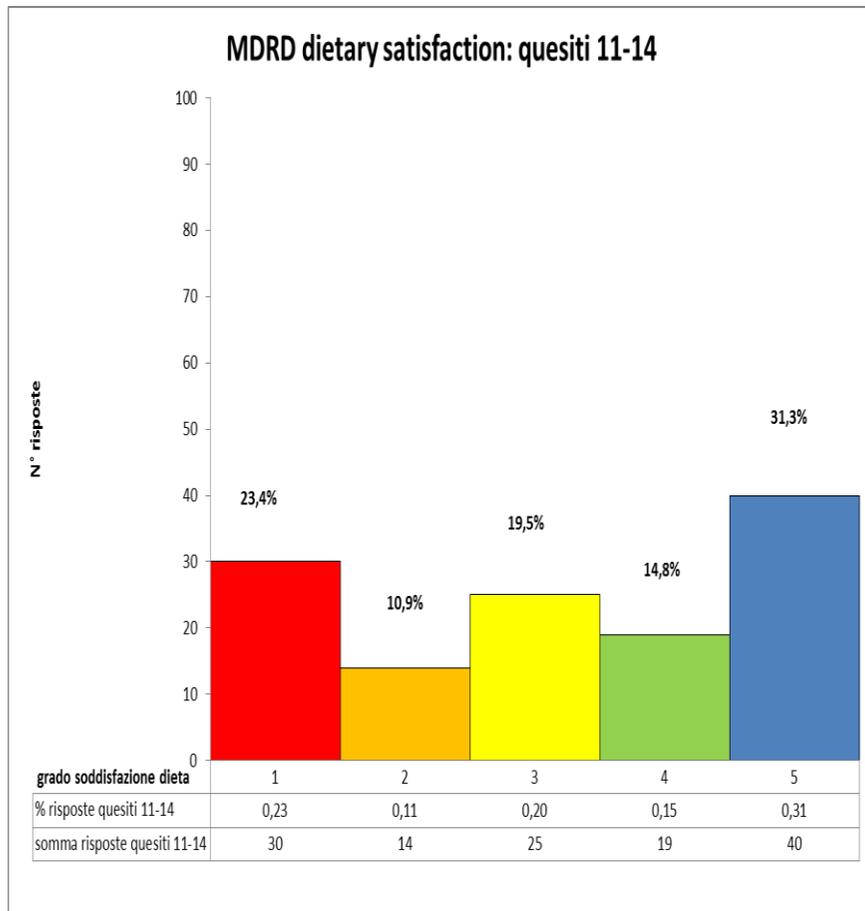
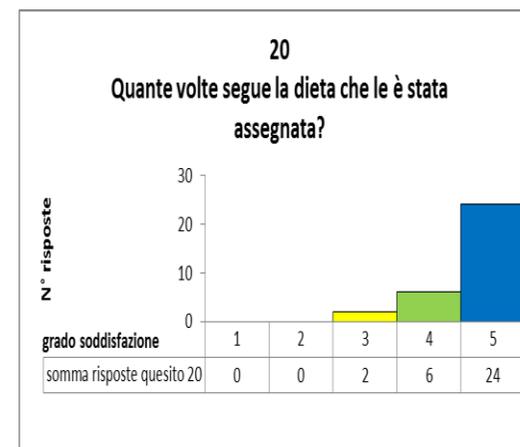
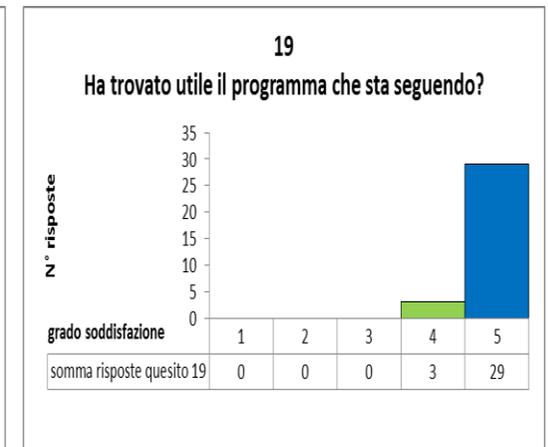
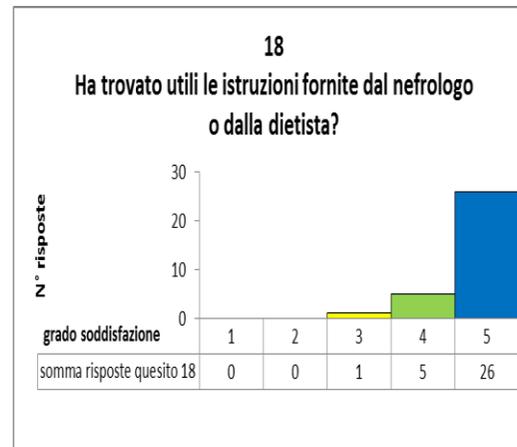
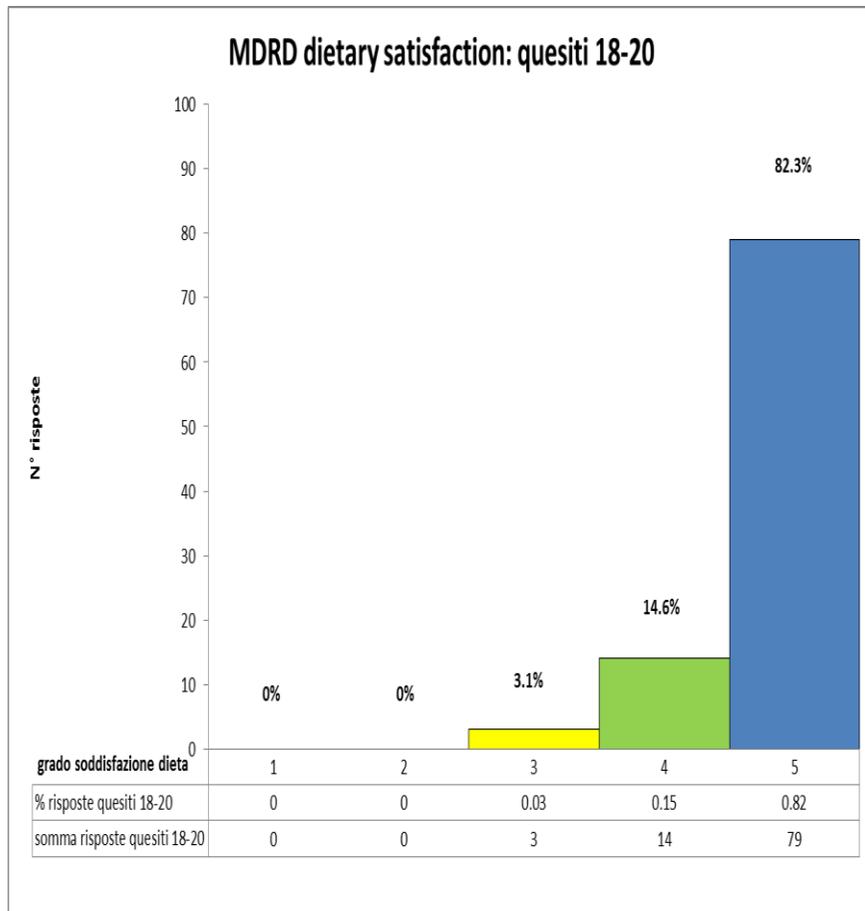


