

La nutrizione nel trapianto renale

G. Quintaliani, L. Demegni, R. Brugnano, L. Pittavini, U. Buoncristiani
*Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Regionale, Presidio R. Silvestrini
Perugia*

I dati disponibili in letteratura riguardo lo stato nutrizionale e la composizione corporea del paziente sottoposto a trapianto renale, soprattutto nel lungo termine, sono molto scarsi.

Infatti fino ad ora l'attenzione è stata focalizzata quasi esclusivamente sulla problematica relativa al mantenimento dell'organo trapiantato: si sono studiati i possibili trattamenti farmacologici immunosoppressivi, le possibili associazioni tra tali farmaci, il controllo dei loro effetti avversi e così via. In effetti la rilevanza che assumeva l'evento rigetto e/o perdita del rene trapiantato era tale da giustificare appieno la ricerca e la sperimentazione di nuove vie sia terapeutiche che di strategia globale. D'altro canto la nutrizione è stata a lungo sottovalutata perché il trapianto era visto da tutti, medici e soprattutto pazienti, come una liberazione dalla schiavitù della dieta per cui era prassi utilizzare, o perlomeno condonare, una dieta libera.

È invece indubbio che una valutazione dello stato nutrizionale e della composizione corporea nel postrapianto ha una importanza rilevante; con l'aumentare sia della numerosità dei pazienti trattati, sia del tempo di osservazione dall'intervento stesso si stanno mettendo in evidenza problematiche aggiuntive di tipo metabolico-nutrizionale, probabilmente multifattoriali, che possono influen-

zare negativamente sia la morbilità che la mortalità di tali pazienti. La principale causa di tali disordini è certamente la terapia farmacologica immunosoppressiva (soprattutto i glucocorticoidi e la CyA) che, prolungata nel tempo, determina molteplici effetti avversi (1) i quali possono sommarsi ad alterati stati nutrizionali e metabolici spesso già presenti nel periodo pre-trapianto come è ormai sufficientemente dimostrato ed accettato (2) (Tab. I):

TAB. I - ALTERAZIONI METABOLICHE DEL TRAPIANTO RENALE

Obesità
Ipercatabolismo proteico
Iperlipemia
Intolleranza ai carboidrati
Alterazione metabolismo Ca/P

OBESITÀ – colpisce in media il 10% dei pazienti trapiantati con un'incidenza maggiore se si considerano pazienti già in sovrappeso prima del trapianto (2, 3); possono essere chiamati in causa sia il recupero del senso di benessere con aumento dell'intake calorico, sia l'uso di corticosteroidi che, oltre a contribuire a stimolare l'appetito favoriscono il deposito di grassi, sia ancora, in una elevata

percentuale di soggetti, lo scarso dispendio energetico per uno stile di vita prevalentemente sedentario acquisito nel periodo pre-trapianto.

IPERCATABOLISMO PROTEICO – è il principale effetto metabolico provocato dalla terapia glucocorticoide, conseguenza dell'aumento della gluconeogenesi epatica (4). Tale effetto, presente stabilmente nel corso di un trattamento cronico in presenza di trapianto ben funzionante, sarà certamente accelerato e più evidente in presenza di episodi di rigetto che richiedono il ricorso a trattamenti steroidei endovena ad alte dosi (5). A questo è spesso da associare lo stato di insufficienza renale più o meno lieve in cui questi pazienti versano nonostante il trapianto.

IPERLIPEMIA – è costituita soprattutto da ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia e ne è affetto circa il 60% dei pazienti trapiantati (6, 7). I fattori responsabili chiamati in causa sono molteplici: **a)** l'uso degli steroidi (5) che determinano resistenza all'insulina, con aumento della concentrazione di insulina stessa e conseguente stimolo alla produzione epatica di VLDL e ridotta attività dell'enzima Lipoprotein lipasi o LPL; **b)** azione forse indiretta della CyA; **c)** terapia antiipertensiva soprattutto con diuretici tiazidici o B-bloccanti (8); **d)** obesità.

