



**Ulss 8 Berica – Ospedale San Bortolo  
Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Vicenza  
Unità Operativa Complessa di Geriatria di Vicenza  
Unità Operativa Complessa di Geriatria di Valdagno**



# Anemia e Nutrizione nel Paziente Anziano con IRC

*Luisa Bragantini, MD*  
Department of Nephrology,  
St. Bortolo Hospital,  
International Renal Research Institute  
Vicenza - Italy



# Invecchiamento

L'invecchiamento, di per sé, non è un processo patologico, ma è un'evoluzione dell'organismo accompagnata da una serie di importanti modifiche fisiopatologiche.

La maggiore di queste è il controllo dell'omeostasi, che nell'anziano si manifesta con la perdita della capacità dell'organismo di gestire correttamente il carico di nutrienti, l'eliminazione delle sostanze tossiche e gli eventi stressanti (infettivi o chirurgici).



# Anziano Fragile (1974)

Sindrome biologica con ridotta resistenza ai fattori di stress che deriva dal calo di più sistemi fisiologici e determina vulnerabilità ad eventi avversi



# Variazioni del Rene Anziano

## Anatomiche:

- ✓ diminuzione volume corticale
- ✓ aumento volume midollare
- ✓ comparsa di cisti
- ✓ riduzione numero glomeruli

## Funzionali:

- ↓ filtrato glomerulare
- ↓ flusso ematico renale
- ↑ resistenze vascolari
- ↑ alterata risposta a stimoli vasoattivi



# Funzione Renale

- La funzione renale diminuisce, in media, in maniera fisiologica di 1ml/min/1,73m<sup>2</sup> ogni anno dopo il 40° anno d'età, per cui, senza eventi concomitanti o insulti a livello renale ( diabete / ipertensione ), al raggiungimento dell'ottantesimo anno un soggetto avrà una funzione renale ancora nei limiti inferiori della norma ( stadio CKD 1-2).
- La concomitante presenza di malattie croniche ha, invece, sul rene un effetto importante, per cui a oggi circa il 50% dei pazienti avviati alla dialisi è  $\geq$  a 65 anni.



# Monitoraggio del Paziente Anziano

## Stime della prevalenza della CKD

Modificando il tempo di osservazione dei pazienti da un minimo di 3 mesi suggerito dalle linee guida a 6-9 e 12 mesi, si osserva una riduzione del numero di pazienti (16-37%) per lo stadio 3 e (20-51%) per lo stadio 4



L'osservazione nel tempo del paziente e il monitoraggio periodico della funzione renale sembrerebbero selezionare con più accuratezza i soggetti nefropatici e consentirebbe di escludere dalla diagnosi di CKD i soggetti con transitorie alterazioni lievi o acute della funzione renale



# Cause Principali di Malnutrizione in IRC

- Disordini metabolici endocrini: acidosi, iperparatiroidismo, anemia
- Malattie del tratto gastroenterico: anoressia, gastroparesi (pz. Diabetici), disturbi del gusto, effetti collaterali di farmaci
- Miscellanea: depressione, stato di basso reddito, solitudine, edentulia, frequenti ospedalizzazioni, inadeguati consigli dietetici, ridotta mobilità, stato mentale compromesso.



# Parametri Nutrizionali Correlati Alla Malnutrizione

- Prealbuminemia < 300mg/l
- Albuminemia  $\leq 3,5$  g/dl
- Indice di massa corporea (BMI)  $\leq 20$  ( peso in Kg/ altezza in metri al quadrato)
- Colesterolemia  $\leq 100$ mg/dl
- Transferrina < 200mg/dl
- Apporti calorici  $\leq 18$ Kcal /Kg / die
- Apporti proteici  $\leq 0,4$  gr /proteine /Kg peso corporeo /die

