

Ruolo della terapia dietetica nella sindrome nefrosica

M.G. Gentile

*Servizio di Dietologia e Nutrizione Clinica
Ospedale S. Carlo Borromeo - Milano*

La sindrome nefrosica può essere presente in numerose patologie glomerulari primitive (glomerulonefrite membranosa, glomerulosclerosi focale, glomerulonefrite a lesioni minime, glomerulonefrite a depositi di IgA, glomerulonefrite membranosa proliferativa, ecc.) e contribuire ad aggravarne il decorso, o essere secondaria a malattie sistemiche tra cui si ricordano qui le principali: il diabete, l'amiloidosi, il lupus eritematoso sistemico, malattie tumorali.

Nella stragrande maggioranza dei casi si tratta di patologie a carattere rapidamente evolutivo anche se alcune forme peculiari dei bambini (glomerulonefrite a lesioni minime) o dell'adulto (ad esempio glomerulonefrite membranosa) possono regredire spontaneamente o grazie a terapia immunodepressiva o perlomeno andare incontro a lunghi periodi di remissione spontanea. Le caratteristiche peculiari della sindrome nefrosica sono costituite da: proteinuria di grado consistente (perdita proteica > a 3.5 g/24 ore) ipoproteinemia, iperlipidemia, edema e ipercoagulabilità.

L'alterazione peculiare riscontrabile nelle varie forme di sindrome nefrosica è costituita da un'alterazione della membrana basale glomerulare che a seguito di profonde modificazioni della sua struttura, della carica elettrica e della sua stessa composizione acquista una

“particolare porosità” che determina la perdita di quantità più o meno rilevanti delle proteine plasmatiche in particolare l'albumina.

L'alterazione del pattern proteico plasmatico può essere più o meno rilevante a seconda dell'entità della perdita proteica urinaria e della durata della stessa. Nelle forme più marcate non è infrequente trovare livelli di proteine totali plasmatiche al di sotto di 4 g/dl e albuminemia intorno ad 1 g/dl.

L'iperlipidemia è un riscontro frequente, ma non costante nei soggetti affetti da sindrome nefrosica; diviene quasi la norma quando l'albuminemia scende a valori inferiori a 2 g/dl. Le alterazioni del metabolismo in corso di sindrome nefrosica coinvolgono ogni classe di lipoproteine venendosi a determinare alterazioni: della concentrazione, della composizione, delle vie metaboliche (1, 2).

Si ha un'elevazione del colesterolo totale e delle LDL in tutti i soggetti iperlipemici; mentre un'elevazione dei trigliceridi e delle VLDL si evidenzia solitamente in quei soggetti con ipoalbuminemia o proteinuria più marcate.

Solitamente l'HDL è ridotto con un accrescimento dell'HDL3 e una riduzione dell'HDL2 come riscontrabile in carenza di maturazione dell'HDL stesso. Vi sono alterazioni anche a livello delle apolipoproteine con incremento di Apo-

Apo-B.

Oltre alle modificazioni quantitative, si riscontrano quelle qualitative, con un diverso rapporto tra colesterolo libero ed esterificato, fosfolipidi e trigliceridi. Solitamente colesterolo e fosfolipidi sono tra loro correlati, mentre colesterolo e trigliceridi non lo sono.

Le cause delle alterazioni del pattern lipidico

Schematicamente l'iperlipidemia può essere la conseguenza o di una aumentata sintesi lipoproteica o di un ridotto catabolismo. Come vedremo, entrambi i fattori entrano in gioco. Il primo meccanismo si basa, come è noto, sull'ipotesi che una ridotta pressione oncotica, derivante dall'ipoproteinemia, stimoli direttamente, a livello epatico, la sintesi delle lipoproteine. In questo modello non viene affatto considerata la ridotta rimozione lipidica. Sembra però che un'aumentata produzione di VLDL possa saturare la capacità catabolizzante stessa e quindi determinare direttamente una ridotta clearance di queste particelle.