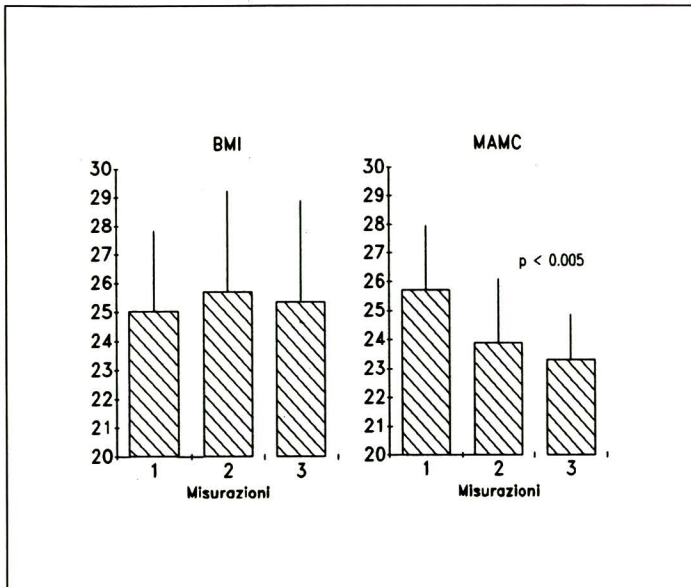


Fig. 1 - Indice di massa corporea (BMI) e circonferenza muscolare media (MAMC) basali e dopo 8 e 16 mesi.

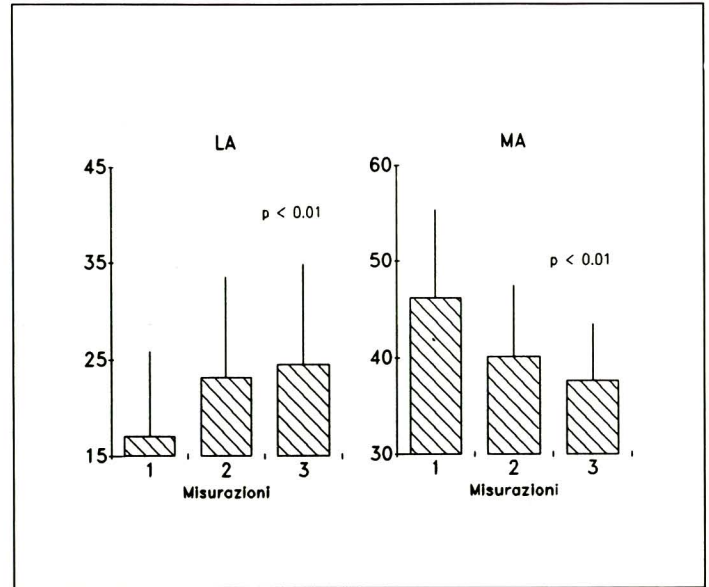


Fig. 2 - Area Lipidica ed Area Muscolare basali e dopo 8 e 16 mesi.

INTOLLERANZA AI CARBOIDRATI – lo stato nutrizionale di una elevata percentuale di pazienti è alterato da questo disordine metabolico, conseguenza sia della terapia steroidea che ciclosporinica (9-11).

INTERFERENZA CON IL METABOLISMO Ca/P – la terapia corticosteroidea associata ad una condizione di iperparatiroidismo pre-trapianto contribuisce a determinare riassorbimento osseo ed inibizione della formazione di nuova sostanza ossea cosicché raramente si verifica una normalizzazione della mineralizzazione ossea anche in presenza di un organo trapiantato perfettamente funzionante (12). I dati fin qui a disposizione circa lo stato metabolico/nutrizionale del paziente trapiantato renale concordano nello stabilire che tali problemi metabolici tendono a manifestarsi precocemente dopo l'intervento, rendendosi ben evidenti tra il 6° e il 12° mese post-trapianto. È quindi nell'immediato periodo post-trapianto che dovrebbe essere formulata una precisa strategia dietetica.