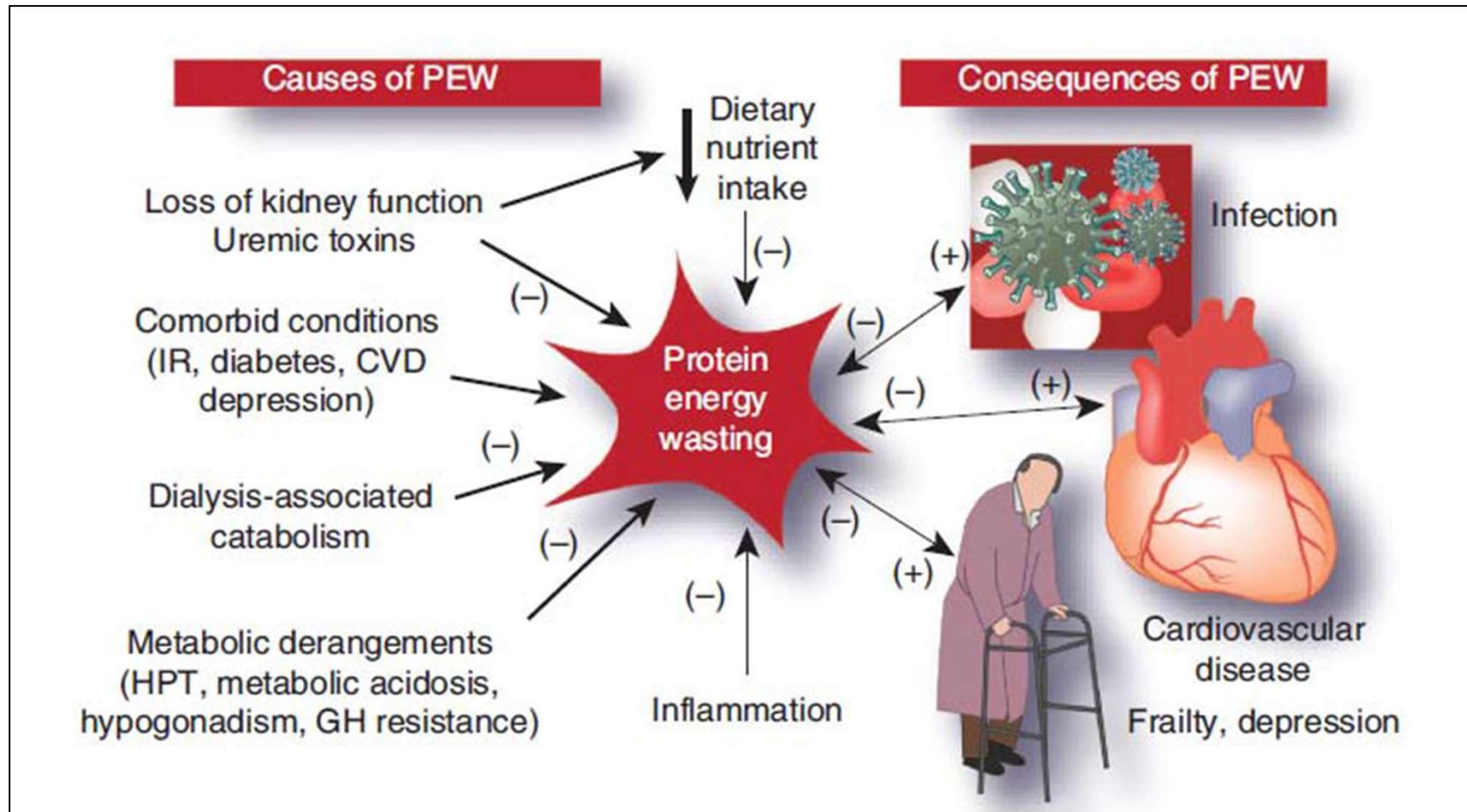


# Malnutrizione: definizione

- È una malattia
  - Si esprime clinicamente con perdita di peso
  - Si può instaurare anche rapidamente
- 
- Si classifica in:

|                                      | LIEVE   | MODERATA  | SEVERA |
|--------------------------------------|---------|-----------|--------|
| BMI                                  | < 23    | 16 – 16,9 | < 16   |
| Calo ponderale<br>(su peso abituale) | 5 – 10% | 21 – 40%  | > 40%  |

## The conceptual model for etiology and consequences of protein energy wasting (PEW) in chronic kidney disease





# Protocollo per il Monitoraggio Nutrizionale dell'Anziano con CKD

- Controllo mensile del peso corporeo
- Esami ematochimici:  
urea, creatininemia, potassiemia, colesterolemia, albuminemia, bicarbonatemia, fosforemia da eseguire con intervalli di:
  - 3-4 mesi se CKD stadio 2-3
  - Ogni 60 giorni per CKD 4
  - Ogni 30 giorni se CKD 5 in terapia conservativa



# Protocollo monitoraggio nutrizionale dell'anziano con CKD

- Indipendentemente dallo stadio di CKD e con intervallo di 3 mesi:
  - Prealbumina
  - Transferrina
  - Sideremia
  - Proteina C reattiva
- Ogni 6 mesi: diario alimentare



# Dieta Ottimale in CKD

Dipende:

- Dal grado di eGFR
- Dal tipo di CKD (con associata nefrosi o no)
- Dalla presenza di comorbidità (diabete, ipertensione, insufficienza cardiaca)