Figura 19. MDRD dietary satisfaction gruppo controlli









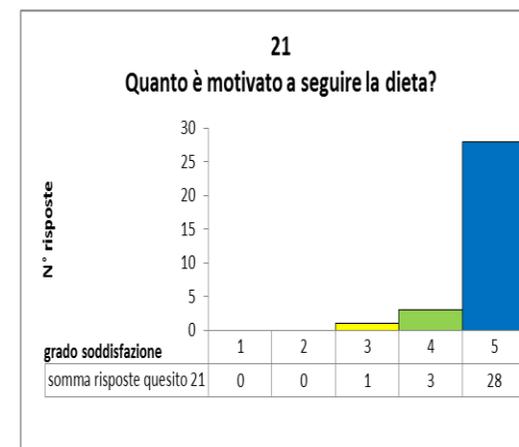
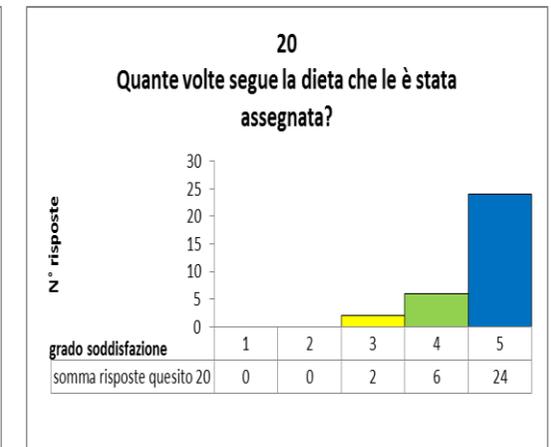
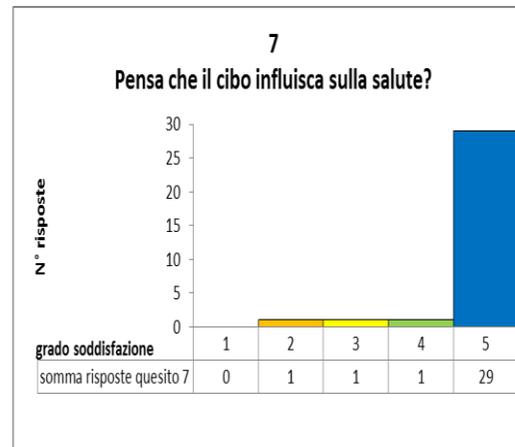
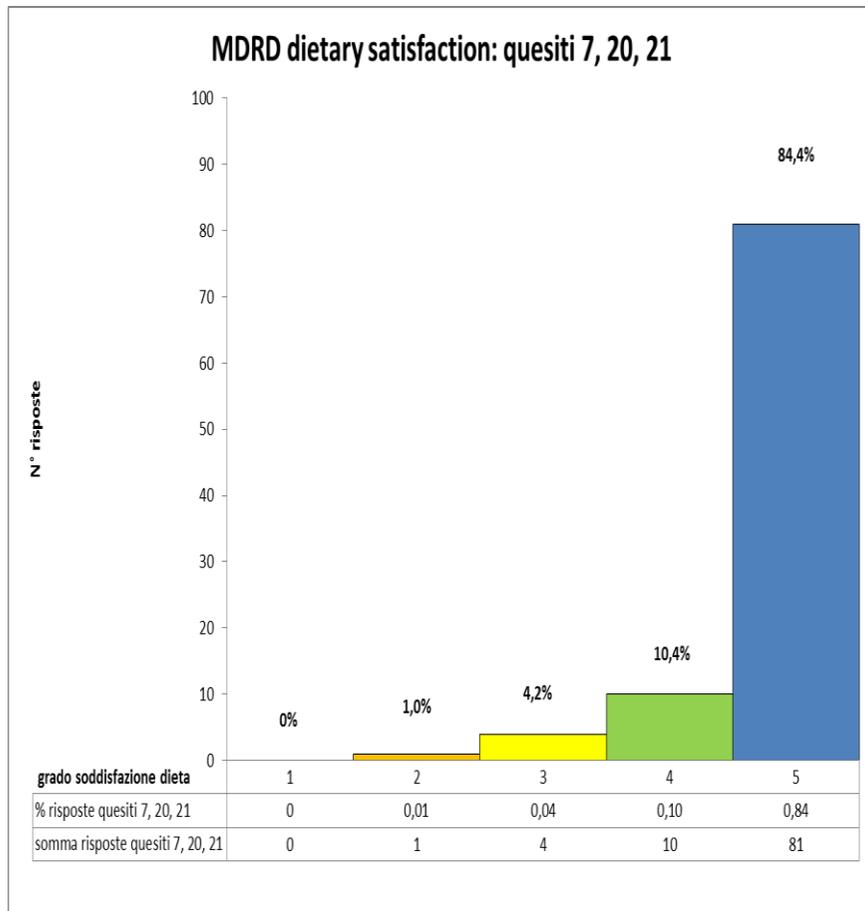
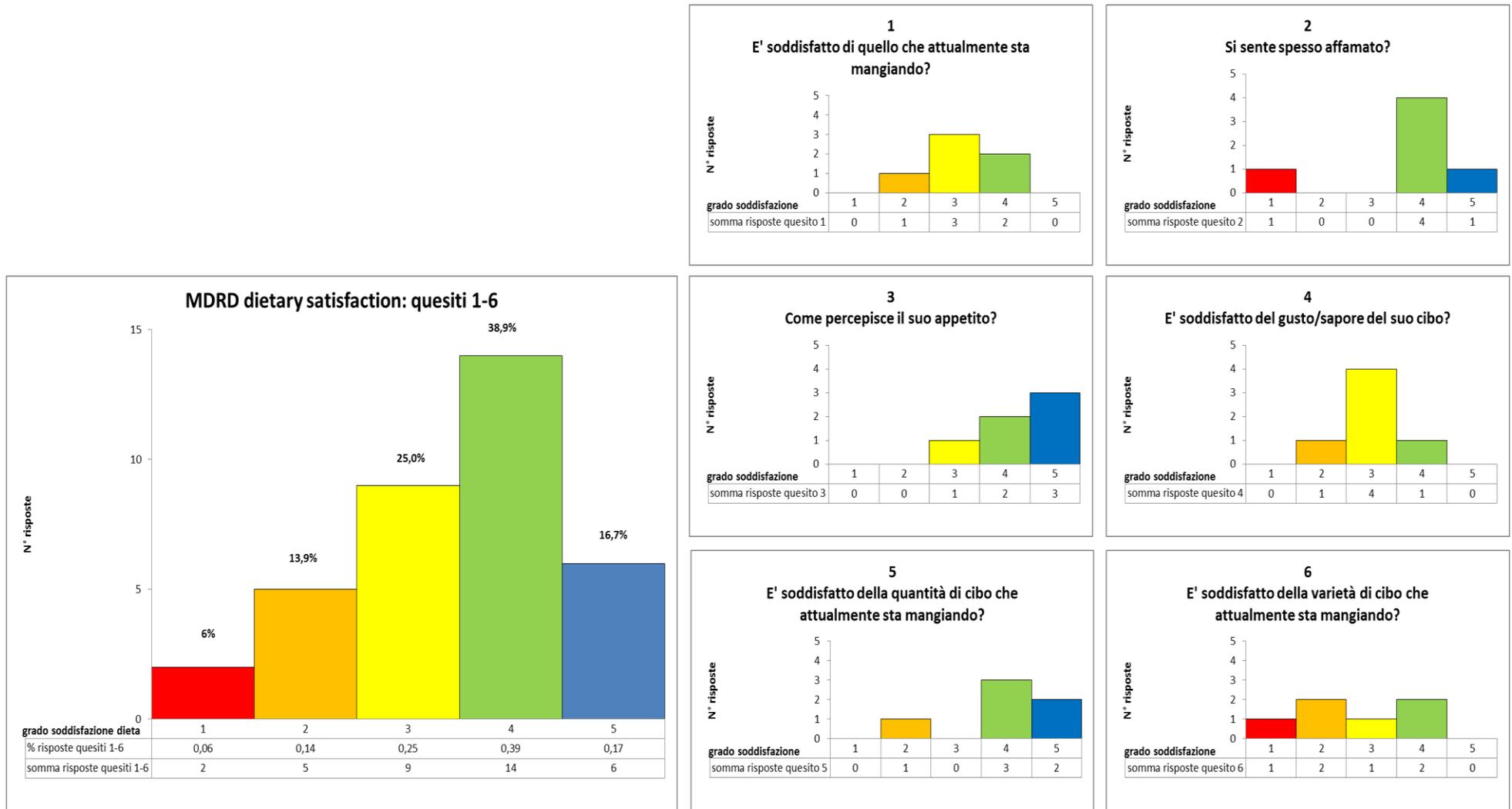
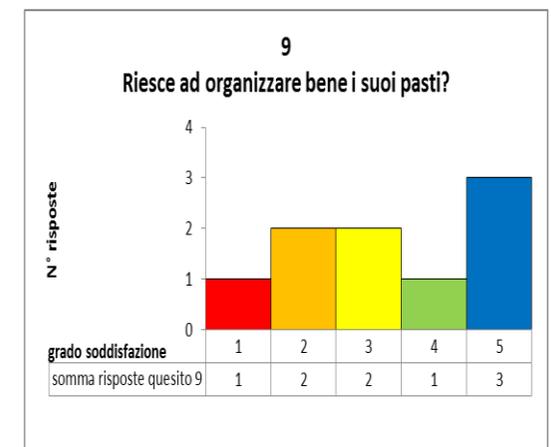
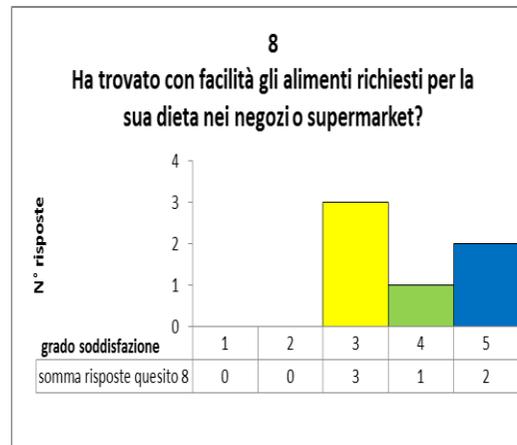
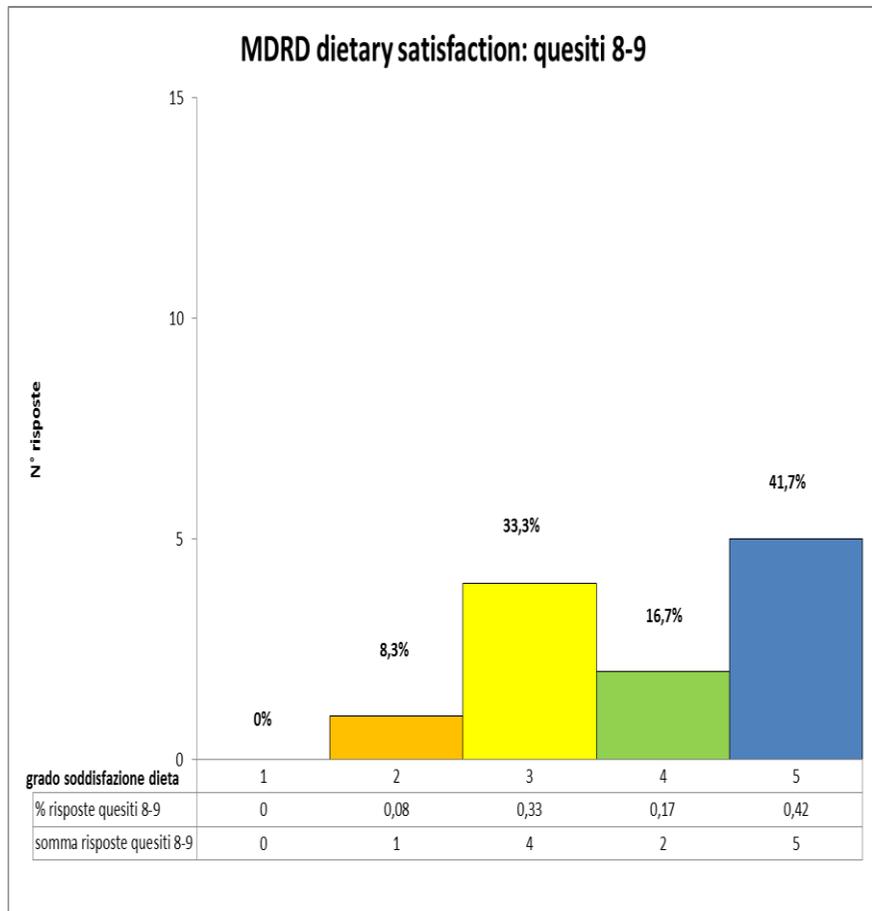