Il secondo meccanismo ipotizza che il catabolismo sia ridotto a causa dell'ipoalbuminemia e della perdita urinaria di sostanze liporegolatrici. In questa seconda ipotesi, l'aumentata lipogenesi non viene chiamata in causa. Vi sono dati sperimentali a favore di entrambi i

meccanismi, cioè una aumentata sintesi epatica di lipidi e apolipoproteine ed una concomitante riduzione della catabolizzazione delle lipoproteine stesse.

È assai probabile che il ridotto catabolismo dipenda tra l'altro dalla perdita di una o più sostanze.

L'alterata permeabilità della membrana glomerulare può cioè determinare la perdita di fattori necessari all'attivazione della lipolisi stessa.

Sono state riscontrate nelle urine di soggetti con sindrome nefrosica, in verità, macromolecole che influenzano il metabolismo lipidico come l'HDL, la cui perdita urinaria giornaliera non supera l'1 per cento del pool totale dell'HDL plasmatico, la LCAT e l'Apo-C-II.

È altresì da sottolineare come, fino ad ora, le sostanze liporegolatrici riscontrate nelle urine di tali soggetti non spiegano in pieno il fenomeno dell'iperlipemia della sindrome nefrosica.

Ruolo potenziale delle alterazioni lipidiche nel determinismo dell'aterosclerosi e nella progressione della malattia renale

Le anomalie del profilo lipidico nei soggetti con sindrome nefrosica sono le stesse evidenziate nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare non affetti da malattie renali.

A tale proposito è bene, rapidamente, sottolineare come l'elevazione della colesterolemia totale, dell'LDL colesterolo e della trigliceridemia con una concomitante riduzione dell'HDL colesterolo sono considerati fattori di rischio di rilevante importanza per la mortalità cardiovascolare. Basti citare la diversa mortalità per cardiopatia ischemica tra le diverse nazioni. I popoli dell'Oriente (cinesi, coreani, giapponesi, ecc.) hanno una scarsissima presenza di cardiopatia ischemica e sono tutti caratterizzati da livelli di colesterolemia di 140-150 mg/dl. Nella Figura 1 sono riportati alcuni dati riguardanti la distribuzione della colesterolemia in due regioni a incidenza molto diversa di cardiopatia ischemica: nel Giappone meridionale è il 10 per cento di quella della Finlandia orientale.

Anche se, come sopra ricordato, le alterazioni lipidiche dei soggetti nefrosici sono molto simili a quelle dei soggetti ad alto rischio cardiovascolare, esistono tuttora pochi studi in grado di docu-