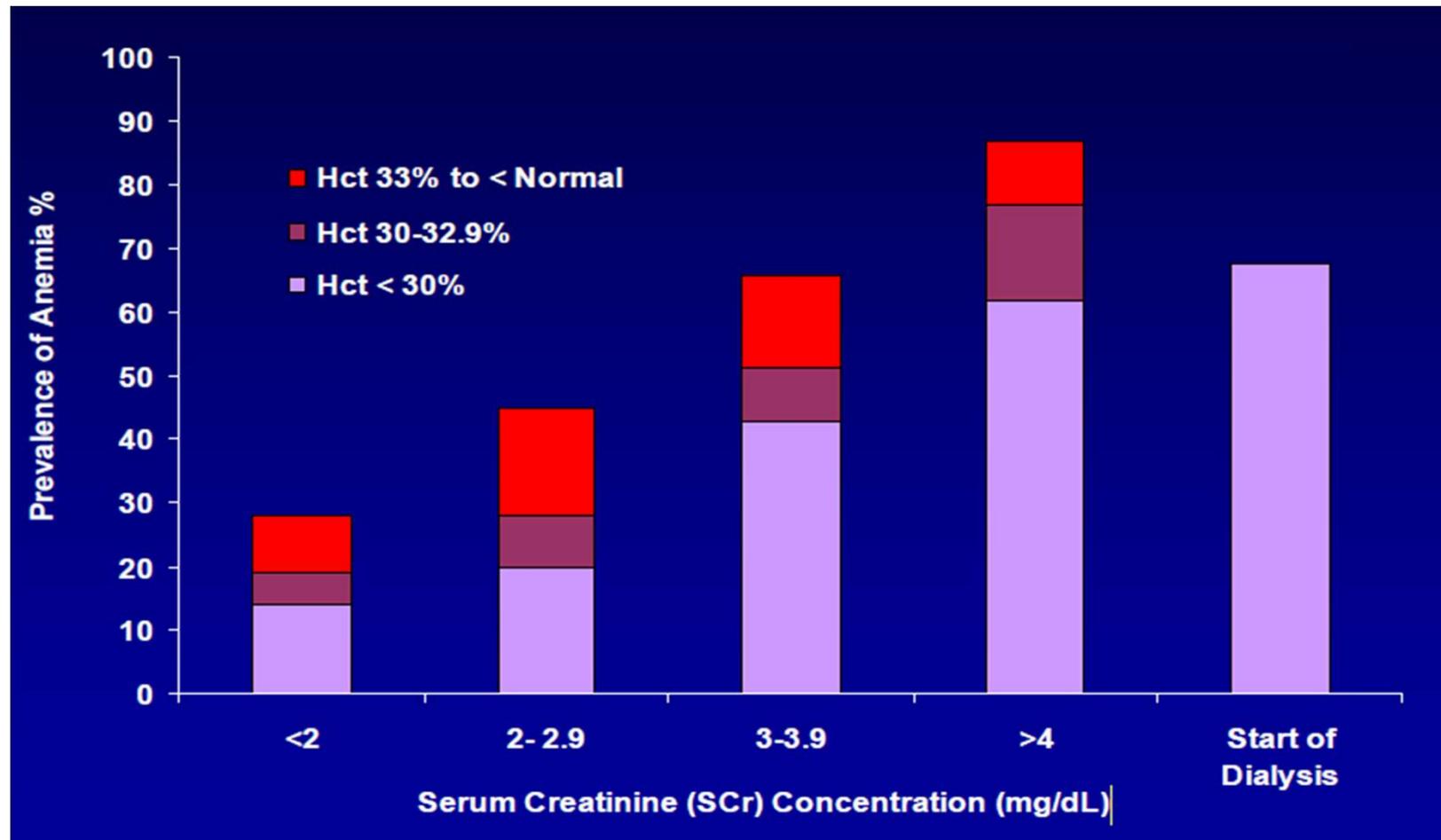


# Raccomandazioni Generali

- Le restrizioni dietetiche vanno applicate in maniera graduale, progressiva e correlata alla fase della malattia.
- CKD stadio 1 e 2: mantenere un introito proteico normale ( 1g/Kg/die).
- CKD stadio 3: tendere ad un introito proteico di 0,8g/Kg /die (senza alimenti aproteici).
- CKD stadio 4: dieta ipoproteica con 0,6g/Kg/die.
- Introduzione di fosforo entro limiti di 1gr/die.
- Introduzione di Cloruro di Sodio non superiore a 3g/die.