Non è facile stabilire quali di questi fattori ha od avrà un significato sulla sopravvivenza dell'organo trapiantato in quanto molte di queste alterazioni, pur essendo presenti non sembrano assumere i connotati di veri e propri problemi sul piano clinico. Un sistema per verifi-

care se i problemi metabolici hanno un riscontro sul piano pratico è quello di misurare la composizione corporea (13). Non sono molte le segnalazioni a questo riguardo, ma le poche reperibili in letteratura sono concordi nel delineare un quadro che si articola in due concetti di base:

- a) aumento della massa grassa (3);
- b) diminuzione della massa magra (14, 15).

La prevalenza di sovrappeso rimane alta in tutte le segnalazioni, non in tutti i casi è stato però possibile dimostrare un aumento di peso, per cui non c'è unanimità in letteratura nel considerare tale reperto come fattore tipico del post-trapianto.

È quindi interessante esaminare i dati ottenuti tramite valutazione della composizione corporea. Noi ci baseremo sui dati raccolti dal nostro gruppo che già da tempo ha studiato in maniera prospettica (24 mesi di osservazione in pazienti con trapianto funzionante da almeno sei mesi) la composizione corporea in questi pazienti (14).

I dati in nostro possesso (peraltro confermati in letteratura anche se solo in studi non longitudinali), dimostrano che i pazienti tendono a perdere massa magra e ad aumentare la massa grassa (16) indipendentemente dalla terapia in atto (se sia assunta o meno CyA). Per quello che riguarda l'influenza della du-

rata del trapianto si può affermare che i risultati più evidenti si hanno subito dopo il trapianto stesso (e cioè entro il primo anno), per poi diminuire man mano che ci allontaniamo. Purtroppo una certa tendenza al proseguimento di queste alterazioni permane anche in pazienti con una elevata età di trapianto. Per quello che riguarda il peso abbiamo riscontrato una grossa variabilità tra i pazienti. Presi insieme e prospetticamente non abbiamo raggiunto la significatività statistica nel rilevare un sovrappeso o almeno una tendenza regolare all'aumento di peso nel tempo. Ciò non è in disaccordo con i dati di cui abbiamo riferito (soprattutto con l'aumento della massa grassa); è probabile infatti che, pur rimanendo costante il peso, i rapporti tra i componenti si alterino in maniera significativa. In altre parole è come nel caso di due bicchieri uguali riempiti di acqua e vino: il peso rimarrà praticamente lo stesso ma la proporzione di acqua e vino nei due bicchieri può fortemente variare.

La variabilità che il parametro peso corporeo ha tra i vari pazienti è piuttosto strana. Molte sono le spiegazioni e nessuna pienamente convincente; anche in questo caso l'affinarsi delle tecniche diagnostiche e delle osservazioni cliniche può portare a formulare ipotesi di lavoro la cui importanza sul piano clinico dovrà comunque essere confermata da

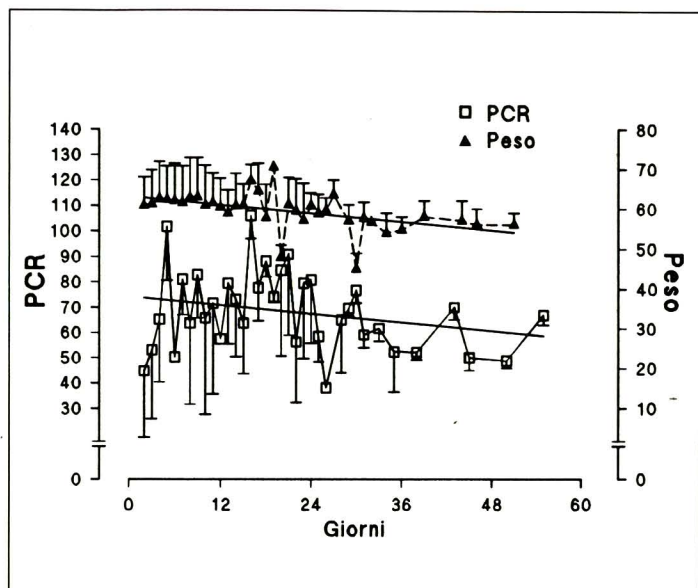


Fig. 3 - Andamento del Protein Catabolic Rate e peso corporeo immediatamente dopo il trapianto.