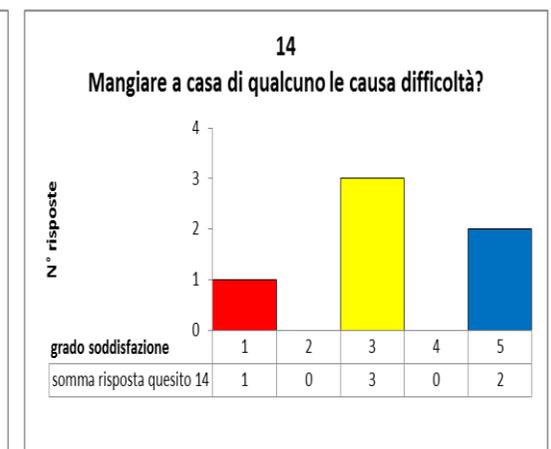
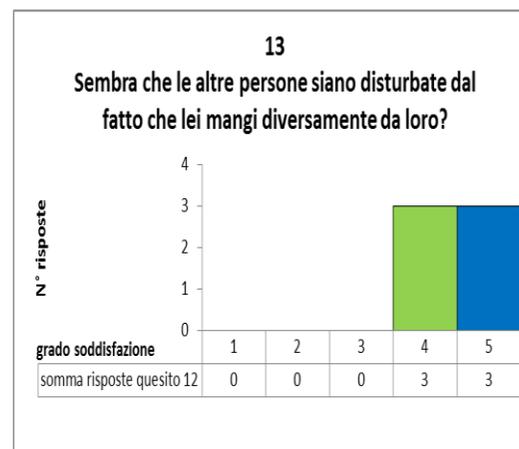
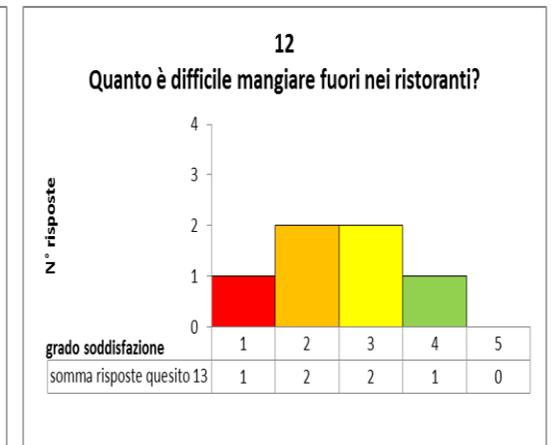
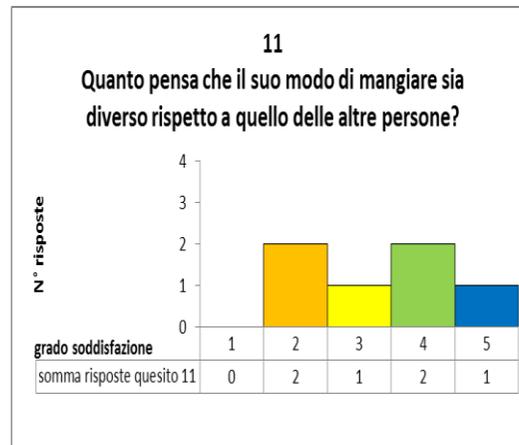
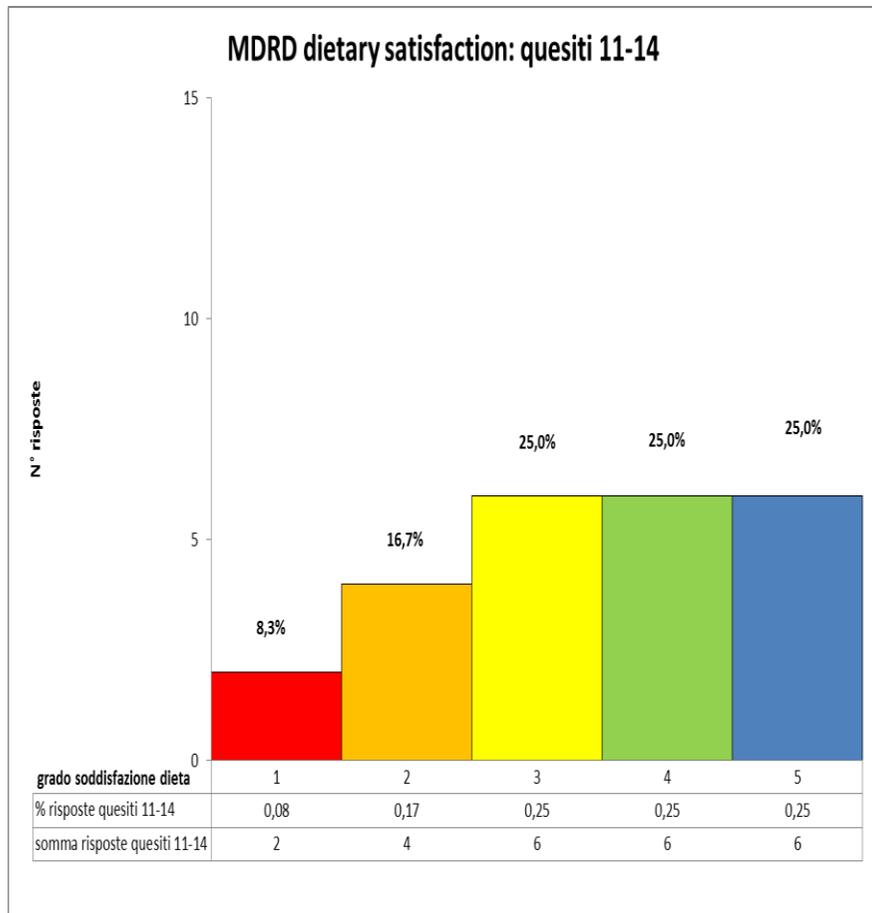
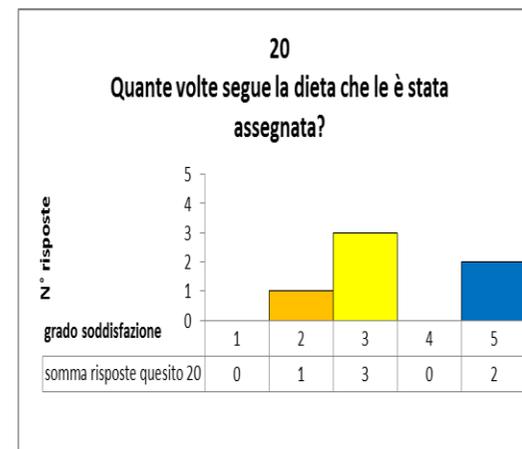
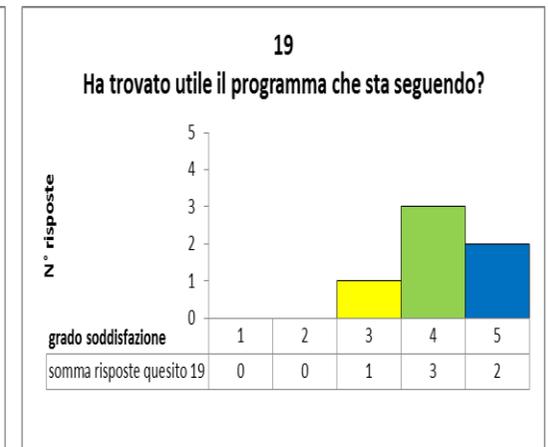
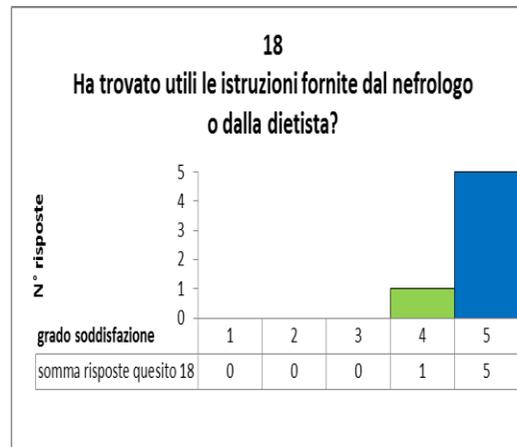
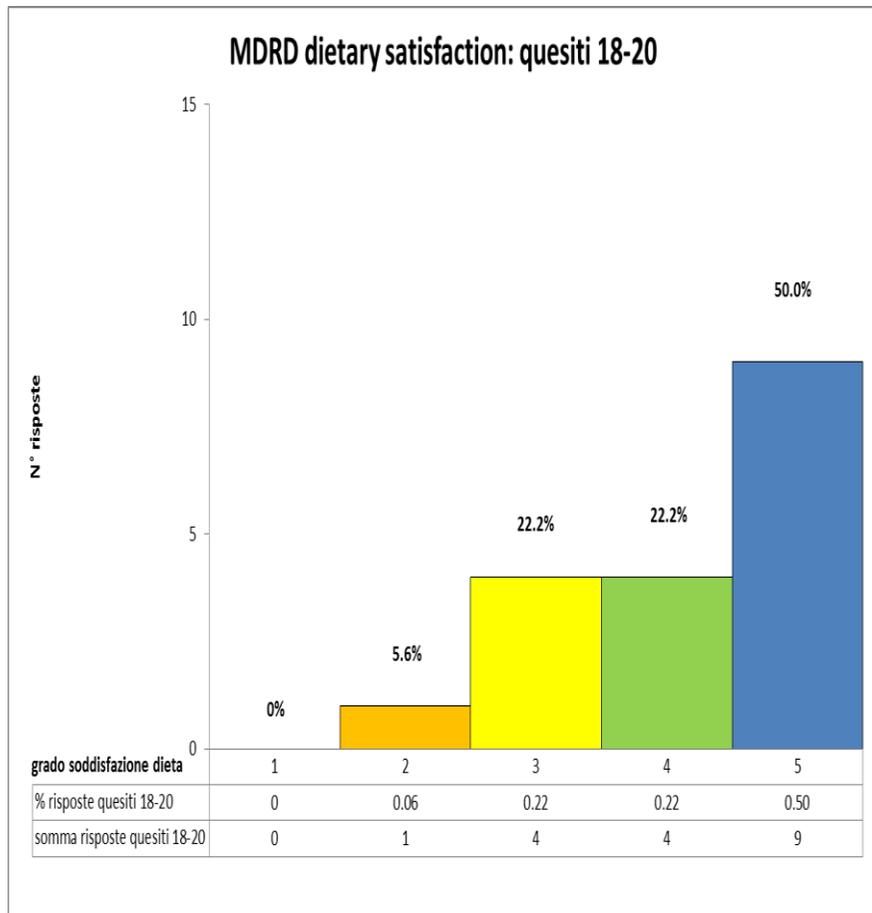