# Prevalence of Anemia in CKD



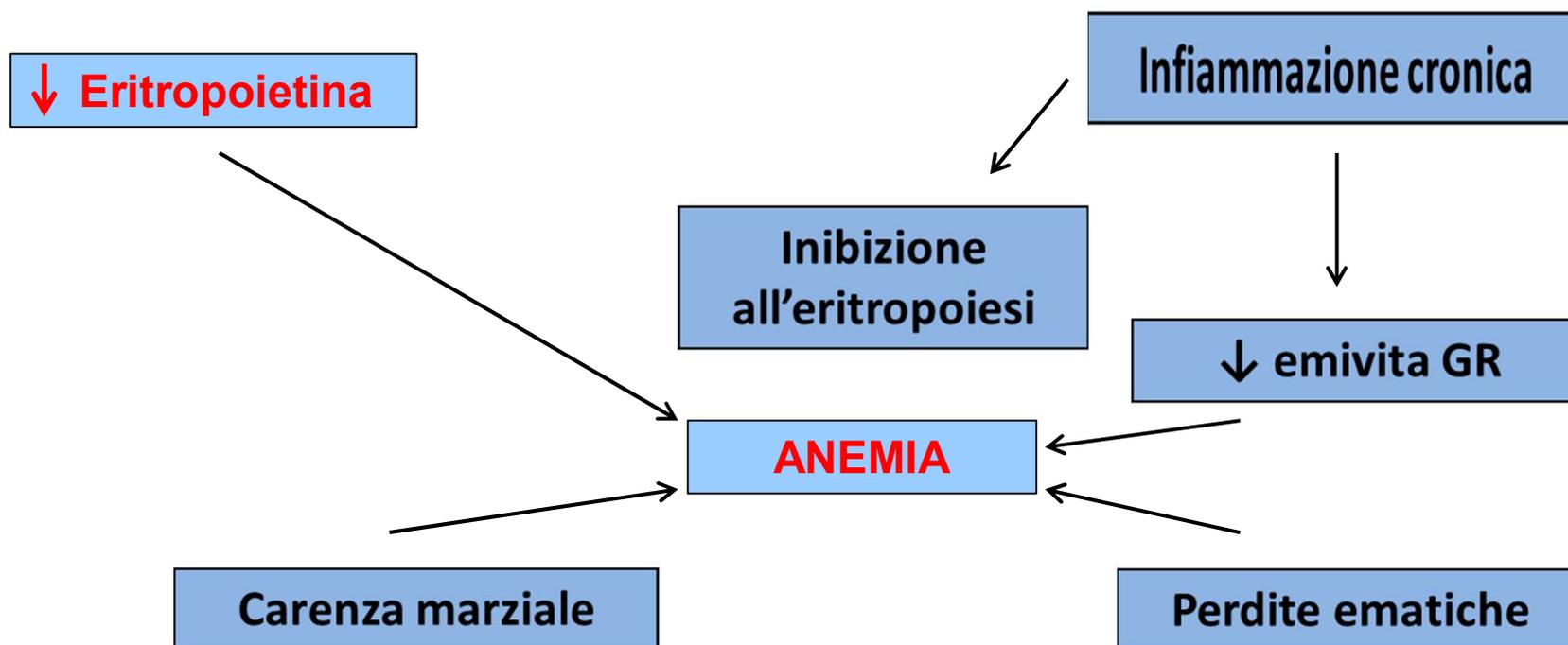


# Etiologia dell'Anemia

- 1) Carenza nutrizionale 34%  
Carenza ferro con o senza folati/vit.B12  
Carenza folati e/o vit.B12
  
- 2) Malattia cronica 32%  
Malattia cronica renale  
Malattia cronica renale + malattia cronica
  
- 3) Idiopatica (da causa ignota) 34%  
Sindrome mielodispastica 9%



# Fisiopatologia Anemia





# Anemia: Problemi Clinici

L'anemia non trattata produce una serie di eventi avversi a vari livelli:

- funzione cardiaca
- tolleranza all'esercizio fisico
- funzione cognitive
- funzione sessuale
- percezione della qualità di vita
- risposta immunitaria
- morbilità e giornate di ospedalizzazione
- mortalità



# Terapia marziale in CKD

Costituisce un passo fondamentale nella correzione dell'anemia del paziente con IRC.

La diagnosi di sideropenia si basa su:

- Ferritina sierica < 200 ng/ml
- TSAT < 20%

NKF KDOQI 2006





# Terapia marziale in CKD

Terapia marziale per os:

- Semplice
- Economica
- Poco tollerata
- Scarsamente assorbita (10%)

Efficacia?



# Terapia marziale in CKD

Terapia marziale per os:

- Solfato Ferroso
- Ferro Liposomiale
- Ferro Polimaltosato
- Ferro Sucrosomiale



# Terapia marziale in CKD

## Terapia marziale e.v.

- Efficace
- Certezza della compliance
- Economica in Italia
- Richiede ambiente protetto
- Possibili «free iron reactions»