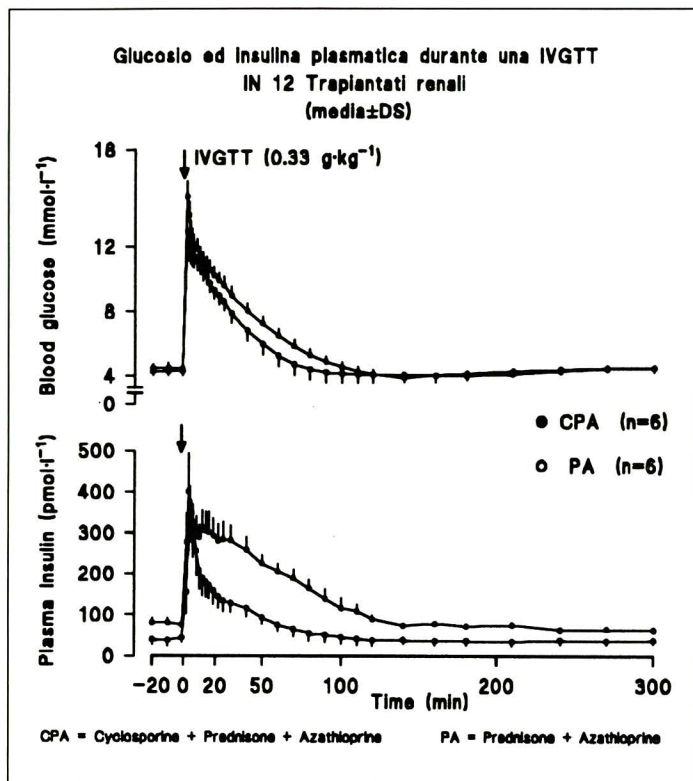


Fig. 4 - Glicemia ed insulinemia in due gruppi di trapiantati renale (12).

ulteriori studi. Ci limitiamo per il momento a segnalare che anche la terapia può avere un'importanza sulle alterazioni metaboliche e cliniche. La CyA, ad esempio, è infatti sempre più spesso citata riguardo ad alcune alterazioni.

Da parte nostra siamo stati in grado di dimostrare una tendenza (peraltro significativa) della CyA a sviluppare un iperinsulinismo nei pazienti trattati con tale farmaco contrariamente ai pazienti trattati solo con steroidi (17). Questi sono solo dati preliminari ma che dimostrano come le alterazioni osservate nel trapianto siano complesse e sicuramente multifattoriali. C'è inoltre da notare che spesso i pazienti trapiantati, a causa della sensazione soggettiva di benessere introducono più alimenti della norma con conseguente aumento della assunzione calorica. Alcuni studi hanno cercato di misurare l'introduzione alimentare in tali pazienti, tuttavia ci si scontra con una certa diffidenza a rivelare tutta la verità unita alla difficoltà oggettiva di valutare la reale introduzione. (14, 18, 19) Alcune segnalazioni avevano evidenziato una certa tendenza al catabolismo immediatamente dopo il trapianto (4). Noi non siamo stati in grado di

confermare questi dati. Abbiamo osservato una tendenza al calo del PCR (Protein Catabolic Rate) e del peso nel primo mese immediatamente seguente il trapianto, ma senza che questo "trend" assumesse un significato statistico (20) (Fig 3).

È probabile che un certo grado di ritenzione idrica precedente al trapianto e che scompare con la ripresa della diuresi, unita ad una migliore depurazione ottenuta dal nuovo emuntorio renale, possano spiegare le alterazioni del primo mese post-intervento. In ogni caso sembrano essere dei quadri contingenti legati al decorso post-operatorio.

Il ruolo della dieta

Molte alterazioni sia metaboliche che della composizione corporea venivano ascritte ad una dieta incongrua. Noi non ci sentiamo di condividere tale affermazione. L'iperlipemia, l'iperglicemia, l'alterata composizione corporea riconoscono una causa multifattoriale ed anche piuttosto complessa.