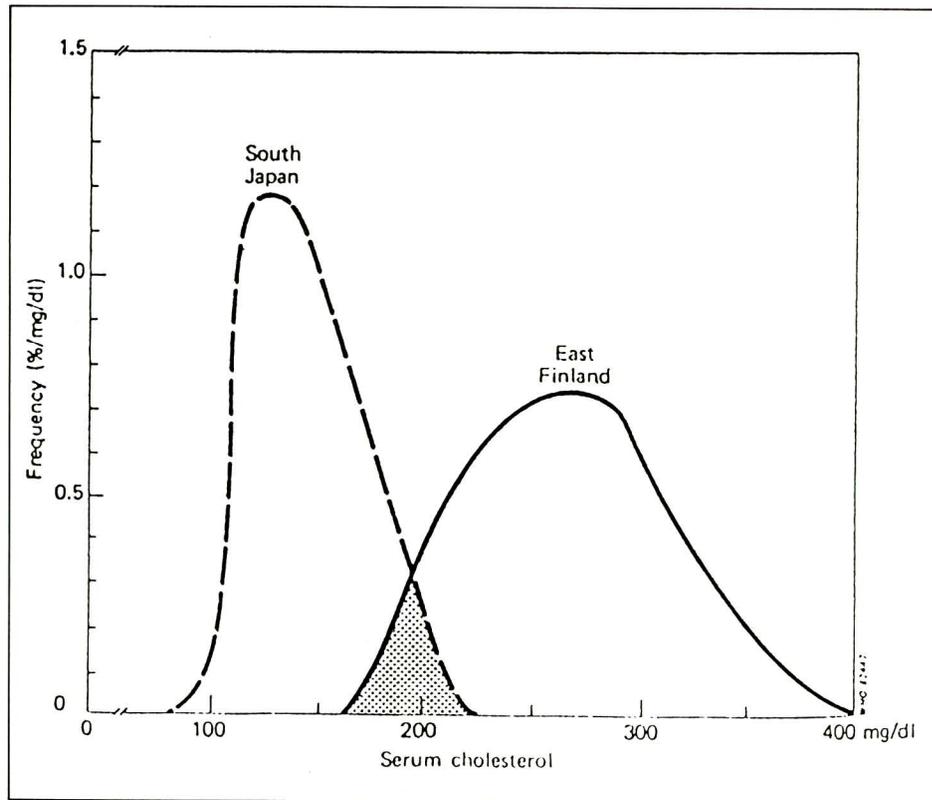


Fig. 1 - Livelli di colesterolemia secondo diverse culture e abitudini alimentari (modificata da WHO, 1982).

mentare l'aumentata incidenza di tali patologie sui soggetti nefropatici.

Evidentemente anche in questi soggetti il rischio sarà aumentato se sono presenti in concomitanza altri fattori di rischio come l'ipertensione, il diabete, il fumo (Tab. I).

Ruolo potenziale delle alterazioni lipidiche nel determinismo della progressione della malattia renale

Sempre più studi sperimentali su animali indicano che l'iperlipidemia possa costituire un importante fattore nella progressione delle malattie renali. Le lipoproteine circolanti possono danneggiare la membrana basale glomerulare, le cellule mesangiali, l'epitelio e i monociti macrofagi glomerulari. In particolare sembrano essere proprio le LDL ossidate a giocare un ruolo trigger a livello mesangiale (3).

Trattamento dietetico della sindrome nefrosica

Tutti gli Autori sono concordi nell'affermare che l'intervento dietetico costi-

tuisce l'approccio più sicuro e fisiologico per il trattamento delle dislipidemie anche nella sindrome nefrosica. Sebbene vi sia concordanza di vedute nell'indicare in una dieta povera di grassi saturi e colesterolo, ricca di acidi grassi polinsaturi e fibre il primo step nel trattamento della dislipidemia dei soggetti con sindrome nefrosica, ad oggi ben pochi studi hanno testato queste ipotesi.

Prima di passare ad illustrare alcuni risultati da noi ottenuti mediante il trattamento dietetico di tali soggetti (4-6), alcune premesse generali sulle correlazioni esistenti tra abitudini alimentari e livelli di colesterolemia.

La relazione tra introito alimentare di acidi grassi saturi e colesterolo e livelli di colesterolemia totale ed LDL colesterolo è forte e precisa (7).

Modificazioni delle abitudini dietetiche di una nazione, legate a trasformazioni produttive e a maggiori disponibilità economiche, si associano a un aumento della colesterolemia media della popolazione stessa.

All'interno delle singole popolazioni i diversi individui, per differenze genetiche ancora non spiegate adeguatamen-

TAB. I - EFFETTO MOLTIPLICATORE DEI VARI FATTORI DI RISCHIO

| Quintili | Colesterolemia (mg/dl) | Normotesi non fumatori | Ipertesi fumatori |
|----------|------------------------|------------------------|-------------------|
| 1 | < 182 | 1.6 | 6.3 |
| 2 | 182-202 | 2.5 | 10.0 |
| 3 | 203-220 | 2.7 | 15.5 |
| 4 | 221-244 | 3.8 | 16.6 |
| 5 | ≥ 245 | 6.4 | 21.4 |