# Terapia marziale in CKD

## Terapia marziale e.v.

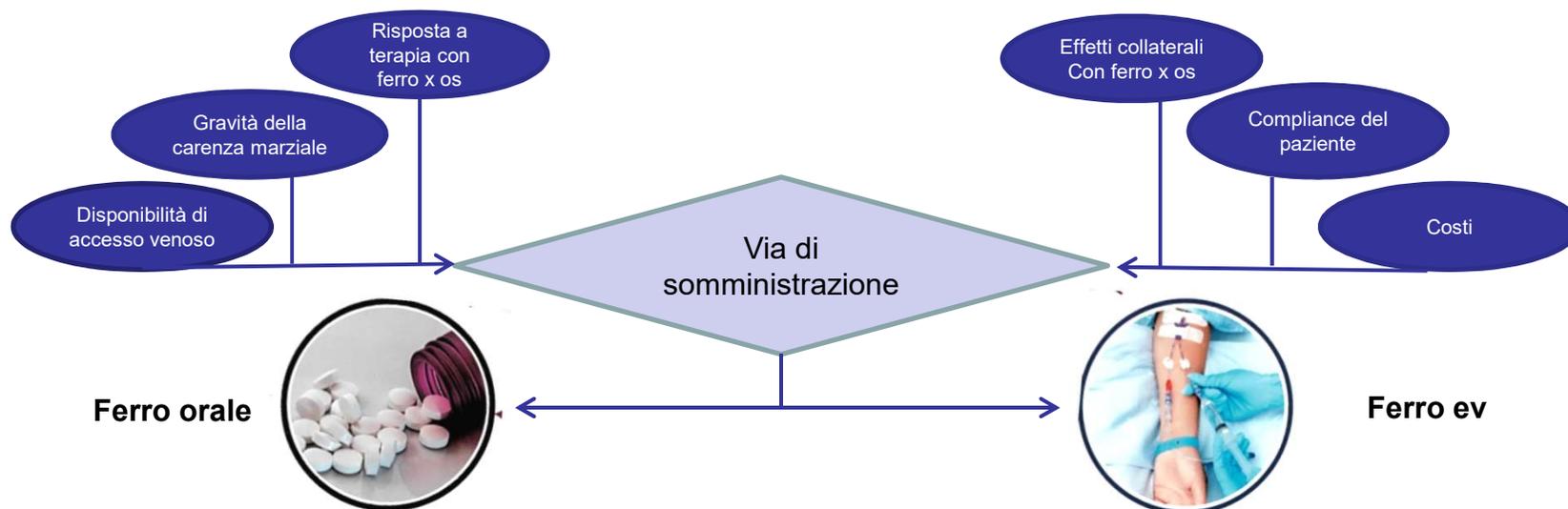
Ferro gluconato (Ferlixit ®):

- Minor costo
- Maggior numero di dosi

Carbossimaltoso ferrico (Ferinject ®):

- Maggior costo
- Minor numero di infusioni

*Le linee guida internazionali raccomandano l'uso di ferro ev in ND-CKD sulla base della gravità della carenza marziale, della risposta a precedente terapia con ferro orale ed eventuali effetti collaterali e della compliance del paziente*



**2.1.4** Per i pazienti ND CKD che necessitano di supplementazione di ferro, scegliere la modalità di somministrazione sulla base della gravità della carenza marziale, Disponibilità di accesso venoso, risposta a precedente terapia con ferro orale, effetti collaterali con ferro orale, compliance del paziente e costi (Not Graded)



**2** La supplementazione marziale, in particolare con ferro ev, può incrementare l'eritropoiesi ed aumentare i livelli di Hb nei pazienti in CKD con anemia anche quando i livelli di TSAT e ferritina non sono indicativi di carenza marziale assoluta, e anche quando analisi del midollo osseo rilevano la presenza di adeguate riserve di ferro. La terapia marziale, in particolare quando il ferro viene somministrato ev, ha anche dimostrato di migliorare la risposta eritropoietica alla terapia con ESA



# ESA e IRC

## Emivita Breve

- Epo  $\alpha$  (Eprex  $\text{\textcircled{R}}$ )/Biosimilare (Binocrit  $\text{\textcircled{R}}$ )
- Epo  $\beta$  (Neorecormon  $\text{\textcircled{R}}$ )
- Epoetina Zeta, Biosimilare (Retacrit  $\text{\textcircled{R}}$ )

## Emivita Intermedia

- Darbepoetina  $\alpha$  (Aranesp  $\text{\textcircled{R}}$ )

## Emivita Lunga

- Metossipolietilenglicole-epoetina  $\beta$  (Micera  $\text{\textcircled{R}}$ )



Lo switch da un tipo di Epoetina all'altra richiede un attento monitoraggio in quanto potrebbe teoricamente favorire fenomeni di immunogenicità con conseguente ridotta efficacia ed aumentati rischi delle Epoetine



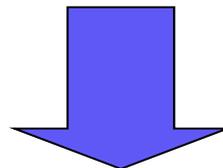
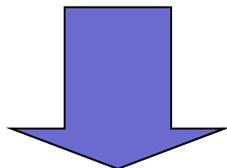
# EPO $\alpha$ e EPO $\beta$

- Emivita: ev 4-11 ore, sc 19-25 ore;
- Dose iniziale consigliata nei pazienti con IRC: 50-100 unità/kg 3 volte/settimana;
- Picco di effetto: entro 2-3 settimane;
- Dose di mantenimento: individualizzata in modo da ottenere valori di Hb fra 11-12 g/dl con **1 – 2 – 3 somministrazioni/sett.**