La dieta riveste comunque un ruolo fondamentale nel bagaglio terapeutico del paziente trapiantato.

Una corretta dieta porterà infatti ad una

corretta nutrizione che sarà modulata sulla base delle esigenze del singolo paziente e che quindi aiuterà a prevenire e/o trattare alcune delle alterazioni a cui abbiamo accennato.

Purtroppo, e lo ripetiamo, solo da poco si sono puntati i riflettori sulla nutrizione nel trapiantato e sono pressoché nulle le segnalazioni in letteratura di manipolazioni dietetiche in tale gruppo di pazienti.

Dovremo quindi riferirci al bagaglio di nozioni che abbiamo accumulato nel trattamento della insufficienza renale cronica cercando di adattarlo opportunamente.

Suggerimenti dietetici

Per cominciare dobbiamo porre alcuni punti fermi che a nostro parere dettano il comportamento dell'intervento dietetico:

- la dieta ipoproteica è uno dei cardini del trattamento della progressione dell'insufficienza renale cronica;
- vista la scarsità di trapianti nel nostro paese dovremo esercitare tutti gli sforzi per salvaguardare il rene trapiantato. Potrebbe quindi essere doveroso utilizzare una dieta ipo-

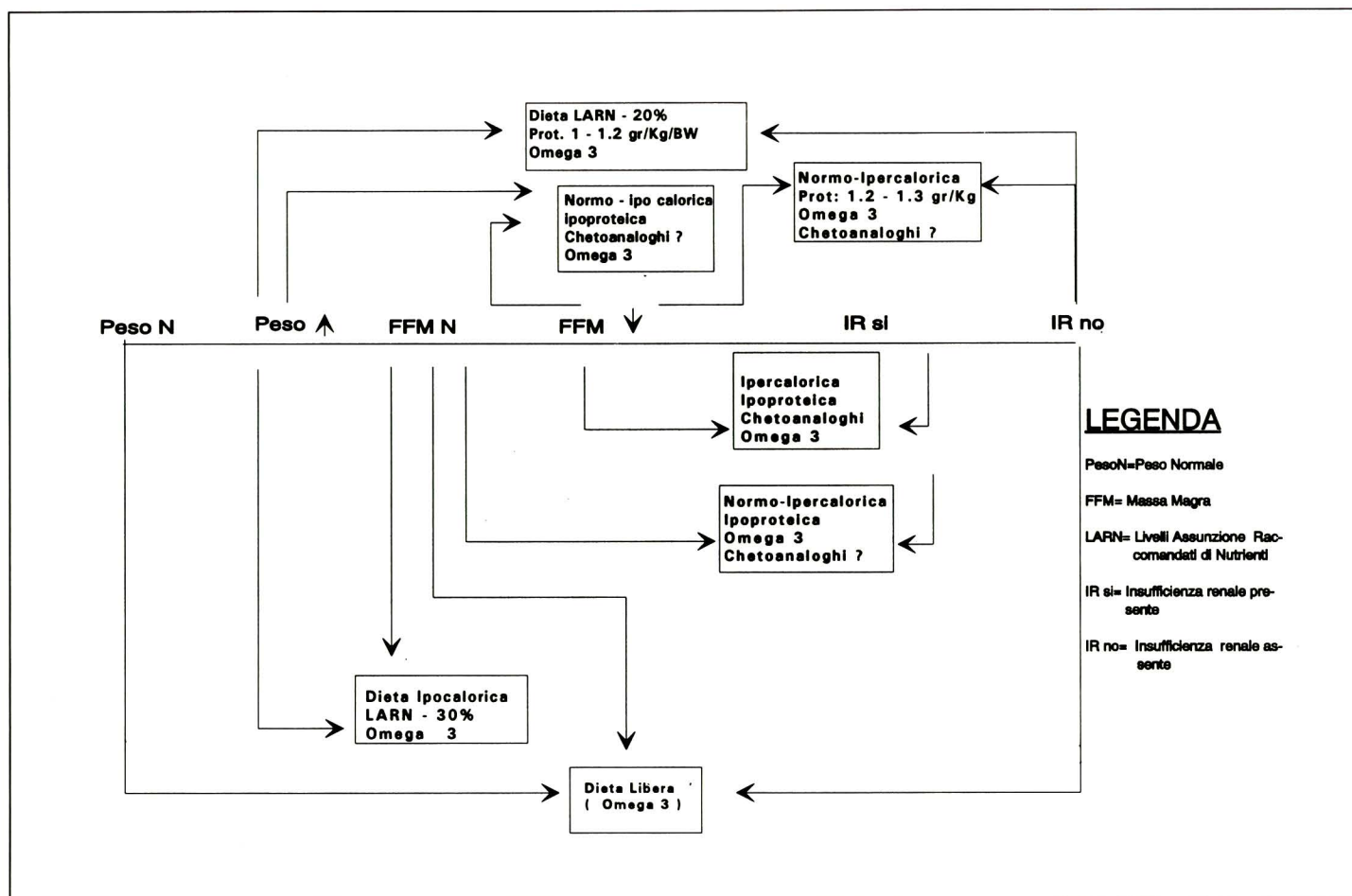


Fig. 5 - Albero decisionale per la terapia dietetica nel trapianto renale.

proteica in caso di insufficienza renale anche a costo di pagare un prezzo sul piano delle alterazioni metaboliche e/o nutrizionali.

Sulla base di tali principi abbiamo quindi delineato una specie di Flow Chart o albero decisionale che tenga conto delle alterazioni possibili ma che rispetti i postulati di cui sopra (Fig 5).