Figura 20. MDRD dietary satisfaction dei sei pazienti drop-out volontari gruppo controlli









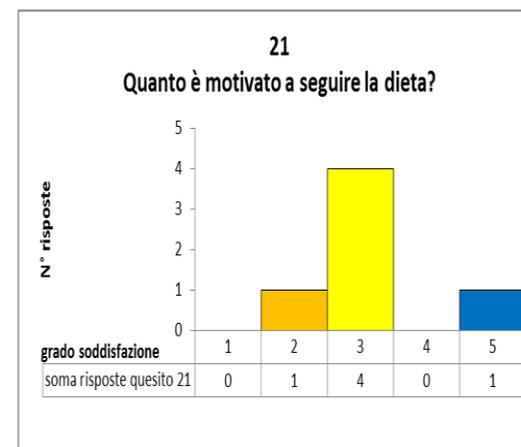
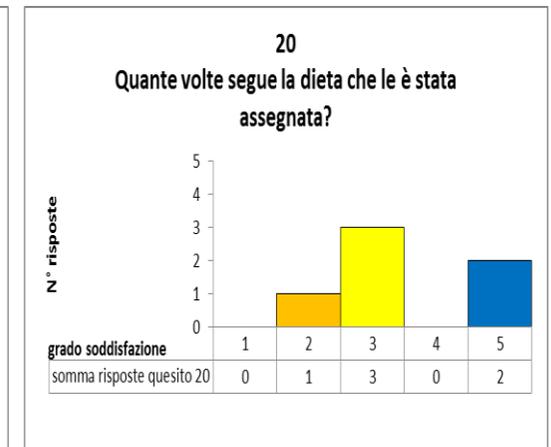
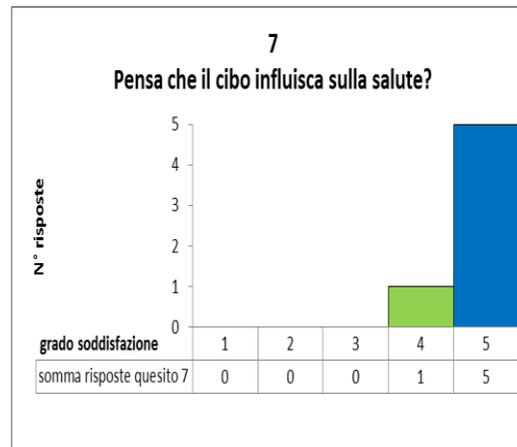
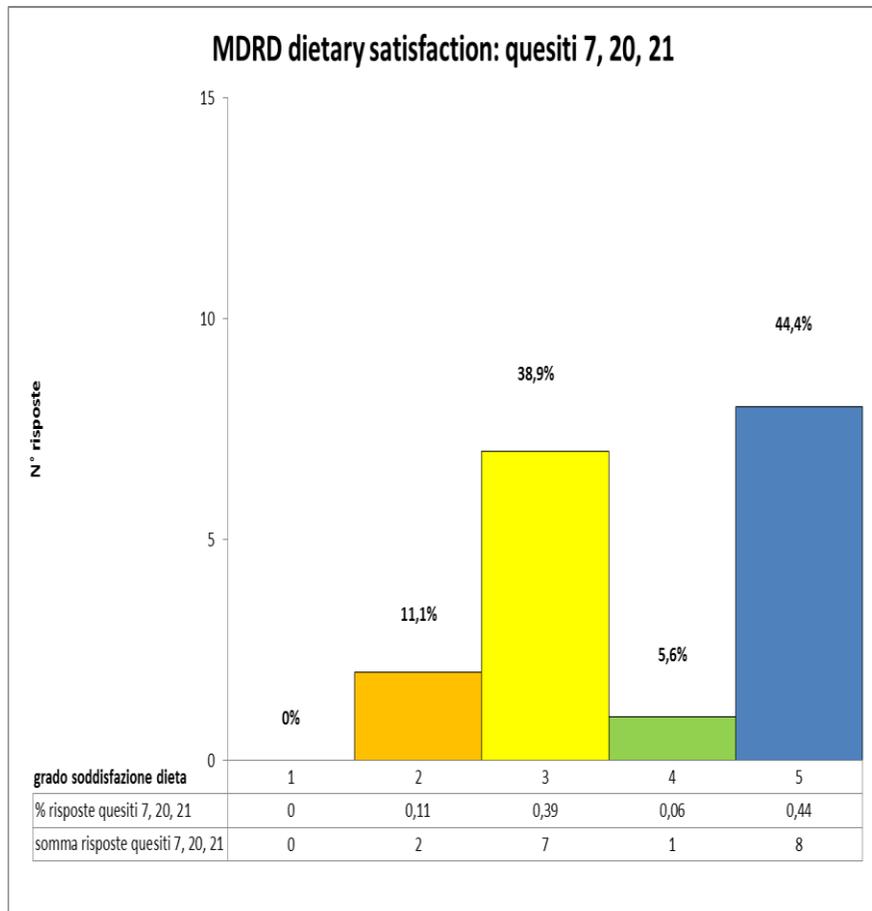
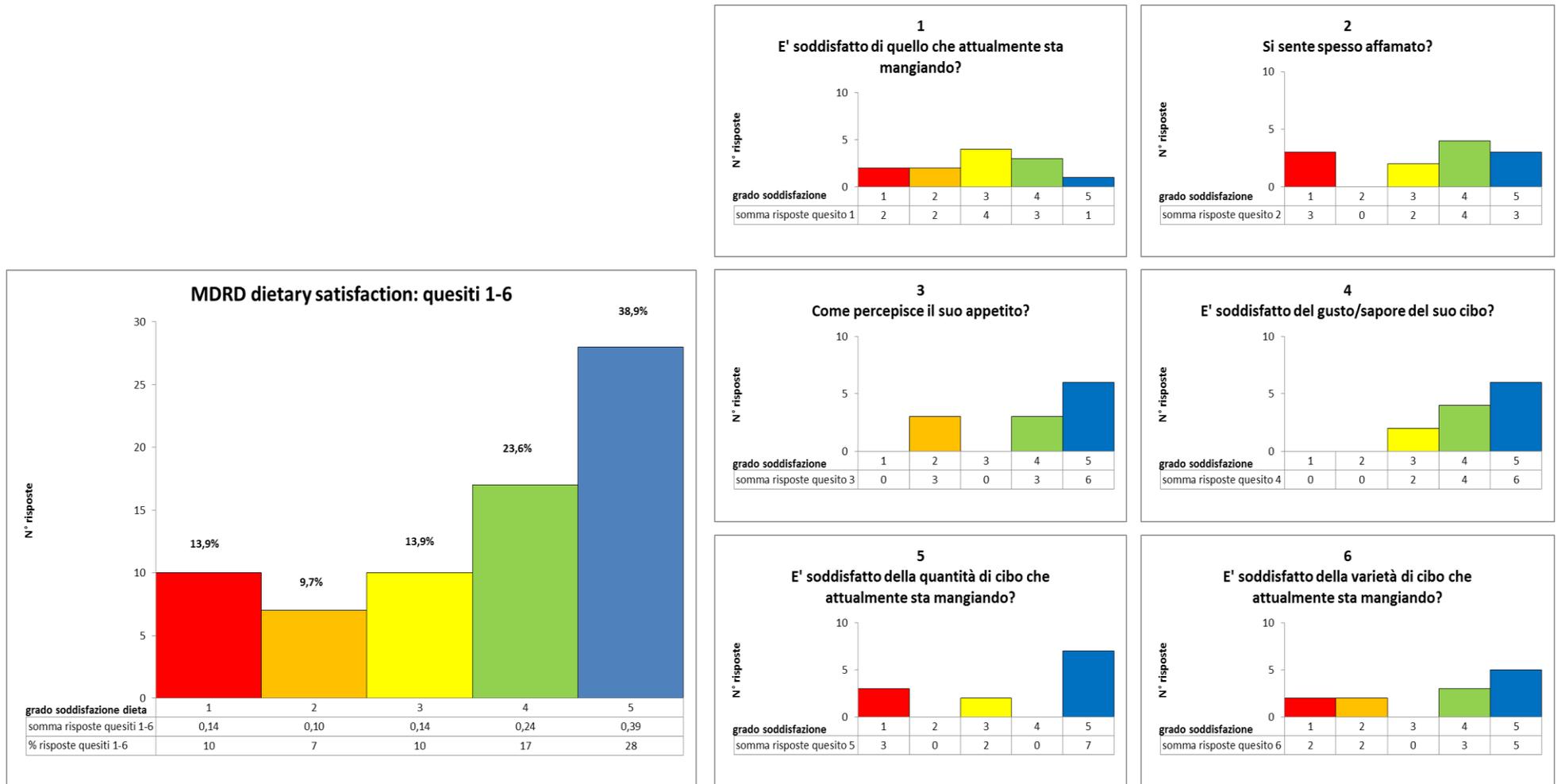
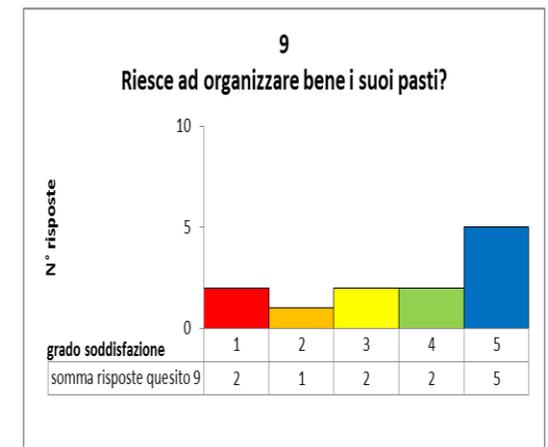
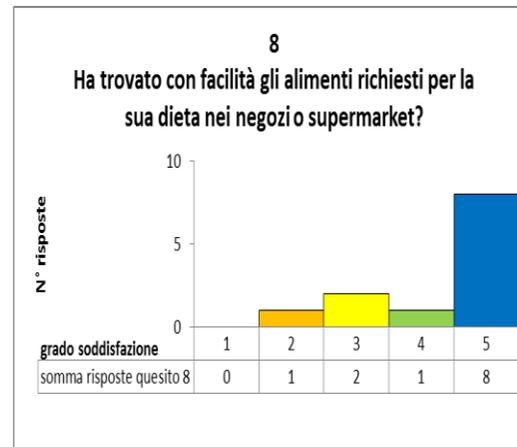
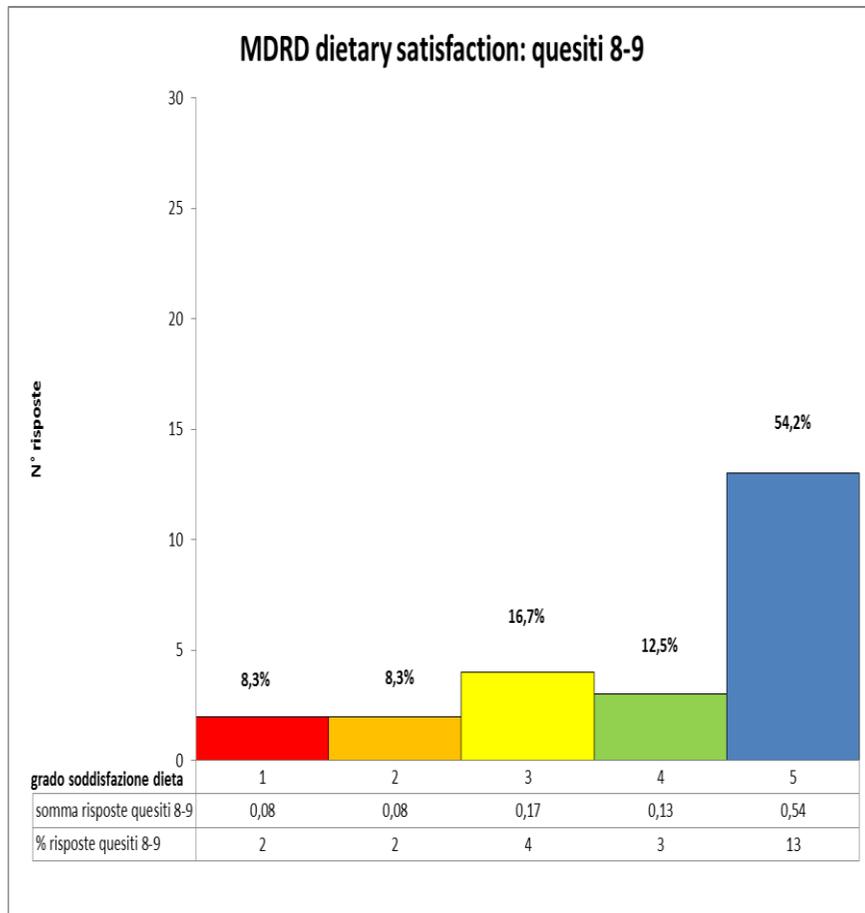
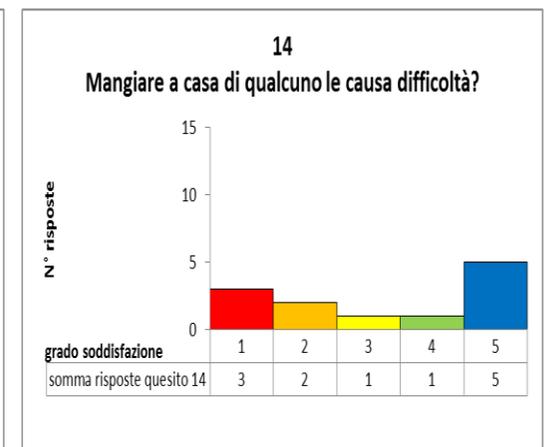
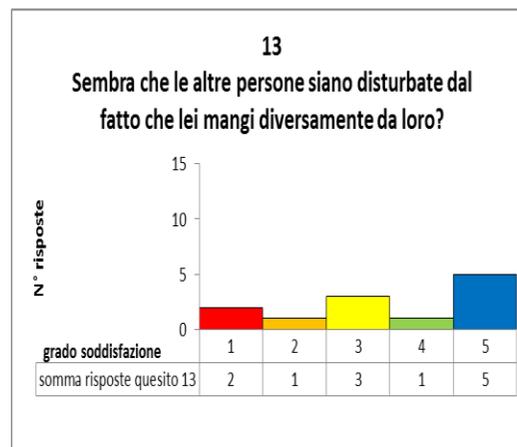
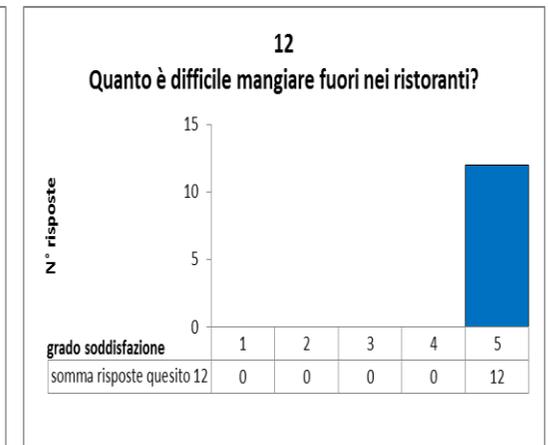
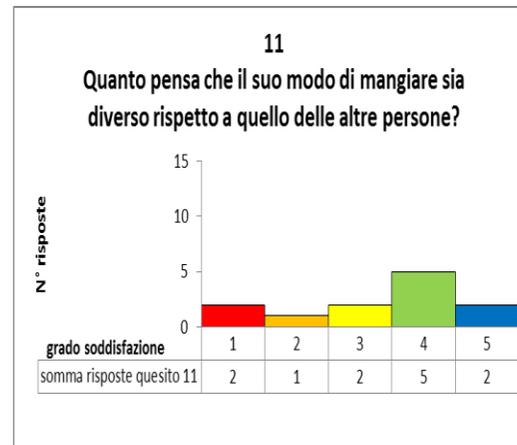
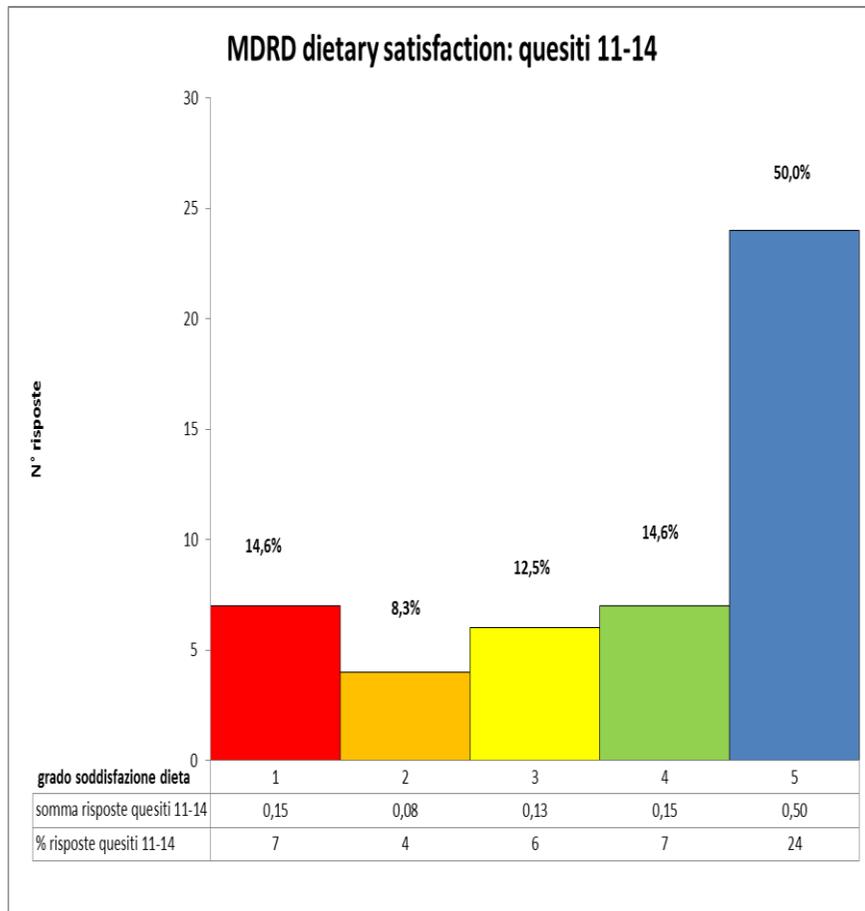
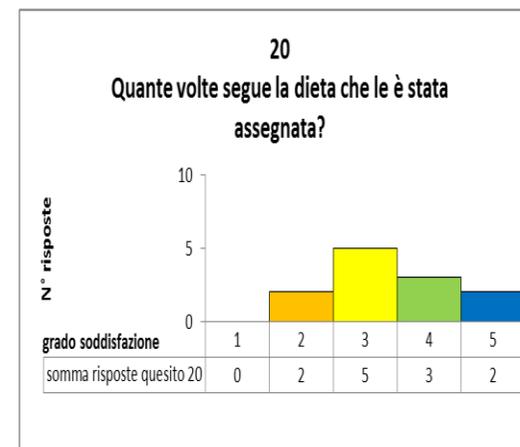
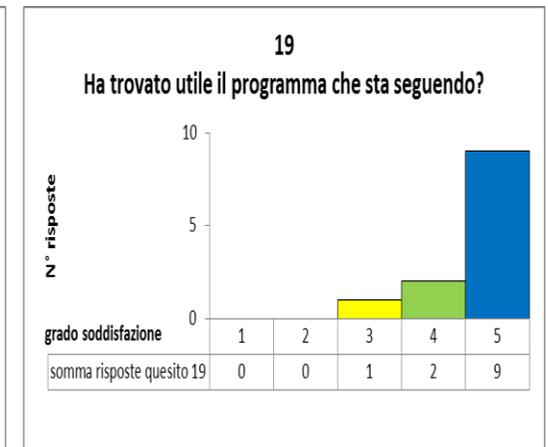
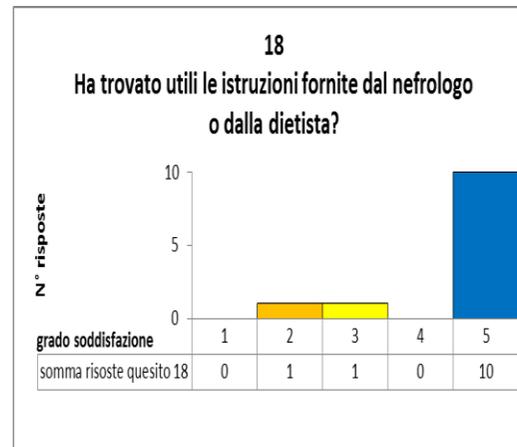
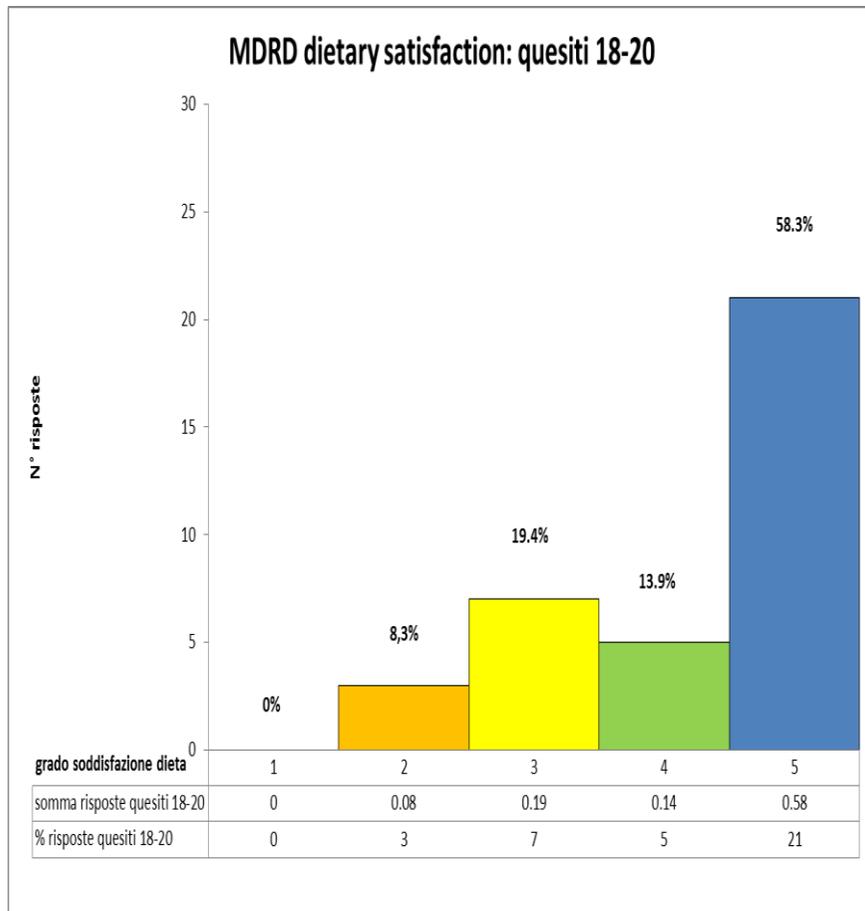