# Variabilità dell'Hb

| <b>Fattori individuali/<br/>Comorbidità</b>  | <b>Eventi<br/>Intercorrenti</b>   | <b>Problemi di<br/>Gestione Clinica</b>   |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Infiammazione cronica</li><li>• Iper-PTH secondario</li><li>• AIDS/HIV</li><li>• Epatite C</li><li>• Neoplasie</li><li>• Disordini ematologici</li><li>• Complicanze del diabete</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Infezione</li><li>• Ospedalizzazione</li><li>• Malnutrizione</li><li>• Emorragia/emolisi</li><li>• Incremento interdialitico</li><li>• Deficit di Vitamine</li><li>• PRCA</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Trattamento con Ferro</li><li>• Limiti stretti del target</li><li>• Adeguatezza dialitica</li><li>• Gestione ESA</li><li>• Monitoraggio esami Lab</li></ul> |



**Limitata possibilità di azione del medico**



# Target di Hb nei pazienti con IRC

Nei pazienti con IRC in trattamento conservativo o sostitutivo che ricevono terapia con ESA:

- Il target Hb da raggiungere fra **11.0 e 12 g/dL**.  
(*Clinical Practice RECOMMENDATION*)
- I valori di Hb non dovrebbero superare i **13 g/dl**.  
(*Clinical Practice GUIDELINE - MODERATELY STRONG EVIDENCE*)



# Terapia con EPO

## Vantaggi

- Trattamento fisiologico
- Miglioramento qualità di vita
- Terapia domiciliare
- Ottima tolleranza
- Riduzione complicanze legate a eventuali trasfusioni

## Svantaggi

- Efficace solo in 2/3 pz
- Efficace solo dopo 4 settimane
- Terapia costosa
- ↑ Viscosità del sangue
- Azione sul miocita con effetto vasocostrittore → peggioramento controllo pressorio



# **Gestione clinica del paziente anziano con CKD «patient – oriented »**

E' preferibile un approccio più individualizzato e centrato sul paziente, che tenga conto :

- dell'ampia eterogeneità dei casi
- della complessità delle comorbidity
- delle differenze tra i vari pazienti nell'aspettativa di vita



# Conclusioni

L'età molto avanzata è un periodo di grande eterogeneità fisiologica (o fisiopatologica).

Per tale motivo forse non dobbiamo seguire regole soltanto basate sull'età perché :

«Nessuno è tanto vecchio da non pensare di vivere ancora un anno»

Grazie per l'attenzione





# PEW

«Stato di deplezione proteico – calorica».  
Viene diagnosticata attraverso criteri clinici,  
ematochimici, strumentali.

Riscontrata nel 18-75% dei pazienti anziani  
affetti da IRC



# Fattori Aggravanti di Malnutrizione

- Cause sociali
- Cause nutrizionali
- Non corretta deglutizione e masticazione
- Presenza di un quadro di anemia con conseguente:
  - ✓ stanchezza
  - ✓ senso di fatica con ridotta attività fisica
  - ✓ inappetenza con riduzione degli apporti



# Causes of PEW in CKD

- Reduced nutrient intake (anorexia due to uremia, altered taste, depression, high prevalence of gastrointestinal symptoms, such as nausea, gastroesophageal reflux, delayed gastric emptying, constipation, etc.)
- Loss of nutrients (heavy proteinuria)
- MIA syndrome (malnutrition-inflammation-atherosclerosis)
- Hormonal abnormalities
  - ✓ Insulin resistance / GH resistance
  - ✓ PTH elevation
  - ✓ Erythropoietin deficiency
  - ✓ Hyperleptinaemia
- Additional causes (low social status, poverty, poor dentition...)



# ESA e IRC

La produzione di eritropoietina esogena è stata realizzata con la metodica del DNA ricombinante **rHuEPO**.

E' stato inserito il segmento di DNA umano che codifica per la sintesi di questa proteina nel DNA di una cellula ovarica di hamster cinese.

Ad oggi sono disponibili cinque **Erythropoietin Stimulating Agents (ESA)** con diversa struttura, farmacocinetica, emivita e frequenza di somministrazione.



# Darbepoietina $\alpha$

- ESA di seconda generazione a emivita intermedia
- 5 catene glucidiche all'estremità N-terminale
- Maggiore contenuto di carboidrati, ha un'emivita più lunga rispetto a EPO  $\alpha$  e  $\beta$  e quindi una maggiore attività in vivo.



# Conversione EPO $\alpha$ o $\beta$ a Darbepoietina $\alpha$

Fattore di conversione:

Darbepoietina 1  $\mu\text{g}$  = EPO 200 U.I. (?)