I dati si riferiscono alla mortalità per malattia coronarica ogni 1000 uomini tra i 35 e i 57 anni di età. La durata dell'osservazione media è stata di sei anni (modificata da Stamler, 1986)

te, presentano a parità di assunzione alimentare diversi livelli di colesterolemia, probabilmente perché individui dotati di un'ottima capacità intrinseca (su base genetica) a manipolare lipidi partono da plateau diversi di colesterolemia, che si determinano forse nel primo anno di vita, e quindi hanno risposte finali diverse ai differenti carichi di colesterolo. La dieta delle popolazioni che presentano ipercolesterolemia ed elevata incidenza di cardiopatia ischemica è caratterizzata da un elevato apporto di acidi grassi saturi e di colesterolo, da un

eccesso di apporto calorico rispetto all'energia consumata e da un basso apporto di carboidrati complessi. Anche l'eccessivo consumo di proteine di origine animale che è ormai divenuto tipico della nostra alimentazione incide negativamente poiché si collega necessariamente ad un aumentato apporto di lipidi saturi e di colesterolo, ed inoltre nei soggetti affetti da sindrome nefrosica il sovraconsumo proteico può negativamente incidere aumentando l'iperfiltrazione a livello glomerulare. L'energia proveniente da lipidi non dovrebbe superare il

TAB. II - COSA MODIFICARE NELLA NOSTRA ALIMENTAZIONE PER RIDURRE I FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI

Modulare l'apporto energetico totale in modo da mantenere e/o raggiungere il proprio peso ideale

Ridurre la quota di grassi a meno del 30 per cento delle calorie totali (possibilmente attorno al 25 per cento)

Ridurre la quota di acidi grassi saturi a non più del 10 per cento delle calorie totali

Aumentare la quota dei polinsaturi fino a un massimo del 10 per cento

Fornire la differenza sotto forma di acidi grassi monoinsaturi

Ridurre il colesterolo alimentare a circa 100 mg ogni 1000 calorie

Incrementare la quota di carboidrati fino al 50-60 per cento con una percentuale di zuccheri semplici non superiore al 5-10 per cento

Limitare le proteine al 10-12 per cento delle calorie totali, con un apporto di proteine vegetali di circa il 50 per cento

Le quote energetiche provenienti dall'alcol non devono superare l'8-10 per cento delle energie totali

Ridurre il sale a meno di 10 g al giorno, possibilmente attorno ai 5 g

30 per cento delle calorie totali (Tab. II). È ugualmente importante il tipo di lipidi; gli acidi grassi saturi determinano sicuramente un aumento della concentrazione plasmatica di colesterolo.

Secondo Keys per ciascun 1 per cento di assunzione energetica globale sotto forma di acidi grassi saturi, il livello di colesterolo plasmatico aumenta di 2.7 mg/dl; per esempio, un incremento di acidi grassi saturi dal 7 per cento al 17 per cento delle calorie totali, comporta un aumento della colesterolemia di circa 27 mg/dl. La maggior parte di tale incremento interessa i livelli di LDL, mentre l'HDL colesterolo resta invariato.

Il meccanismo inducente sembra essere legato all'azione di soppressione dell'attività dei recettori LDL da parte degli acidi grassi stessi. L'apporto calorico con questi acidi grassi non dovrebbe superare il 7-10 per cento delle calorie totali.

Per molti anni si è ritenuto che gli acidi grassi monoinsaturi, il principale dei quali è l'acido oleico, esercitassero un'azione neutrale sulla concentrazione plasmatica di colesterolo; studi più recenti hanno evidenziato come l'acido oleico possa ridurre la concentrazione dell'LDL colesterolo nella stessa misura dell'acido linoleico. Le calorie che provengono dagli acidi grassi monoinsaturi dovrebbero costituire il 10-15 per cento delle calorie totali.