L'insufficienza renale porterà quindi sempre con sé l'indicazione ad una dieta ipoproteica; una iperlipemia o sovrappeso avrà come terapia consigliata il supplemento di acidi grassi omega³. Tali supplementi possono avere un benefico effetto sulla progressione dell'insufficienza renale (21); inoltre alcune segnalazioni tendono a suggerire un effetto anche nel trattamento della iperlipemia posttrapianto (22). Il consiglio da parte nostra è quindi di utilizzarli in maniera più estesa anche alla luce di ulteriori recenti segnalazioni che ampliano molto

le indicazioni all'uso degli omega³ (23).

MASSA MAGRA: la diminuzione della massa magra è il problema principale di tutto l'iter decisionale. Questo reperto è infatti costante in tutte le segnalazioni (14, 24). In caso di riduzione della massa magra (o FFM degli Autori anglosassoni) dovremmo somministrare una dieta iperproteica ipercalorica. Infatti è questo l'atteggiamento che qualunque nutrizionista seguirebbe in pazienti "normali" (25). Nel caso del trapianto tuttavia, questa è una strada spesso non percorribile poichè ci troviamo di fronte a pazienti iperlipemici e/o in sovrappeso che talora presentano un variabile grado di insufficienza renale o comunque sono iperfiltranti.

In letteratura sono numerose le segnalazioni di un certo numero di pazienti trapiantati iperfiltranti; anche il nostro gruppo ha studiato il problema e il

risultato è stato conforme a quello della letteratura: circa il 50% dei soggetti iperfiltranti e non ha riserva funzionale renale (26).

Purtroppo non sono emersi segni clinici o caratteristiche particolari che possano far prevedere lo stato di iperfiltrazione; d'altro canto non è ancora ben chiaro il significato da attribuire a tale reperto. È certo che un rene iperfiltrante non può essere considerato un rene del tutto sano e sicuramente si giova di una dieta non iperproteica.