Somministrazione:

EPO  $\alpha$  o  $\beta$ : 1-3 volte/settimana

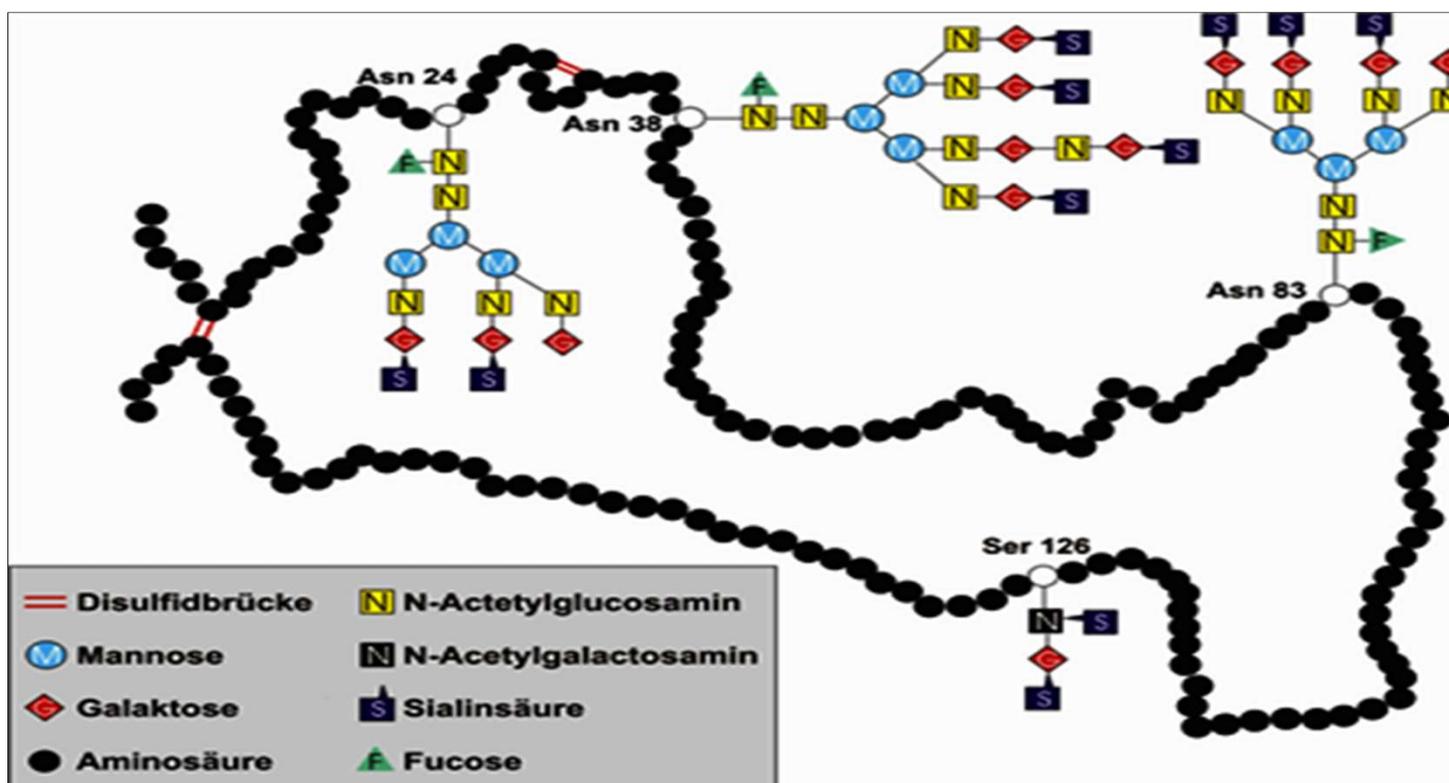
Darbepoietina  $\alpha$

**1 volta/settimana o 1 volta/2 settimane**

Solo in Confederazione Elvetica 1 volta/4 settimane

# Metossipolietilenglicole- epoetina beta

È più ricca di residui di acido sialico che ne allungano l'emivita: 139 ore.





# Terapia marziale in CKD

Criticità terapia marziale e.v.: Classe H

Per i pazienti con IRC ambulatoriali anemici sideropenici in terapia con ESA è difficile trovare disponibilità a praticare terapia marziale infusiva presso Strutture Protette tipo Day-Hospital.

(Medico, Ematologico, Geriatrico)



# Benefici del trattamento con ESA

- Miglioramento della qualità di vita
- Regressione ipertrofia ventricolare (?)
- Riduzione morbilità e mortalità
- Riduzioni complicanze legate a eventuali trasfusioni



# Effetti Collaterali Terapia con ESA

Peggioramento nel controllo della PA

Cause:

- Aumento della viscosità ematica
- Riduzione della vasodilatazione periferica legata all'ipossia
- Azione degli ESA sul miocita vascolare con effetto vasocostrittore



# ESA: Considerazioni

- Modifica drammatica della gestione dell'anemia nei pazienti con IRC.
- ESA tra loro caratteristiche diverse: tutti efficaci nel controllo dell'anemia.
- ESA vanno integrati se necessario con una corretta terapia marziale.