Figura 21. MDRD dietary satisfaction pazienti gruppo "Bioimis" ed "altre diete" con % sovrappeso perso <30%









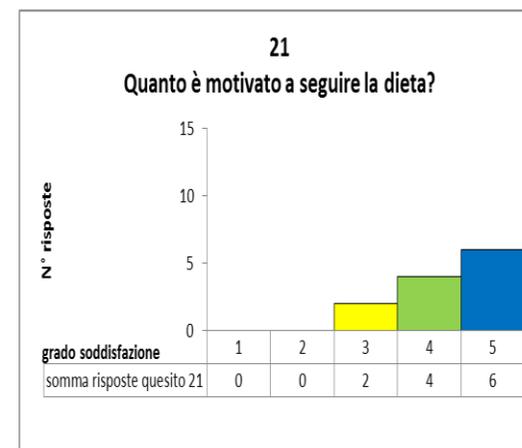
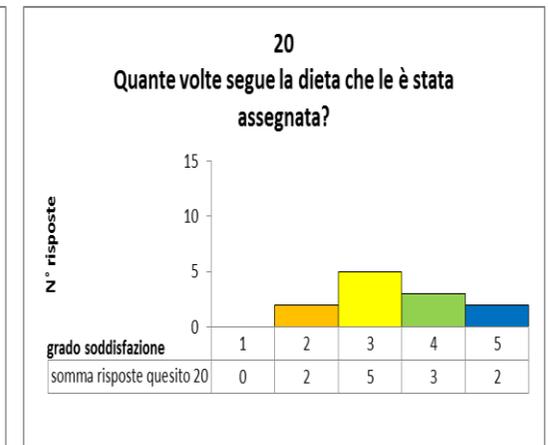
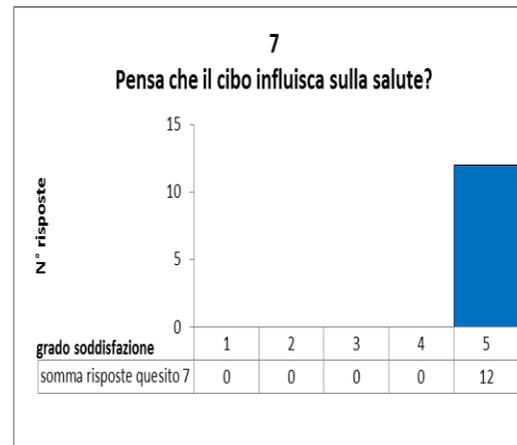
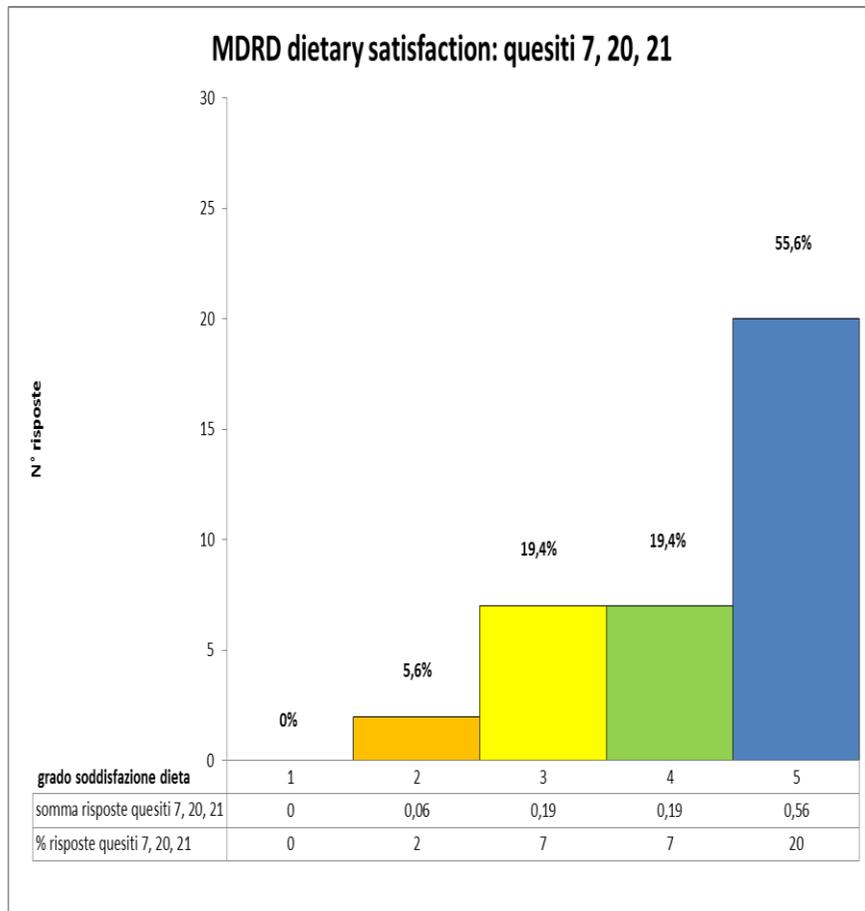
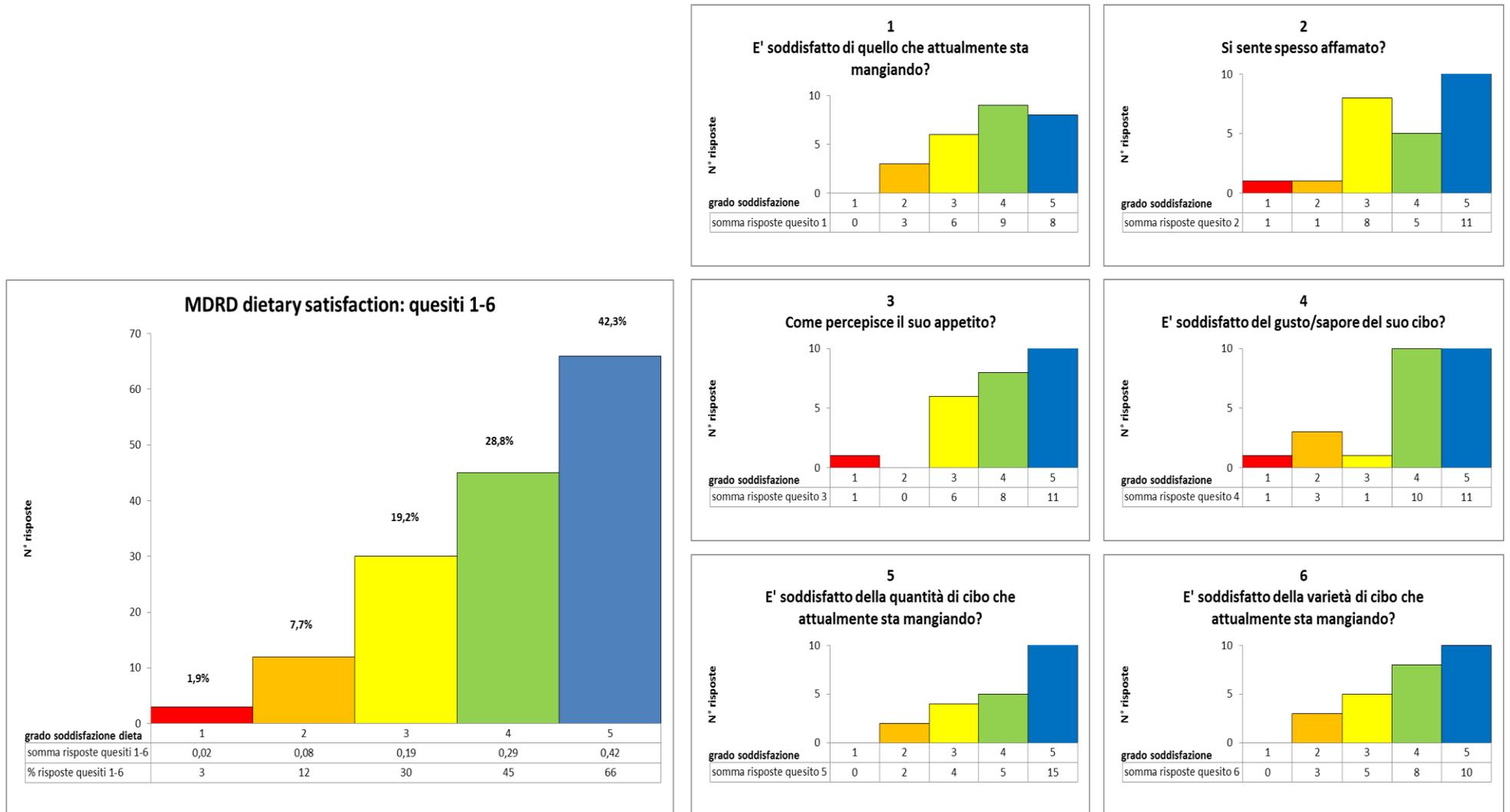
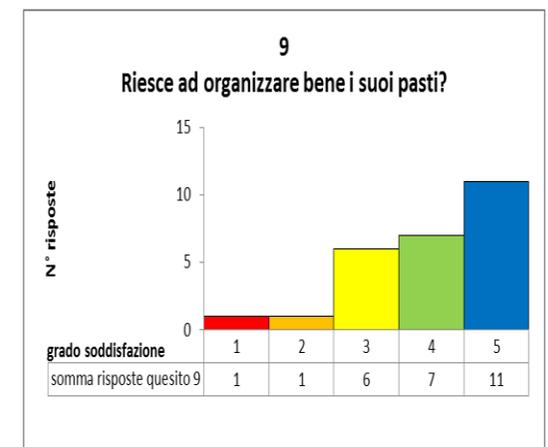
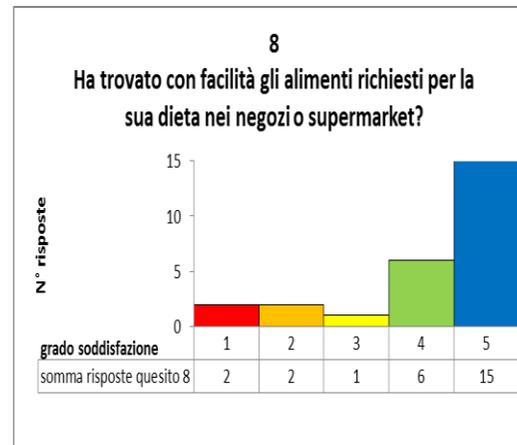
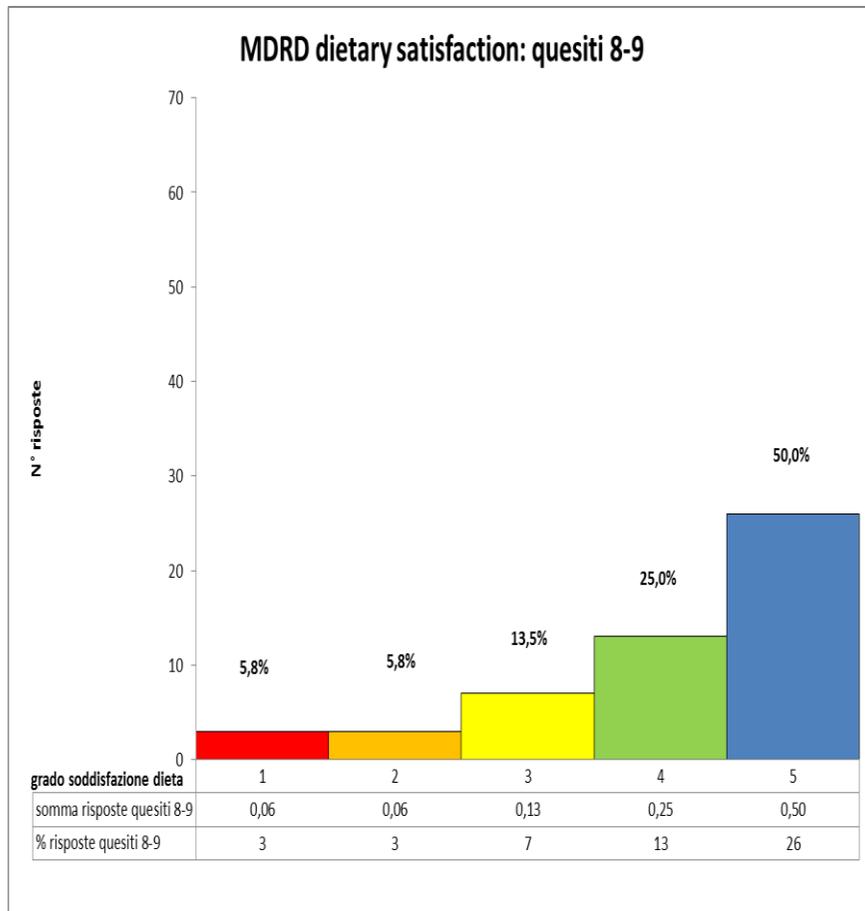
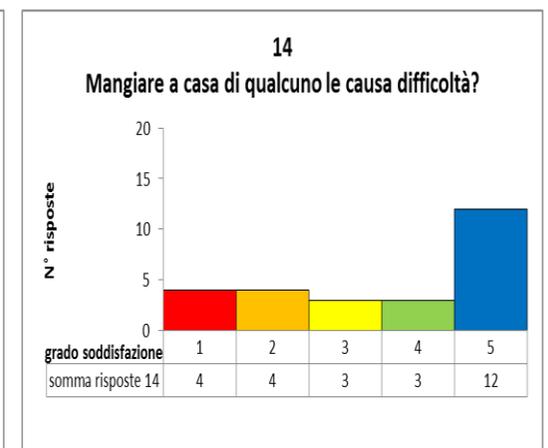
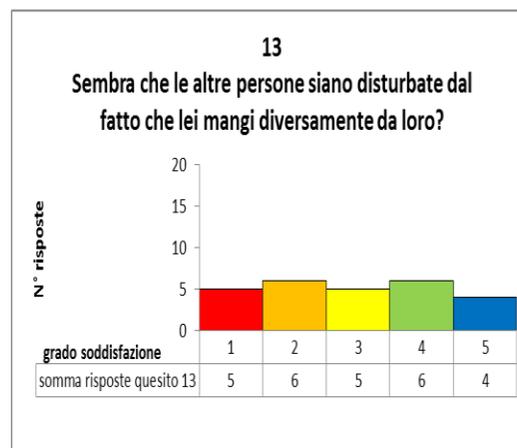
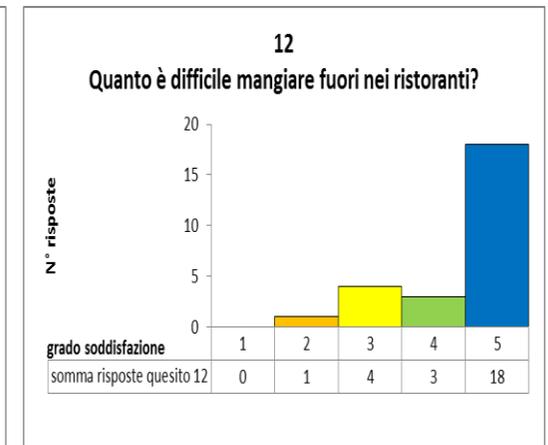
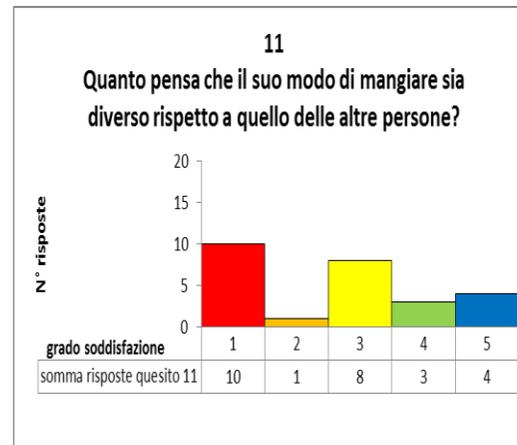
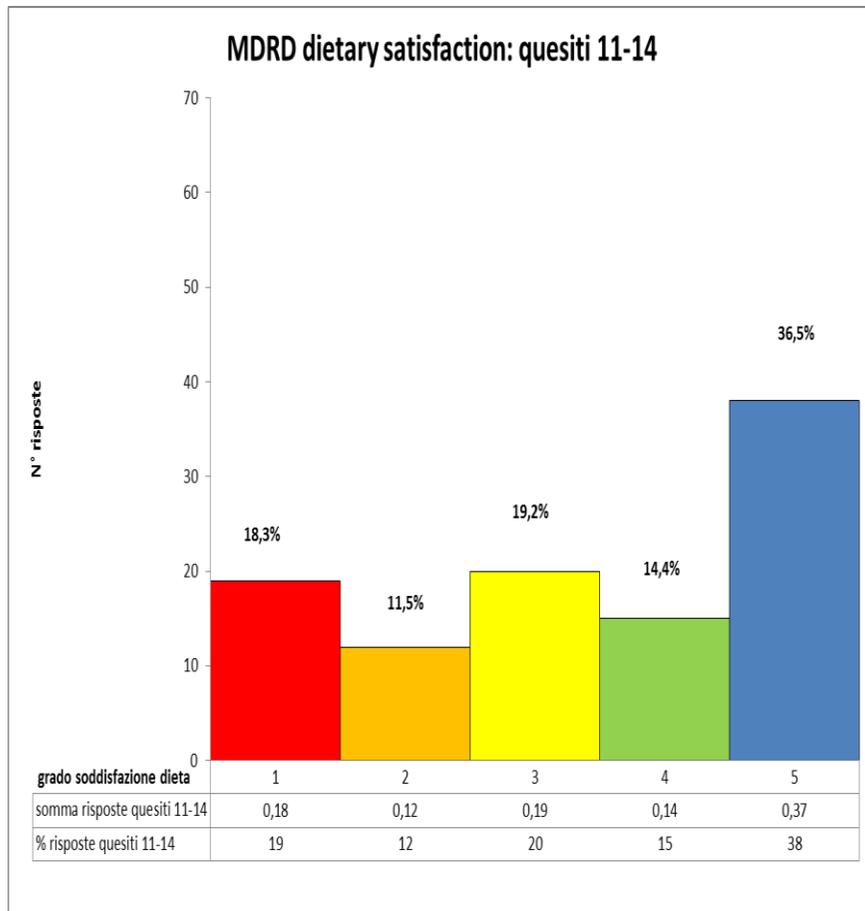
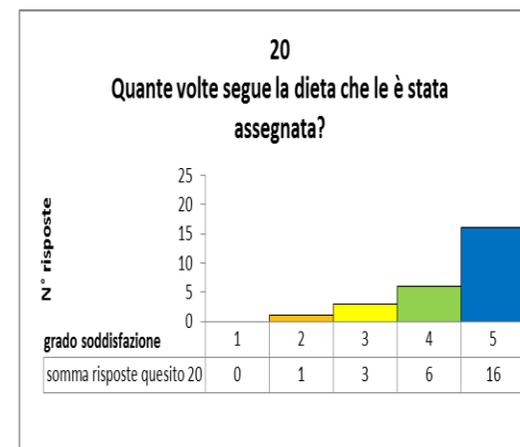
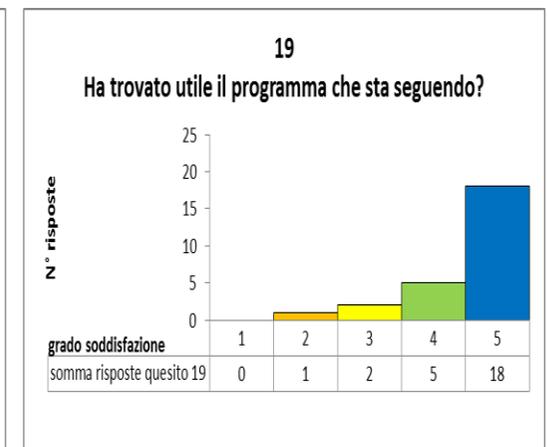
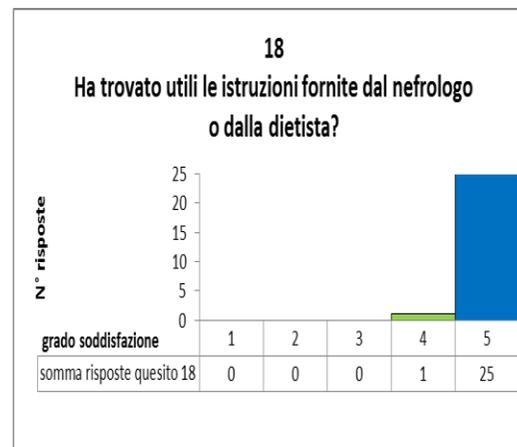
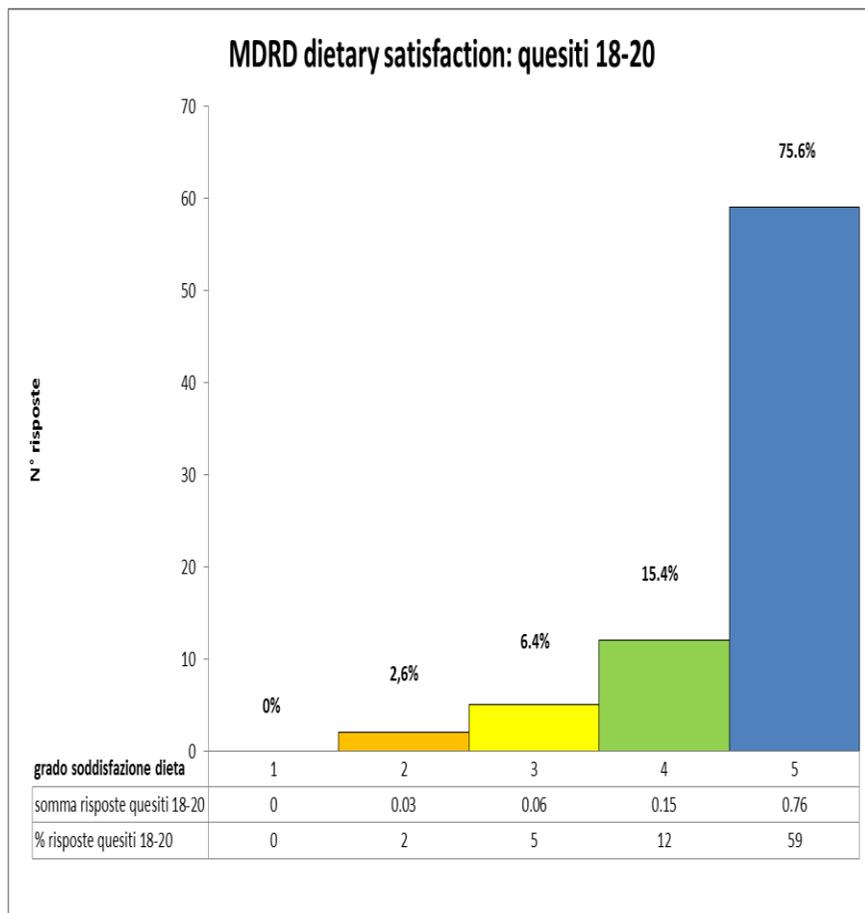