A questo proposito ci sentiamo di suggerire l'adozione dei chetoanaloghi degli aminoacidi essenziali, in casi selezionati in cui la diminuzione della FFM sia importante e costante nel tempo. Questi sono oramai entrati a far parte del bagaglio terapeutico del nefrologo (27). Nel trapianto non sono ancora stati effettuati degli studi che dimostrino la loro utilità per cui questa nostra indicazione

all'uso deve essere interpretata come un suggerimento che ha però un substrato teorico ben saldo. È nostra intenzione testare l'uso di tali presidi terapeutici per valutarne in modo corretto l'efficacia. La semplice dieta iperproteica (indicata nel caso di diminuzione della FFM) infatti porterebbe ad un aggravio della iperfiltrazione renale anche perchè la supplementazione proteica, per essere efficace nel controbilanciare una riduzione della FFM deve essere prolungata nel tempo ed accompagnata da una quota calorica sufficiente; d'altro canto una dieta ipoproteica (in caso di insufficienza renale) avrebbe l'effetto di peggiorare ulteriormente la perdita di FFM. Anche un aumento della quota calorica per contribuire a positivizzare il bilancio azotato, potrebbe avere degli effetti indesiderati. Nel caso del trapiantato renale ciò porterebbe ad un aumento della quota assoluta glicidica che, seppur somministrata sotto forma di glucidi complessi, potrebbe determinare alcune conseguenze sul piano del metabolismo glicidico (28). Il nostro consiglio è quindi, nel caso di una diminuzione della FFM, di utilizzare una dieta normoproteica supplementata con omega³ e/o chetone analoghi insieme ad una dieta normolipidica e normoglicidica. In questo caso dovremo ricorrere a cibi a base di glucidi complessi e di lipidi a basso tenore di acidi grassi saturi (29).

SOVRAPPESO e DISLIPIDEMIA: la somministrazione delle calorie è anch'essa legata ad alcuni concetti che sono comunque ben noti ed accettati in diverse "consensus conferences". In pratica c'è oramai accordo che in caso di pazienti in sovrappeso e/o con dislipidemia si dovrebbe somministrare una dieta ridotta in calorie rispetto ai LARN (una sigla che indica i livelli assunzione raccomandati di nutrienti per la popolazione italiana) variabile tra circa il 20 e il 40 % in meno, con quota calorica da lipidi di circa il 25 % con rapporto saturi/insaturi di almeno 1:1 (se non di 1:2). La quota glucidica potrebbe essere mantenuta intorno al 55% del totale favorendo i glucidi complessi (25) (pane e pasta ad esempio). Questa strategia può essere seguita nel trapiantato renale con problemi di sovrappeso, avendo l'accortezza di supplementare la dieta con acidi grassi omega³ (22, 1, 30).

Noi riteniamo che solo studi su vasta scala possano chiarire i dubbi che tale atteggiamento può suscitare; in ogni caso non si tratta altro che di traslare i concetti usati nell'insufficienza renale cronica nel trapianto renale. La nutrizione infatti sempre più tende a divenire una medicina; da semplice indicazione per il *mantenimento* di uno stato di buona salute tende a porsi come *rimedio* ad alcune patologie non legate ad essa. Spetta quindi al medico nutrizionista affiancarsi al medico clinico per ottenere i migliori risultati e per la monitoraggio dello stato nutrizionale dei pazienti ad esso affidati.

Ringraziamento: Si ringrazia la Sig.ra Antonella Orecchini per l'insostituibile aiuto nella stesura del manoscritto

BIBLIOGRAFIA

- 1 Pagenkemper JJ, Foulks CJ. Nutritional management of the adult renal transplant patient. *Journal of Renal Nutrition* 1991; 3: 119-24.
- 2 Przygodzka F, Rayner C, Morgan G, Burden P. Changes in nutritional status after successful renal transplantation. *Journal of Renal Nutrition* 1992; 3 (S1): 18-20.
- 3 Holley JL, Shapiro R, Lopatin WB et al. Obesity as a risk factor following cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 387-9.
- 4 Hoy WE, Sargent JA, Hall D, et al. Protein catabolism during the postoperative course after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 186-90.
- 5 Cogan MG, et al. Prevention of prednisone-induced negative nitrogen balance: effect of dietary modification on urea generation rate in patients on hemodialysis receiving high-dose glucocorticoids. *Ann Intern Med* 1981; 95: 158.
- 6 Ibels LS, Alfrey AC, Weil R. Hyperlipidemia in adult, pediatric and diabetic renal transplant recipients. *Am J Med* 1978; 64: 634-42.
- 7 Aakhus S, Dahl K, Fauchald P. Hyperlipidemia after renal grafting. Results from a cross-sectional national study. Abstracts XXIXth Congress of the European Dialysis and Transplant Association; Paris June 28 - July 1, 1992; 207.
- 8 Markell MS, Friedman EA. Hyperlipidemia after organ transplantation. *Am J Med* 1989; 87: 61-7.
- 9 Mechanism of insulin resi-