Gli acidi grassi polinsaturi dovrebbero sostituire assieme ai monoinsaturi, almeno in parte, gli acidi grassi saturi. L'apporto che attualmente viene ritenuto ottimale è del 10 per cento delle calorie totali. Le due maggiori categorie di acidi grassi polinsaturi sono costituite dagli omega-6 e dagli omega-3.

L'acido linoleico costituisce la più importante sorgente di omega-6, è presente soprattutto nell'olio di mais, girasole, soia e vinacciolo. Il suo imiego al posto degli acidi grassi saturi determina una riduzione della colesterolemia.

Le più importanti sorgenti di omega-3 sono costituite dagli olii di pesce. I più importanti sono l'eicosapentaenoico (EPA) e il docosaesaenoico (DHA). Il loro effetto preminente è a livello della trigliceridemia.

Va sottolineato come gli acidi grassi omega-3 siano contenuti in alcuni pesci, non in tutti, mentre i risultati di alcune ricerche epidemiologiche evidenziano

come il consumo di pesce di qualsiasi tipo si associ alla riduzione del rischio di cardiopatia ischemica.

Colesterolo della dieta

L'impatto del colesterolo assunto con la dieta sulla colesterolemia non è stato ancora del tutto chiarito nell'uomo. In molte specie di laboratorio provoca ipercolesterolemia probabilmente inducendo soppressione di recettori LDL epatici. Anche nell'uomo gioca forse un meccanismo di questo tipo, anche se con risposte diverse a livello individuale. L'eccesso di colesterolo dietetico (> 100 mg ogni 1000 calorie) contribuisce a elevare l'LDL colesterolo e quindi ad aumentare il rischio di cardiopatia ischemica. Sembra anche che determini numerosi di tipi di lipoproteine insolite, che compaiono soprattutto in fase postprandiale, quindi il suo meccanismo aterogenetico potrebbe giocarsi indipendentemente dal suo effetto sulla colesterolemia a digiuno.

Carboidrati e fibre

Per ridurre l'apporto calorico proveniente dai lipidi e dalle proteine di sorgente animale occorre necessariamente elencare l'apporto dovuto ai carboidrati che devono costituire quindi il 50-60 per cento delle calorie totali.

I carboidrati comprendono gli zuccheri semplici (monosaccaridi e disaccaridi), i carboidrati complessi digeribili (amidi) e quelli complessi non digeribili (fibre). I carboidrati complessi digeribili devono costituire la maggior sorgente di energia, quelli semplici non dovrebbero superare il 5-10 per cento delle calorie totali.

L'apporto di fibre, preferibilmente contenute negli alimenti stessi, fino a 25-30 g al giorno può ridurre la colesterolemia del 5-15 per cento.

Un incremento dei carboidrati alimentari tale da determinare e/o aggravare il sovrappeso può causare un aumento della trigliceridemia. Un'elevata assunzione di carboidrati può anche diminuire il livello dell'HDL colesterolo, anche se il significato clinico di questa riduzione resta ancora da chiarire.

Alcol

Sebbene l'alcol assunto con moderazione non ponga problemi per la salute, assunto in dosi elevate determina gravi conseguenze.

L'alcol interferisce con il metabolismo delle lipoproteine in vari modi, non altera la concentrazione dell'LDL colesterolo, ma eleva la trigliceridemia e l'HDL colesterolo in molti soggetti. Il meccanismo attraverso il quale eleva l'HDL colesterolo non è noto, né è noto che l'elevazione così ottenuta sia protettiva nei confronti della cardiopatia ischemica.

L'apporto di energia con l'alcol non deve superare il 7 per cento dell'energia totale.