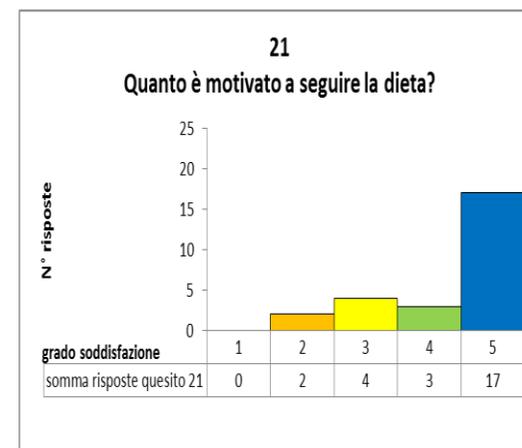
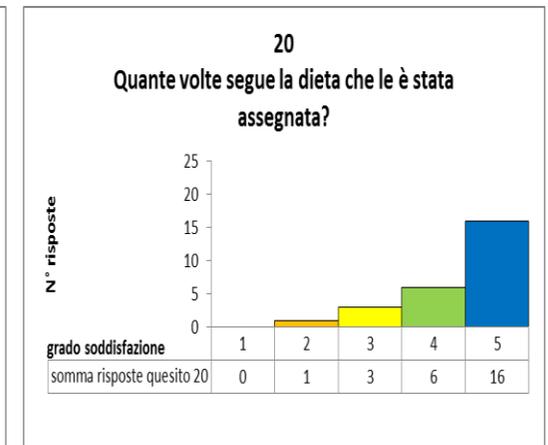
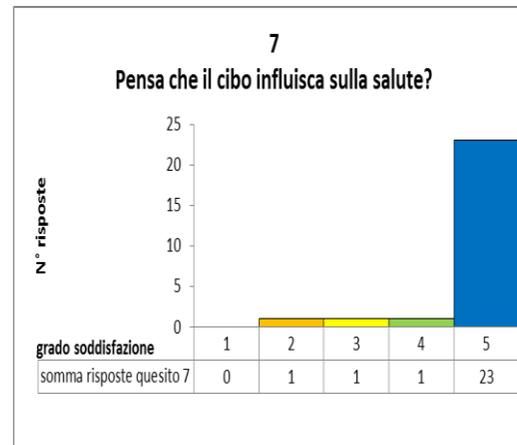
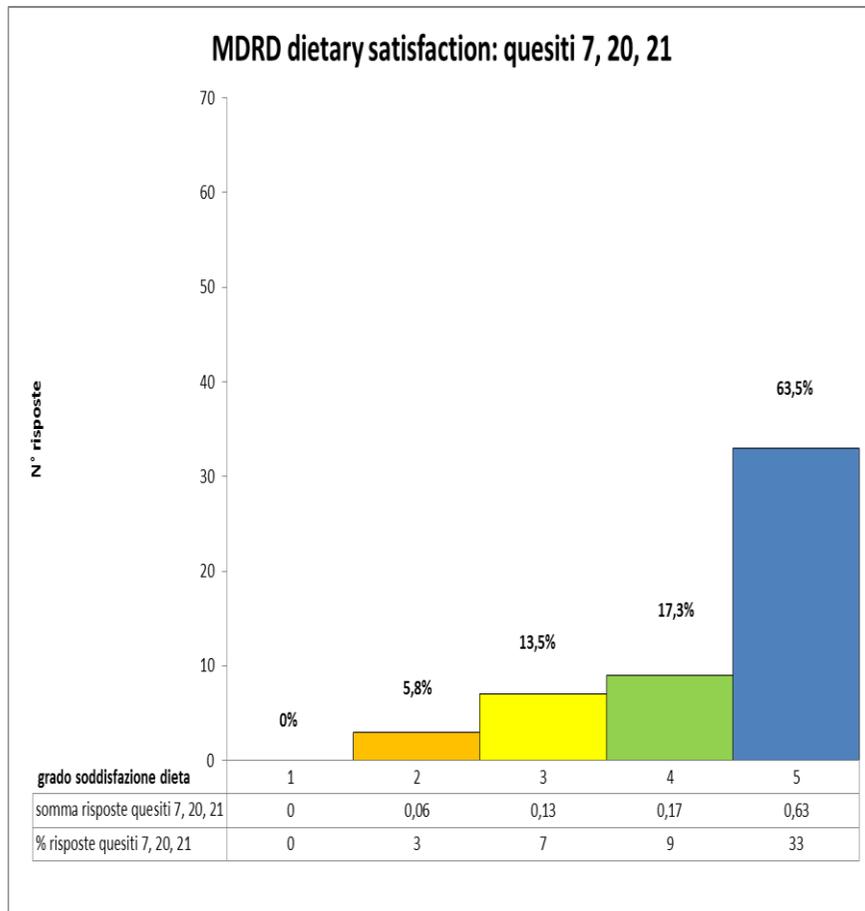
Figura 22. MDRD dietary satisfaction pazienti gruppo "Bioimis" ed "altre diete" con % sovrappeso perso $\geq 30\%$











Analisi multivariata (regressione logistica): relazione tra perdita di peso e dati al baseline

Al fine di completare l'analisi dei risultati dello studio, ed analizzare se vi siano a priori degli elementi che permettono di prevedere all'avvio del trattamento dietetico il successo della terapia, costituendo una guida per la selezione dei pazienti, siamo ricorsi ad un'analisi di regressione logistica, correlando quelli che ci sembravano gli outcome più affidabili di successo a medio termine della dieta (% sovrappeso perso $\geq 30\%$ o $\Delta \text{BMI} \geq -3 \text{ kg/m}^2$) con alcuni parametri al baseline.

A tale scopo sono stati utilizzati come termini di confronto nei gruppi con dieta coach-assisted qualitativa e con diete "tradizionali" l'età, il sesso, il livello di scolarità, il Charlson comorbidity index, il GFR, la proteinuria 24h e il tipo di dieta scelto.

I risultati riportati nelle tabelle 55 e 56 mostrano una significatività statistica, per entrambi gli outcome considerati, nel caso del tipo di dieta scelto, sia con un'analisi univariata (che tiene in considerazione unicamente il parametro in questione, senza alcun aggiustamento per gli altri elementi) sia nel caso di un'analisi multivariata (con un intervallo di confidenza al 95%).

Per quanto riguarda i restanti parametri considerati, nessuno di essi raggiunge la significatività, pur essendo presente una debole associazione tra il successo del regime dietetico ed un Charlson comorbidity index < 4 .

Tabella 55. Regressione logistica % sovrappeso perso ed alcuni parametri al baseline

| | | % SOVRAPPESO PERSO | | |
|---------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | | ≥ 30% | UNIVARIATA (OR 95% I.C.) | MULTIVARIATA (OR 95% I.C.) |
| TIPO DI DIETA | Altre diete | 22,2% | 1 | 1 |
| | Bioimis | 77,8% | 10,5 (2,39-122,89) | 17,13 (2,39-122,90) |
| ETA' | < 45 anni | 72,2% | 1 | 1 |
| | ≥ 45 anni | 66,7% | 0,77 (0,19-3,04) | 0,281 (0,23-3,42) |
| SESSO | M | 71,4% | 1 | 1 |
| | F | 68% | 0,85 (0,20-3,56) | 0,21 (0,016-2,74) |
| SCOLAR. | Elementare e Media | 68,8% | 1 | 1 |
| | Superiore e Laurea | 69,6% | 1,04 (0,26-4,13) | 1,51 (0,23-9,79) |
| CCI* | <4 | 78,9% | 1 | 1 |
| | ≥4 | 60% | 0,4 (0,09-1,65) | 0,12 (0,01-1,93) |
| GFR** | ≥60 mL/min | 75% | 1 | 1 |
| | <60 mL/min | 63,2% | 0,57 (0,14-2,26) | 0,61 (0,071-5,24) |
| PTO 24H | <0,5 g/die | 66,7% | 1 | 1 |
| | ≥0,5 g/die | 72,2% | 1,3 (0,33-5,13) | 3,82 (0,45-32,30) |

Legenda:

*CCI: Charlson Comorbidity Index

**GFR: Glomerular Filtration Rate

Scolar.: livello di scolarità; PTO 24H: proteinuria 24 h

Tabella 56. Regressione logistica % sovrappeso perso ed alcuni parametri al baseline

| | | DELTA BMI | | |
|---------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | | ≥ -3 kg/m ² | UNIVARIATA (OR 95% I.C.) | MULTIVARIATA (OR 95% I.C.) |
| TIPO DI DIETA | Altre diete | 61,9% | 1 | 1 |
| | Bioimis | 38,1% | 13 (2,34-72,14) | 14,65 (2,31-93,23) |
| ETA' | < 45 anni | 61,1% | 1 | 1 |
| | \geq 45 anni | 47,6% | 1,73 (0,48-6,2) | 2,63 (0,29-24,12) |
| SESSO | M | 50% | 1 | 1 |
| | F | 56% | 0,79 (0,212-2,918) | 0,71 (0,078-6,40) |
| SCOLAR. | Elementare e Media | 62,5% | 1 | 1 |
| | Superiore e Laurea | 47,8% | 1,82 (0,495-6,68) | 1,51 (0,23-9,79) |
| CCI* | <4 | 57,9% | 1 | 1 |
| | \geq 4 | 50% | 1,37 (0,39-4,87) | 1,76 (0,19-16,23) |
| GFR** | \geq 60 mL/min | 45% | 1 | 1 |
| | <60 mL/min | 63,2% | 0,48 (0,13-1,72) | 0,25 (0,029-2,13) |
| PTO 24H | <0,5 g/die | 57,1% | 1 | 1 |
| | \geq 0,5 g/die | 50% | 1,33 (0,38-4,72) | 3,74 (0,56-24,79) |

Legenda:

*CCI: Charlson Comorbidity Index

**GFR: Glomerular Filtration Rate

Scolar.: livello di scolarità; PTO 24H: proteinuria 24 ore.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Ippocrate, padre della nostra medicina, viene spesso citato per l'aforisma legato al cibo "prima medicina". Se è vero che l'importanza dell'alimentazione nella patogenesi delle malattie e nella loro cura è vecchio quanto la medicina stessa, è anche vero che pochi campi del sapere medico sono così poco conosciuti e ricchi di sorprese. Basti pensare che il concetto di caloria data 1850 ad opera di James Prescott Joule e che la definizione degli amminoacidi essenziali e non risale agli anni a cavallo tra la fine dell'800 e gli inizi del '900 (99). Analogamente, molto di quanto sappiamo sulle vitamine ha meno di un secolo ed i dosaggi di alcuni oligoelementi, ora considerati fondamentali per la gestione dei pazienti con differenti patologie croniche, hanno meno di una decade.

La definizione delle diete adeguate è radicalmente cambiata dal secondo dopoguerra, con un sostanziale cambiamento da un paradigma ad un altro, spostando l'attenzione da una malnutrizione intesa come causa di deficit nutrizionali (concetto ancora vitale nelle aree del mondo in cui si muore di fame), ad una malnutrizione intesa come legata all'assunzione di troppo cibo, spesso di bassa qualità.

Mentre il problema della disponibilità della dialisi coinvolge sia i Paesi più ricchi, nei quali una quota fondamentale del budget sanitario è dedicata a questo trattamento, sia i Paesi poveri, nei quali l'accesso alle cure è drammaticamente limitato, l'attenzione alla prevenzione porta a riscoprire l'alimentazione, la più naturale e potenzialmente la meno costosa tra le medicine (13, 36, 39).

In nefrologia, la schizofrenia delle conoscenze è particolarmente affascinante: da un lato la restrizione proteica viene invocata come miglior trattamento per rallentare il danno renale, dall'altro la mortalità in dialisi viene considerata espressione di una reverse epidemiology, sottolineando come la mortalità sia nettamente più elevata nei pazienti malnutriti rispetto agli

obesi, portando così, indirettamente, ad un nichilismo terapeutico, tanto più grave quanto più si verifica in un ambito di riduzione importante delle risorse (23-27).

I dati raccolti in questa tesi, che analizza un nuovo approccio al calo ponderale nei pazienti con malattia renale cronica di differente patogenesi e gravità, dalle fasi iniziali alla malattia renale cronica avanzata, di grado strettamente pre-dialitico e dialitico, dimostrano innanzi tutto la fattibilità del calo ponderale in questi pazienti.

A fronte del citato, frequente minimalismo, che porta spesso a non considerare come fattibile, sebbene teoricamente auspicabile, il calo ponderale nei pazienti con malattia renale cronica avanzata, i nostri dati sono decisamente incoraggianti con, globalmente, una perdita di peso nell'88% dei pazienti ed un 41% di essi che riesce ad avvicinarsi al peso ideale, perdendo almeno metà del sovrappeso teorico (tabella 31, figure 3-8).

Risultati ottimi sono stati ottenuti sia in casi trattati con diete "self-made", ovvero correggendo gli errori alimentari più grossolani, sia con diete tradizionali, sia, in maniera quasi inattesa, data la struttura inusuale del trattamento, con diete dissociate, qualitative, con accesso illimitato ad alimenti via via selezionati.

Il secondo elemento che supporta ulteriormente un atteggiamento più "aggressivo" nei confronti del raggiungimento del calo ponderale nei pazienti con malattia renale cronica avanzata è la scarsità di effetti collaterali, sia di ordine sistemico sia di ordine metabolico, nella popolazione trattata. Infatti, sebbene temporanei incrementi della creatinina si siano registrati in alcuni pazienti, per lo più in fase di rapido calo ponderale e con regimi alimentari iposodici, nonché in una paziente trapiantata che, probabilmente per l'assunzione di succo di limone, ha registrato un incremento dei livelli dell'inibitore delle calcineurine, nel follow-up a medio termine i pazienti che partivano da una malattia renale cronica avanzata hanno mantenuto il trend di contrazione funzionale precedentemente osservato durante e dopo il periodo di dieta (figure 12, 13). Analogamente, la proteinuria non ha mostrato un trend in incremento (semmai in decremento, che si correla con la presenza di apporto sodico ridotto) e

non si sono registrati importanti squilibri dell'equilibrio acido-base e calcio-fosforo che, ancora una volta inaspettatamente, ha mostrato un trend in miglioramento proprio nella popolazione a maggior rischio di peggioramento in corso di ipercatabolismo, e cioè nei pazienti in dialisi con livelli più compromessi all'avvio della dieta.