- stance after kidney transplantation. *Transplantation* 1989; 48: 563-8.
- 10 Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, et al. Posttransplant hyperglycemia: increased incidence in cyclosporine treated allograft recipients. *Transplantation* 1989; 47: 278-81.
- 11 Shapiro R, Carrol PB, Tzakis AG, et al. Adrenal reserve in kidney transplant recipients with cyclosporine, azathioprine and prednisone immunosuppression. *Transplantation* 1990; 48: 1011-2.
- 12 Quintaliani G, Sbrenna C, Bruignano R, et al. A prospective study of bone mineral density after renal transplantation. Abstract accepted as poster at 4th International Sorrento Meeting on Current Therapy in Nephrology. Sorrento 31.5.1992.
- 13 Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32: 77.
- 14 Quintaliani G, Reboldi GP, Capezzali D, et al. Body composition in kidney transplanted patients. In: nutrition and metabolism in renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18: 332.
- 15 Horber FF, Mathieu RL, Montandon A, et al. Altered body composition in stable renal transplant patients on cyclosporine monotherapy is independent of concomitant glucocorticoid therapy: impact on lipid and carbohydrate metabolism. Abstract American Society of Nephrology 15-18/11/1992 Baltimore USA.
- 16 Hart PD, Wilkie M, Edwards A, et al. Early body composition changes following renal transplantation assessed by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) Abstract Poster 6th International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease Harrogate 1991.
- 17 Reboldi GP, Quintaliani G, Cobelli. Quantitative analysis of insulin sensitivity and secretion in kidney transplanted patients: a minimal model approach. Abstract accepted as poster at the American Society of Nephrology 15-18/11/1992 Baltimore USA.
- 18 Mertz W, Tsui J, Judd T, et al. What are people really eating? The relation between energy intake derived from estimated diet records and intake determined to maintain body weight. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 291-5.
- 19 Fidanza F. Source of error in dietary servings. *Bibl Nutr Dieta* 1974; 20: 105.
- 20 Osservazioni personali non pubblicate
- 21 Homan van Dr Heide JJ, Bilo HJ, Tezgess AM, et al. The effects of dietary supplementation with fish oil on renal function in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 523-7.
- 22 Pagenkemper, et al. The management of hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia by omega 3 fatty acids in renal transplant patients. *CRN Q* 1989; 13: 9-14.
- 23 Workshop on dietary fatty acids and thrombosis Suppl to *Am J Clin Nutr* 1992; 4: 56.
- 24 Horber FF, et al. Altered skeletal muscle ultrastructure in renal transplant patients on prednisone. *Kidney Int* 1986; 30: 411.
- 25 Linee Guida per la Nutrizione. Istituto Nazionale della nutrizione Milano 1989 (Revisione 1986-1987).
- 26 Buoncristiani U, Fagugli RM, Selvi A, et al. Renal functional reserve and hormonal behavior in kidney transplant recipients. *Current Therapy in Nephrology. Atti Sorrento*, 1992.
- 27 Mitch WE, Khar S. Nutritional Therapy and progression of renal insufficiency. In: *Nutrition and kidney*. Little Brown 1988.
- 28 Gillison SL, Bartlett ST, Curry DL. Synthesis-secretion coupling of insulin: effect of cyclosporine. *Diabetes* 1989; 38: 465-70.
- 29 Pagenkemper JJ, Foulks CJ. Nutritional management of the adult renal transplant patient. *Journal of Renal Nutrition*, 1991; 3: 119-24.
- 30 Disler PB, Goldberg RB, Kuhn L, Meyers AM, Joffe BI, Seftel HC. The role of diet in the pathogenesis and control of hyperlipidemia after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1981; 1: 29-34.