L'intervento dietetico fin qui descritto ha dimostrato la sua validità ed efficacia nelle dislipidemie primitive ed è senz'altro utilizzabile anche nei soggetti affetti da dislipidemia secondaria a sindrome nefrosica. Se le proteine di origine animale vengono sostituite con proteine di origine vegetale (è noto come i vegetariani abbiano una ridotta incidenza di ipercolesterolemia) e soprattutto se vengono introdotte proteine della soia, l'efficacia della manipolazione dietetica può essere ulteriormente potenziata.

L'uso della soia si è infatti dimostrato efficace nel ridurre l'iperlipemia sia in studi sperimentali che nell'uomo (9, 10). Tra i meccanismi ipotizzati e dimostrati vi è l'aumento proprio dell'attività recettoriale da parte dei recettori LDL.

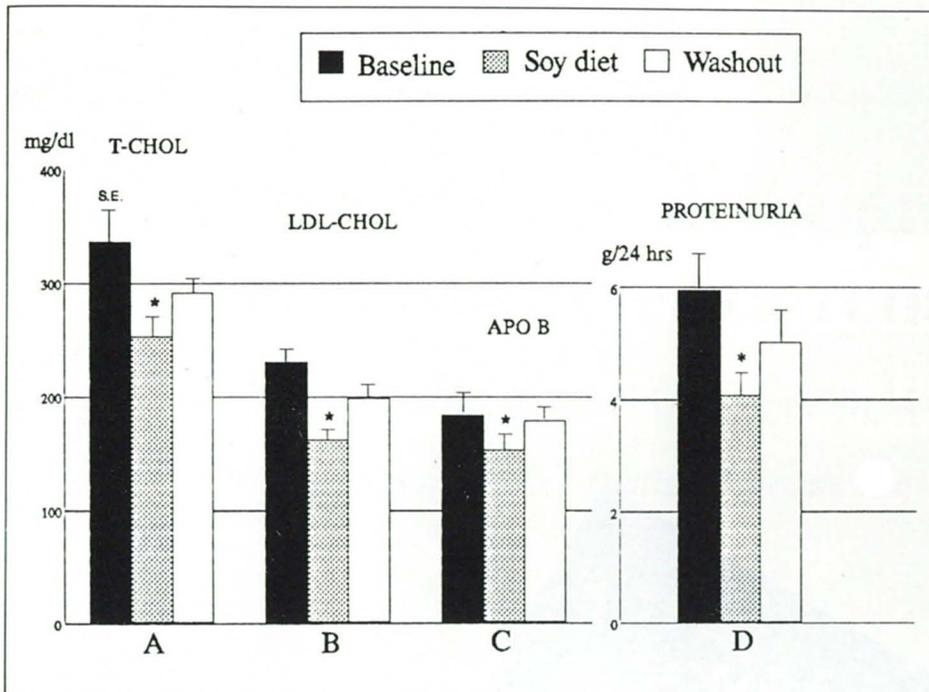
La soia, inoltre, per il suo ottimale contenuto in aminoacidi essenziali ci permette di garantire un adeguato apporto di aminoacidi pur con una moderata restrizione proteica. La dieta che noi abbiamo sperimentato su soggetti affetti da sindrome nefrosica in wash out farmacologico immunodepressivo da almeno 2 mesi presenta le caratteristiche riassunte nella Tabella III (6).

Come si può vedere tutti i canoni prima previsti vengono non solo rispettati ma bensì potenziati; ridotto apporto proteico rispetto all'usuale ma comunque tale da garantire il fabbisogno ottimale di aminoacidi essenziali, ridotto contenuto di grassi totali con un elevato P/S, quasi priva di colesterolo e ricca particolarmente in fibre.