Nonostante sia doveroso segnalare un incremento dell'acido urico, osservato nella fase di calo ponderale più rapido, in particolare in corso di restrizione sodica, anche in questo caso l'incremento biochimico non è stato correlato, nella coorte sinora analizzata, allo sviluppo di problemi clinici né all'aumento della creatininemia o alla riduzione della funzione renale (tabelle 45-49).

Il dato della stabilità delle masse muscolari all'impedenzometria e all'handgrip test, ottenuto nei pazienti trattati con la dieta dissociata, sicuramente meno usuale e che più sembrava poter indurre un ipercatabolismo proteico, permette di confermare la buona stabilità metabolica. In dettaglio, nel gruppo con dieta coach-assisted, a fronte di un valore mediano al baseline di massa magra (lean tissue index, LTI) di $13,3 \text{ kg/m}^2$, all'intervallo ai 12 mesi questo appare sostanzialmente invariato ($13,1 \text{ kg/m}^2$), mentre la diminuzione della massa grassa (fat tissue index, FTI) è decisamente marcata ($-2,95 \text{ kg/m}^2$, mediana $\Delta \text{ BMI } -4,79 \text{ kg/m}^2$) (tabella 32). In entrambi i gruppi si è osservato inoltre un miglioramento significativo al termine del follow-up delle prestazioni misurate con handgrip test, ulteriore segno della buona conservazione delle masse muscolari (tabella 33).

Se lo studio dimostra sinora dei dati favorevoli per quanto riguarda la valutazione dei rischi per la funzione renale e i risultati sono estremamente promettenti, con tutti i regimi, per quanto riguarda la perdita del peso, è da sottolineare che si tratta di una popolazione molto selezionata, che ha avuto modo di scegliere il trattamento dietetico preferito, e che è stata seguita molto strettamente.

Questa selezione iniziale, unitamente ad una politica di forte motivazione e ad un follow-up stretto, ha sicuramente pesato sulla "bontà" dei risultati. In effetti, nessun paziente è stato

realmente perso di vista, e si sono registrati pochi “drop-out”, per lo più molto precoci, all’avvio della dieta, principalmente per una demotivazione dei pazienti, unita alla difficoltà di adeguarsi ad un regime dietetico molto difficile (tabelle 34-44).

Gli effetti collaterali registrati durante il periodo di follow-up sono stati legati perlopiù ad episodi ipotensivi e di cefalea connessi principalmente alla restrizione nell’uso del sale nel primo periodo di dieta, soprattutto per quanto riguarda la dieta coach-assisted qualitativa. In una paziente, come detto in precedenza, sono stati riscontrati livelli di inibitore delle calcineurine oscillanti nel primo periodo di dieta, probabilmente a causa di un’interferenza metabolica del limone utilizzato nello schema dietetico. Ad un altro paziente è stata riscontrata un’insufficienza valvolare da sovraccarico, tuttavia rimane non chiara l’eventuale correlazione con la dieta (tabella 34).

Per quanto riguarda la qualità di vita (valutata tramite utilizzo del questionario SF-36 al baseline, cinque mesi ed un anno) non si sono osservate differenze significative al momento dell’arruolamento tra le tre popolazioni principali, ad eccezione di una migliore percezione dello stato di salute generale nel gruppo controlli (tabella 54). Al primo intervallo di tempo (baseline-cinque mesi), raggiunto dalla maggior parte dei pazienti, si è riscontrato un miglioramento complessivo della qualità di vita in tutti e tre i gruppi; confrontando anche i dati ad un anno (disponibili per ora solo nel gruppo con dieta coach-assisted qualitativa) è presente una sostanziale analogia dei valori con l’intervallo precedente, in parte forse legato ad un affievolirsi dell’entusiasmo iniziale legato al rapido calo ponderale che la maggior parte dei pazienti del gruppo sono riusciti ad ottenere (figura 14).

La soddisfazione della dieta (questionario MDRD dietary satisfaction) è stata complessivamente alta in entrambi i gruppi, con dei pattern peculiari in alcuni specifici ambiti ascrivibili alla tipologia di dieta scelta (coach-assisted qualitativa o “tradizionale”) e apparentemente non legati all’influenza della patologia di base (figure 15-20).

Per quanto riguarda l'efficacia del trattamento, il confronto tra le diete indica la fattibilità di tutte ed in tutte le popolazioni, dai pazienti in dialisi ai soggetti con malattia iniziale, anche impiegando schemi inusuali che lo studio dimostra come non debbano essere banditi nella nostra popolazione.

Non ci sono, a priori, elementi che discriminino i soggetti a maggior "successo della dieta": infatti, al di là dei risultati che sono, per la natura delle diete stesse, superiori in termini di calo ponderale nei primi mesi-primi anno nei soggetti che hanno seguito la dieta di tipo coach-assisted, non vi sono caratteristiche demografiche, di tipo di malattia e di livello culturale che si associno al successo o all'insuccesso della dieta (tabelle 55, 56). In altri termini, ancora una volta è la determinazione del paziente a fare la differenza, e non il suo stato clinico di base, la sua funzione renale o la comorbidità stessa. Questo risultato, che è al cuore della tesi, indica che nella pratica clinica possiamo permetterci di andare oltre il minimalismo prescrittivo, appoggiare e seguire i pazienti sostanzialmente in ciascuna terapia dietetica vogliono intraprendere, con grande attenzione agli effetti collaterali, ma anche senza il timore che il calo ponderale possa avere un effetto negativo.

Sebbene la tesi non sia nata per dimostrare un effetto protettivo sulla funzione renale, ed in effetti i pazienti con una funzione contratta hanno mantenuto il loro trend di evoluzione, i risultati non suggeriscono un peggioramento, e globalmente permettono di supportare ulteriori investimenti in termini di studio a lungo termine su popolazioni più ampie di pazienti con malattia renale cronica di varia entità.

APPENDICE

ESEMPI SCHEMI ALIMENTARI

DIETA TRADIZIONALE

| COLAZIONE | PRANZO | CENA |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Latticini (latte, yogurt) alternati con the, tisane o varianti del latte di origine vegetale (latte di soia, latte di riso o latte di avena)- 30-60 g di fette biscottate o 40-80 g di pane | <ul style="list-style-type: none">- Primo piatto (80-100 g di pasta o riso); una-due volte/settimana è concesso condimento più elaborato- Contorno di verdure- In aggiunta, una-due volte la settimana, secondo piatto (carne o pesce) | <ul style="list-style-type: none">- Secondo piatto (carne o pesce), con contorno di verdure- Pane (150 g circa)- Frutta |

DIETA BIOIMIS

I FASE CALO PESO RAPIDA

| | COLAZIONE | PRANZO | CENA |
|------------|------------------|----------------------|--------------|
| LUNEDI' | - Uova sode | - Cosce di tacchino | - Tonno |
| MARTEDI' | - Uova sode | - Cosce di tacchino | - Tonno |
| MERCOLEDI' | - Fragole | - Braciola d'agnello | - Gamberoni |
| GIOVEDI' | - Fragole | - Braciola d'agnello | - Gamberoni |
| VENERDI' | - Finocchio | - Trota salmonata | - Spinaci |
| SABATO | - Finocchio | - Trota salmonata | - Spinaci |
| DOMENICA | - Carciofi | - Manzo macinato | - Cavolfiore |

II FASE MANTENIMENTO

| | COLAZIONE | PRANZO | CENA |
|------------|--|---|---|
| LUNEDI' | - Frittata con verdura | - Insalata verde, insalata riccia, indivia, gamberi, uova, tonno o pollo, avocado | - Misto di legumi e cipolla (es. ceci, fagioli, lenticchie) |
| MARTEDI' | - Mousse di fragole (mascarpone, fruttosio, purea di fragole) | - Pasta all'uovo, melanzane o zucchine, panna | - Pesce (di qualsiasi tipo tranne molluschi) |
| MERCOLEDI' | - Pane senza sale, olio extravergine di oliva | - Pasta con verdure | - Carne (di qualsiasi tipo) e contorno di verdure |
| GIOVEDI' | - Panna montata fresca, fruttosio, fragole | - Polenta, coniglio, funghi | - Pesce (di qualsiasi tipo tranne molluschi) |
| VENERDI' | - Spaghetti olio e peperoncino | - Riso basmati, gamberi o gamberetti | - Verdure |
| SABATO | - Yogurt intero al naturale, crema di nocciole e cacao, nocciole tostate | - Riso basmati con macinato, lenticchie, cipolla | - Pesce (di qualsiasi tipo tranne molluschi) |
| DOMENICA | - Yogurt al naturale, fiocchi d'avena, noci, mandorle | - riso con verdure | - Carne (di qualsiasi tipo) e contorno di verdure |

MENU DI MANTENIMENTO VEGANO

| | COLAZIONE | PRANZO | CENA |
|------------|---|--|--|
| LUNEDI' | - Pane senza sale e marmellata senza zucchero (es. Rigoni d'Asiago) | - Insalata verde, insalata riccia, indivia, carote crude, uova, avocado e germogli di soia | - Misto di legumi e cipolla (es. ceci, fagioli, lenticchie) |
| MARTEDI' | - Fragole (o frutti di bosco) e panna vegetale non dolcificata | - Pasta integrale, panna vegetale e zucchine | - Pesce (di qualsiasi tipo tranne molluschi) e contorno di verdure |
| MERCOLEDI' | - Pane senza sale e olio extra-vergine d'oliva | - Pasta con verdure | - Uova e contorno di verdure |
| GIOVEDI' | - Macedonia di stagione e mix di frutta secca naturale senza sale (noci, nocciole e mandorle) | - Pasta integrale e ceci | - Carne bianca (di qualsiasi tipo) e contorno di verdure |
| VENERDI' | - Yogurt di soia senza dolcificanti, crema di nocciole e cacao e nocciole tostate | - Polenta e funghi | - Misto di legumi e cipolla (es. ceci, fagioli, lenticchie) |
| SABATO | - Yogurt di soia senza dolcificanti, fiocchi d'avena, noci e mandorle | - Riso basmati, lenticchie e cipolla | - Funghi, melanzane e cipolla |
| DOMENICA | - Pane senza sale e crema di nocciole | - riso con verdure | - Zucchine, broccoli e carciofi |

BIBLIOGRAFIA

1. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet*. 2005; 366: 1197-209.
2. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007 May;132(6):2087-102.
3. WHO Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet N°311. August 2014.
4. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010 Jan 20;303(3):235-41.
5. Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of obesity, the metabolic syndrome, and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Apr;14(2):152-9.
6. Björntorp P. Obesity. *Lancet* 1997; 350: 423-26.
7. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*. 2008 Jun 5;8:200.
8. Micciolo R, Di Francesco V, Fantin F, Canal L, Harris TB, Bosello O, Zamboni M. Prevalence of overweight and obesity in Italy (2001-2008): is there a rising obesity epidemic? *Ann Epidemiol*. 2010 Apr;20(4):258-64.
9. Gallus S, Odone A, Lugo A, Bosetti C, Colombo P, Zuccaro P, La Vecchia C. Overweight and obesity prevalence and determinants in Italy: an update to 2010. *Eur J Nutr*. 2013 Mar;52(2):677-85.
10. Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov;28 Suppl 4:iv82-98.
11. Stenvinkel P, Zoccali C, Ikizler TA. Obesity in CKD--What Should Nephrologists Know? *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(11):1727-36.

12. Kramer H, Luke A. Obesity and kidney disease: a big dilemma. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(3):237-41.
13. Morales E, Praga M. The effect of weight loss in obesity and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Apr;14(2):170-6.
14. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*. 2010 Dec;23(2):247-69.
15. Lin CH, Chou CY, Lin CC, Huang CC, Liu CS, Lai SW. Waist-to-height ratio is the best index of obesity in association with chronic kidney disease. *Nutrition*. 2007 Nov-Dec;23(11-12):788-93.
16. Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *J Hum Nutr Diet*. 2014 Nov 25. doi: 10.1111/jhn.12278.
17. Jaffrin MY. Body composition determination by bioimpedance: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Sep;12(5):482-6.
18. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2005 Sep;48(9):1679-83.
19. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):433-8.
20. Townsend RR, Anderson AH, Chen J, Gadebegku CA, Feldman HI, Fink JC, Go AS, Joffe M, Nessel LA, Ojo A, Rader DJ, Reilly MP, Teal V, Teff K, Wright JT, Xie D. Metabolic syndrome, components, and cardiovascular disease prevalence in chronic

- kidney disease: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Nephrol.* 2011;33(6):477-84.
21. Singh AK, Kari JA. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013 Mar;22(2):198-203.
 22. Ferraro PM, Lupo A, Yabarek T, Graziani MS, Bonfante L, Abaterusso C, Gambaro G; Incipe Study Group. Metabolic syndrome, cardiovascular disease, and risk for chronic kidney disease in an Italian cohort: analysis of the INCIPE study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011 Oct;9(5):381-8.
 23. Celebi-Onder S, Schmidt RJ, Holley JL. Treating the obese dialysis patient: challenges and paradoxes. *Semin Dial.* 2012;25(3):311-9.
 24. Afsar B, Elsurer R, Kirkpantur A. Body shape index and mortality in hemodialysis patients. *Nutrition.* 2013 Oct;29(10):1214-8.
 25. Leal VO, Moraes C, Stockler-Pinto MB, Lobo JC, Farage NE, Velarde LG, Fouque D, Mafra D. Is a body mass index of 23 kg/m² a reliable marker of protein-energy wasting in hemodialysis patients? *Nutrition.* 2012 Oct;28(10):973-7.
 26. Salahudeen AK. Obesity and survival on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(5):925-32.
 27. Dalrymple LS, Kaysen GA. Obesity and mortality on dialysis--does age matter? *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(5):258-60.
 28. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 11:28-31.
 29. Tonbul HZ, Demir M, Altintepe L, Güney I, Yeter E, Türk S, Yeksan M, Yıldız A. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome components in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2006;28(4):287-94.