In un primo gruppo di 20 soggetti nefrosici dopo 2 mesi di trattamento abbiamo riscontrato non solo una significativa riduzione del colesterolo totale e LDL colesterolo rispettivamente del 28% e 33%, ma anche della proteinuria che si è

TAB. III - COMPOSIZIONE BROMATOLOGICA DELLA DIETA VEGETARIANA A BASE DI SOIA PRESCRITTA A PAZIENTI CON SINDROME NEFROSICA

| | |
|---|---------------------------------|
| Proteine (% delle calorie totali) | 11 % (0.7 g/kg del peso ideale) |
| Carboidrati | 61 % delle calorie totali |
| - complessi | 46 % delle calorie totali |
| - semplici | 15 % delle calorie totali |
| Lipidi totali | 28 % delle calorie totali |
| - acidi grassi saturi | 4.3 % delle calorie totali |
| - acidi grassi monoinsaturi | 12.8 % delle calorie totali |
| - acidi grassi polinsaturi | 10.9 % delle calorie totali |
| - acido linoleico | 8.2 % delle calorie totali |
| P/S Ratio | 2.5 % |
| Colesterolo (mg/day) | 0 |
| Fibre (mg/day) | 43 |
| Sodio (mg/day) | 930 |
| Calorie totali (quantità necessaria per mantenere o raggiungere il peso ideale) | |



ridotta del 32% (Fig. 2). I trigliceridi hanno invece evidenziato riduzione non significativa passando da 247 mg/dl a 193 mg/dl (6). La compliance alle prescrizioni dietetiche è stata buona come è stato verificato dalla riduzione significativa delle escrezioni urinarie di urea e fosforo e delle indagini dietetiche. Lo stato nutrizionale si è mantenuto buono come si evince dall'indice di massa corporea e dalla stabilità dell'albuminemia e transferrinemia (6).

Un successivo esperimento su 20 soggetti con sindrome nefrosica trattati con la medesima dieta vegetariana a base di soia e supplementazione di fish oil ha confermato i precedenti risultati sia sull'assetto lipidico che sulla proteinuria. Per quanto fin qui sintetizzato si può affermare che il complesso fenomeno delle alterazioni lipidiche che caratterizzano la sindrome nefrosica va ulteriormente studiato, e che la manipolazione dietetica può costituire un valido supporto terapeutico.

Fig. 2 - Andamento della colesterolemia totale, dell'LDL colesterolo, dell'Apo B e della proteinuria nel periodo basale, durante trattamento dietetico e nel washout.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Joles JA, Kaysen GA. Lipid metabolism in the nephrotic syndrome. In: Keane WF, Stei JH, eds. Lipids and Renal Disease. New York: Churchill Livingstone, 1991; 63-84.
- 2 Diamond JR. Hyperlipidemia of nephrosis: pathophysiologic role in progressive glomerular disease. Am J Med 1989; 87: 25-9.
- 3 Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, Keane WF. The role of lipid abnormalities in the pathogenesis of chronic, progressive renal disease. In: Grünfeld JP, Bach JF, Funck-Bretano JL, Maxwell MH, eds. Advances in Nephrology. Chicago: Mosby-year Book Medical Publishers, 1991; 109.

- 4 D'Amico G, Gentile MG. Pharmacological and dietary treatment of lipid abnormalities in nephrotic patients. Kidney Int 1991; 39 (Suppl 31): 65-9.
- 5 D'Amico G, Remuzzi G, Maschio G, et al. Effect of dietary proteins and lipids in patients with membranous nephropathy and nephrotic syndrome. Clin Nephrol 1991; 35: 237-42.
- 6 D'Amico G, Gentile MG, Manna G, et al. Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. Lancet 1992; 1: 1131-4.
- 7 National cholesterol education program expert panel (1988). National cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Intern Med 1988; 148: 36.
- 8 Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet: IV. Particular saturated fatty acids in the diet. Metabolism 1965; 14: 776.
- 9 Goldberg AP, Lim A, Kolar JB, et al. Soybean protein independently lowers plasma cholesterol levels in primary hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1982; 43: 355-68.
- 10 Lovati MR, Manzoni C, Canavesi A, et al. Soybean protein diet increases low density lipoprotein receptor activity in mononuclear cells from hypercholesterolemia patients. J Clin Invest 1987; 80: 1498-1502.