30. Lentine KL, Delos Santos R, Axelrod D, Schnitzler MA, Brennan DC, Tuttle-Newhall JE. Obesity and kidney transplant candidates: how big is too big for transplantation?. *Am J Nephrol*. 2012;36(6):575-86.
31. Khwaja A, El-Nahas M. Transplantation in the obese: separating myth from reality. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(10):3732-5.
32. Cannon RM, Jones CM, Hughes MG, Eng M, Marvin MR. The impact of recipient obesity on outcomes after renal transplantation. *Ann Surg*. 2013 May;257(5):978-84.
33. Pham PT, Danovitch GM, Pham PC. Kidney transplantation in the obese transplant candidates: to transplant or not to transplant? *Semin Dial*. 2013 Sep-Oct;26(5):568-77.
34. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology*. 2003 Jul;14(4):479-87.
35. Anderson CA, Miller ER 3rd. Dietary recommendations for obese patients with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006 Oct;13(4):394-402.
36. Kramer H. Dietary patterns, calories, and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 Mar;20(2):135-40.
37. Cook SA, MacLaughlin H, Macdougall IC. A structured weight management programme can achieve improved functional ability and significant weight loss in obese patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jan;23(1):263-8.
38. Clements L, Ashurst I. Dietary strategies to halt the progression of chronic kidney disease. *J Ren Care*. 2006 Oct-Dec;32(4):192-7.
39. Teta D. Weight loss in obese patients with chronic kidney disease: who and how? *J Ren Care*. 2010 May;36 Suppl 1:163-71.
40. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, Haage P, Konner K, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Tordoir J,

- Vanholder R. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 May;22 Suppl 2:ii45-87.
41. Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 Jul;3(7):383-92.
 42. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 11:2-7.
 43. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, De Biase V, Como G, Franco V, Garibotto G, Zubani R, Cancarini GC. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis*. 2007 May;49(5):569-80.
 44. D'Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A. The "phosphorus pyramid": a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrol*. 2015 Jan 20;16(1):9.
 45. Galassi A, Cupisti A, Santoro A, Cozzolino M. Phosphate balance in ESRD: diet, dialysis and binders against the low evident masked pool. *J Nephrol*. 2014 Sep 23. DOI 10.1007/s40620-014-0142-4
 46. Sanghavi S1, Whiting S, Uribarri J. Potassium balance in dialysis patients. *Semin Dial*. 2013 Sep-Oct;26(5):597-603.
 47. Drechsler C, de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Krediet RT, le Cessie S, Wanner C, Dekker FW; NECOSAD Study Group. Association of body mass index with decline in residual kidney function after initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):1014-23.
 48. Mitch WE, Remuzzi G. Diets for patients with chronic kidney disease, still worth prescribing. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jan;15(1):234-7.
 49. Piccoli GB, Deagostini MC, Vigotti FN, Ferraresi M, Moro I, Consiglio V, Scognamiglio S, Mongilardi E, Clari R, Aroasio E, Versino E, Porpiglia F. Which

- low-protein diet for which CKD patient? An observational, personalized approach. *Nutrition*. 2014 Sep;30(9):992-9.
50. Clifton P. Effects of a high protein diet on body weight and comorbidities associated with obesity. *Br J Nutr*. 2012 Aug;108 Suppl 2:S122-9.
51. Friedman AN, Ogden LG, Foster GD, Klein S, Stein R, Miller B, Hill JO, Brill C, Bailer B, Rosenbaum DR, Wyatt HR. Comparative effects of low-carbohydrate high-protein versus low-fat diets on the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;7(7):1103-11.
52. Wolever TMS, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index: methodology and clinical implication. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 846-54.
53. Brand-Miller JC, Holt SH, Pawlak DB, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jul;76(1):281S-5S.
54. Johnstone AM. Safety and efficacy of high-protein diets for weight loss. *Proc Nutr Soc*. 2012 May;71(2):339-49.
55. Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Sep;15(5):481-6.
56. Pedersen E, Jesudason DR, Clifton PM. High protein weight loss diets in obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 May;24(5):554-62.
57. Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM. Renal function following long-term weight loss in individuals with abdominal obesity on a very-low-carbohydrate diet vs high-carbohydrate diet. *J Am Diet Assoc*. 2010 Apr;110(4):633-8.
58. Bello AK, de Zeeuw D, E Nahas M, Brantsma AH, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort RT. Impact of weight change on albuminuria in the general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jun;22(6):1619-27. Epub 2007 Mar 14.

59. Leonardis D, Mallbariatricamaci F, Enia G, Postorino M, Tripepi G, Zoccali C; MAURO Study Investigators. The MAURO study: baseline characteristics and compliance with guidelines targets. *J Nephrol.* 2012 Nov-Dec;25(6):1081-90.
60. Leggat JE Jr. Adherence with dialysis: a focus on mortality risk. *Semin Dial.* 2005 Mar-Apr;18(2):137-41.
61. MacLaughlin HL, Sarafidis PA, Greenwood SA, Campbell KL, Hall WL, Macdougall IC. Compliance with a structured weight loss program is associated with reduced systolic blood pressure in obese patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens.* 2012 Sep;25(9):1024-9.
62. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD001892.
63. Friedman AN, Chambers M, Kamendulis LM, Temmerman J. Short-term changes after a weight reduction intervention in advanced diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Nov;8(11):1892-8.
64. Corpeleijn E, Bakker SJ, Stolk RP. Obesity and impaired renal function: potential for lifestyle intervention? *Eur J Epidemiol.* 2009;24(6):275-80.
65. Ezequiel DG, Costa MB, Chaoubah A, de Paula RB. Weight loss improves renal hemodynamics in patients with metabolic syndrome. *J Bras Nefrol.* 2012 Mar;34(1):36-42.
66. Amor A, Jiménez A, Moizé V, Ibarzabal A, Flores L, Lacy AM, Vidal J. Weight loss independently predicts urinary albumin excretion normalization in morbidly obese type 2 diabetic patients undergoing bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2013 Jun;27(6):2046-51.
67. Cabezas-Rodriguez I, Carrero JJ, Zoccali C, Qureshi AR, Ketteler M, Floege J, London G, Locatelli F, Gorriz JL, Rutkowski B, Memmos D, Ferreira A, Covic A, Teplan V, Bos WJ, Kramar R, Pavlovic D, Goldsmith D, Nagy J, Benedik M,

- Verbeelen D, Tielemans C, Wüthrich RP, Martin PY, Martínez-Salgado C, Fernández-Martín JL, Cannata-Andia JB. Influence of body mass index on the association of weight changes with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct;8(10):1725-33.
68. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, Endoh K, Ohtsuka M, Koide N, Oyama T, Miyashita Y, Shirai K. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Sep;29(9):1115-20.
69. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Apr;294(4):F685-96.
70. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Sampaio MS, Jing J, Krishnan M, Nissenson AR, Danovitch GM, Kalantar-Zadeh K. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant*. 2011 Apr;11(4):725-36.
71. Skov AR, Toubro S, Bülow J, Krabbe K, Parving HH, Astrup A. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999 Nov;23(11):1170-7.
72. Donnelly JE, Smith BK. Is exercise effective for weight loss with ad libitum diet? Energy balance, compensation, and gender differences. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005 Oct;33(4):169-74.
73. Poppitt SD, Keogh GF, Prentice AM, Williams DE, Sonnemans HM, Valk EE, Robinson E, Wareham NJ. Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jan;75(1):11-20.
74. Due A, Larsen TM, Mu H, Hermansen K, Stender S, Astrup A. Comparison of 3 ad libitum diets for weight-loss maintenance, risk of cardiovascular disease, and

- diabetes: a 6-mo randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2008 Nov;88(5):1232-41.
75. Claessens M, van Baak MA, Monsheimer S, Saris WH. The effect of a low-fat, high-protein or high-carbohydrate ad libitum diet on weight loss maintenance and metabolic risk factors. *Int J Obes (Lond).* 2009 Mar;33(3):296-304.
76. Johnstone AM, Horgan GW, Murison SD, Bremner DM, Lobley GE. Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jan;87(1):44-55.
77. Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL, Saris WH, Hill JO. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Dec;24(12):1545-52.
78. Weigle DS, Breen PA, Matthys CC, Callahan HS, Meeuws KE, Burden VR, Purnell JQ. A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jul;82(1):41-8.
79. Vigotti FN, Guzzo G, Capizzi I, Teta L, Ippolito D, Mirasole S, Giuffrida D, Avagnina P, Piccoli G. Intensive weight-loss in dialysis: a personalized approach. *G Ital Nefrol.* 2014 Mar-Apr;31(2).
80. Vigotti FN, Teta L, Pia A, Mirasole S, Guzzo G, Giuffrida D, Capizzi I, Avagnina P, Ippolito D, Piccoli GB. Intensive weight loss combining flexible dialysis with a personalized, ad libitum, coach-assisted diet program. A "pilot" case series. *Hemodial Int.* 2014 Dec 12. doi: 10.1111/hdi.12252.
81. Piccoli GB, Ferraresi M, Deagostini MC, Vigotti FN, Consiglio V, Scognamiglio S, Moro I, Clari R, Fassio F, Biolcati M, Porpiglia F. Vegetarian low-protein diets supplemented with keto analogues: a niche for the few or an option for many? *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Sep;28(9):2295-305.

82. <http://www.fpnotebook.com/prevent/Exam/ChrlsnCmrbdyIndx.htm> last access
january 2015.
83. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying
prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic
Dis.* 1987;40(5):373-83.
84. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined
comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994 Nov;47(11):1245-51.
85. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson
Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2003
Jul;42(1):125-32.
86. <http://crc.marionegri.it/qdv/downloads/SF36%20Questionario.pdf> last access january
2015.
87. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake
L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for
primary care. *BMJ.* 1992 Jul 18;305(6846):160-4.
88. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I.
Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473-83.
89. Perlman RL1, Finkelstein FO, Liu L, Roys E, Kiser M, Eisele G, Burrows-Hudson S,
Messana JM, Levin N, Rajagopalan S, Port FK, Wolfe RA, Saran R. Quality of life in
chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research
Institute-CKD study. *Am J Kidney Dis.* 2005 Apr;45(4):658-66.
90. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and
norming. *J Clin Epidemiol.* 1998 Nov;51(11):1025-36.
91. Gillis BP, Caggiula AW, Chiavacci AT, Coyne T, Doroshenko L, Milas NC, Nowalk
MP, Scherch LK. Nutrition intervention program of the Modification of Diet in Renal

- Disease Study: a self-management approach. *J Am Diet Assoc.* 1995 Nov;95(11):1288-94.
92. Milas NC, Nowalk MP, Akpele L, Castaldo L, Coyne T, Doroshenko L, Kigawa L, Korzec-Ramirez D, Scherch LK, Snetselaar L. Factors associated with adherence to the dietary protein intervention in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Diet Assoc.* 1995 Nov; 95(11):1295-300
93. Coyne T, Olson M, Bradham K, Garcon M, Gregory P, Scherch L, for the Modification of Diet in Renal Disease Study. Dietary satisfaction correlated with adherence in the Modification of Diet in renal Disease Study. *J AM Diet Assoc.* 1995; 95:1301-1306.
94. Piccoli GB, Bermond F, Mezza E, Soragna G, Burdese M, Jeantet A, Segoloni GP, Piccoli G. Home hemodialysis à la carte: a tailormade program (1998-2003). *J Nephrol.* 2004;17(1):76-86.
95. Casino FG, Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(8):1574-81.
96. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995 Jun;61(6 Suppl):1402S-1406S.
97. Amparo FC, Cordeiro AC, Carrero JJ, Cuppari L, Lindholm B, Amodeo C, Kamimura MA. Malnutrition-inflammation score is associated with handgrip strength in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2013 Jul;23(4):283-7.
98. Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, Ayers E, Littman AJ, de Boer IH, Ikizler TA, Himmelfarb J, Katzell LI, Kestenbaum B, Seliger S. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Apr;24(5):822-30.

99. Vickery HB , Schmidt CLA. The History of the Discovery of the Amino Acids.
Chem. Rev., 1931, 9 (2), pp 169–318.
100. www.mayoclinic.com/health/mayo-clinic-diet/my01646 last access january 2015.

INDICE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUZIONE..... | 1 |
| <i>Dalla definizione di obesità, al contesto di questa tesi.....</i> | <i>1</i> |
| <i>Le misure dell'obesità.....</i> | <i>3</i> |
| <i>La sindrome metabolica.....</i> | <i>6</i> |
| <i>Obesità e malattia renale cronica: un paradosso epidemiologico.....</i> | <i>7</i> |
| <i>Meccanismi patogenetici in atto nel complesso rapporto obesità-malattia renale cronica.....</i> | <i>11</i> |
| <i>Perdere peso, o non perdere peso?.....</i> | <i>12</i> |
| <i>Come perdere peso nella malattia renale cronica?.....</i> | <i>13</i> |
| <i>La dieta ipoproteica: un approccio incompatibile con il calo ponderale?.....</i> | <i>16</i> |
| <i>La compliance: il punto cruciale tra teoria e pratica.....</i> | <i>19</i> |
| Scopo della tesi..... | 20 |
| | |
| MATERIALI E METODI..... | 21 |
| <i>Impostazione dello studio, selezione dei pazienti.....</i> | <i>21</i> |
| <i>Controlli clinici e biochimici.....</i> | <i>25</i> |
| <i>Comorbidità e questionari.....</i> | <i>27</i> |
| <i>Analisi statistica.....</i> | <i>33</i> |
| <i>Aspetti etici.....</i> | <i>33</i> |
| <i>Dieta coach-assisted qualitativa, ad libitum, "Bioimis".....</i> | <i>34</i> |
| <i>Dieta "tradizionale".....</i> | <i>35</i> |
| <i>Dieta "self-made".....</i> | <i>36</i> |
| | |
| RISULTATI – pazienti in dialisi..... | 38 |
| <i>Dati al baseline e perdita di peso.....</i> | <i>38</i> |
| <i>Sedute dialitiche, cambiamenti nei parametri biochimici e delle terapie.....</i> | <i>42</i> |
| <i>Effetti collaterali.....</i> | <i>45</i> |
| <i>Opinioni dei pazienti.....</i> | <i>45</i> |

| | |
|--|------------|
| RISULTATI – pazienti ambulatoriali..... | 47 |
| <i>Dati al baseline.....</i> | <i>47</i> |
| <i>Calo ponderale.....</i> | <i>62</i> |
| <i>Andamento della funzione renale e principali esami ematochimici.....</i> | <i>82</i> |
| <i>Aspetti psicologici: confronto baseline ed andamento cinque mesi - un anno.....</i> | <i>96</i> |
| <i>Dietary satisfaction: opinioni dei pazienti nei diversi tipi di diete e differenze tra i pattern osservati.....</i> | <i>101</i> |
| <i>Analisi multivariata (regressione logistica): relazione tra perdita di peso e dati al baseline.....</i> | <i>143</i> |
| | |
| DISCUSSIONE E CONCLUSIONI..... | 146 |
| | |
| APPENDICE..... | 151 |
| | |
| BIBLIOGRAFIA..... | 154 |

RINGRAZIAMENTI

Desidero ricordare tutti coloro che mi hanno aiutato, in questi mesi, nella ricerca dei dati, nella loro elaborazione ed alla stesura finale: a loro va la mia gratitudine per tutto l'impegno e la serietà dedicatomi.

Ringrazio innanzitutto la prof.ssa Giorgina Barbara Piccoli, per avermi permesso di dedicarmi ad un argomento che da sempre mi ha suscitato grande curiosità, e per quanto mi ha insegnato in questi intensi mesi. Un ringraziamento particolare anche al prof. Avagnina per la grande disponibilità dimostrata.

Vorrei esprimere grande riconoscenza anche a tutti i membri e collaboratori dell'equipe di Nefrologia del San Luigi, ed in particolare a Federica Vigotti, Irene Capizzi, Marta Nazha, Luigi Teta, Sara Mirasole ed Alessia Stranges.

Un grazie infinito anche alla dott.ssa Marilisa Biolcati per la puntualità dell'analisi statistica e per la grande gentilezza dimostrata negli ultimi giorni di stesura della tesi.

La mia gratitudine infine è rivolta a tutti i miei amici e compagni universitari per le risate e le faticose ma bellissime ore di studio passate insieme, a Lino, Claudia, nonna Carla e a tutta la mia famiglia "adottiva" per il continuo supporto di questi anni.

Vorrei infine ringraziare di cuore le persone a me più care e vicine in questi anni: i miei genitori, la mia famiglia ed Alessia, a cui questo lavoro è dedicato.