# Malnutrizione: diagnosi

- È definita dalla presenza di:

- 1) BMI < 23 Kg/m<sup>2</sup>
- 2) Perdita di peso > 5% in 3 mesi > 10% in 6 mesi
- 3) Albumina sierica < 3,8 g/l
- 4) Prealbumina < 300 mg/l

BMI (Body Mass Index)

BMI = peso (Kg)/altezza (m<sup>2</sup>)

**Table 1 | Readily utilizable criteria for the clinical diagnosis of PEW in AKI or CKD**

**Criteria**

*Serum chemistry*

- Serum albumin < 3.8 g per 100 ml (Bromocresol Green)<sup>a</sup>
- Serum prealbumin (transthyretin) < 30 mg per 100 ml (for maintenance dialysis patients only; levels may vary according to GFR level for patients with CKD stages 2-5)<sup>a</sup>
- Serum cholesterol < 100 mg per 100 ml<sup>a</sup>

*Body mass*

- BMI < 23<sup>b</sup>
- Unintentional weight loss over time: 5% over 3 months or 10% over 6 months
- Total body fat percentage < 10%

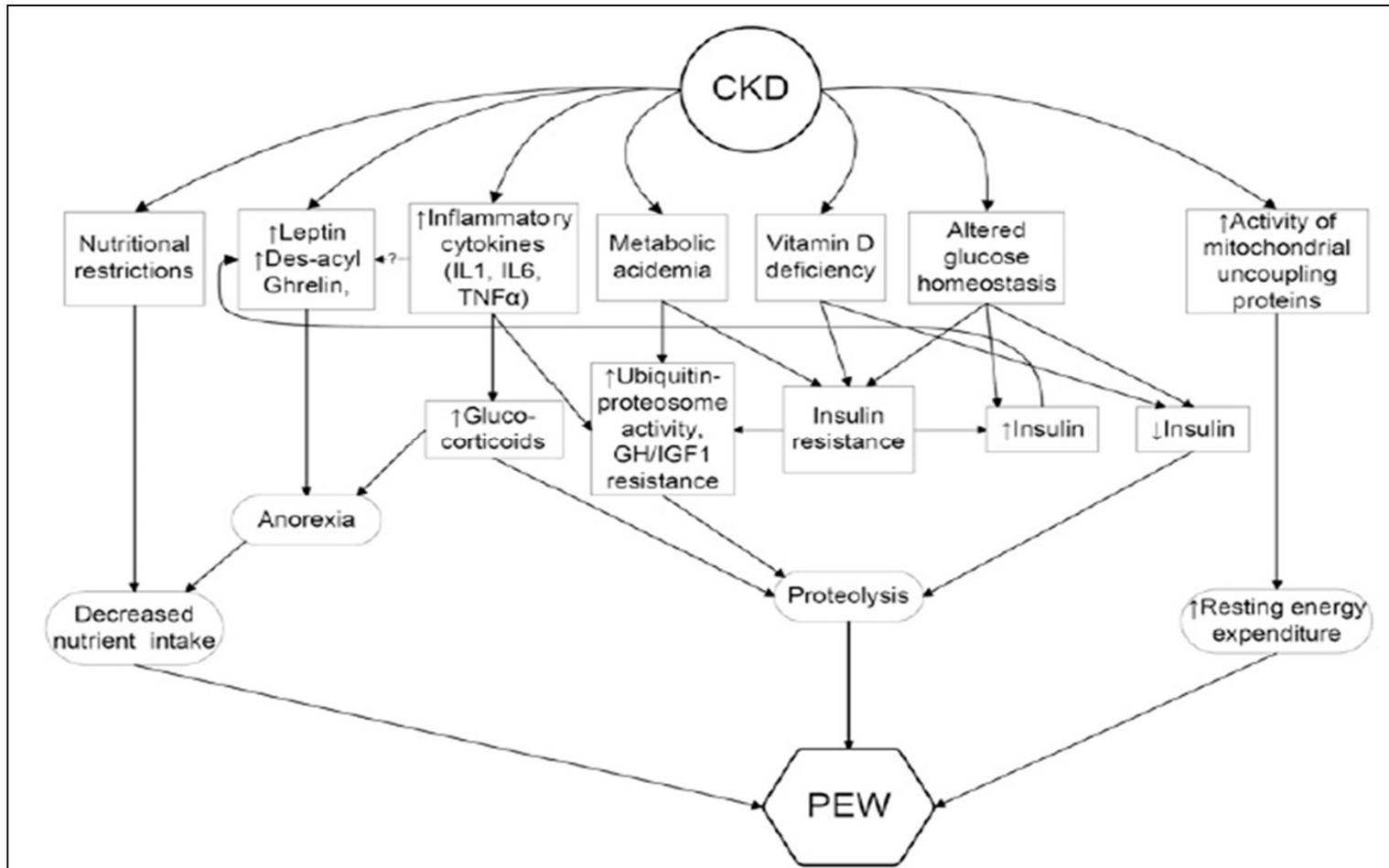
*Muscle mass*

- Muscle wasting: reduced muscle mass 5% over 3 months or 10% over 6 months
- Reduced mid-arm muscle circumference area<sup>c</sup> (reduction > 10% in relation to 50th percentile of reference population)
- Creatinine appearance<sup>d</sup>

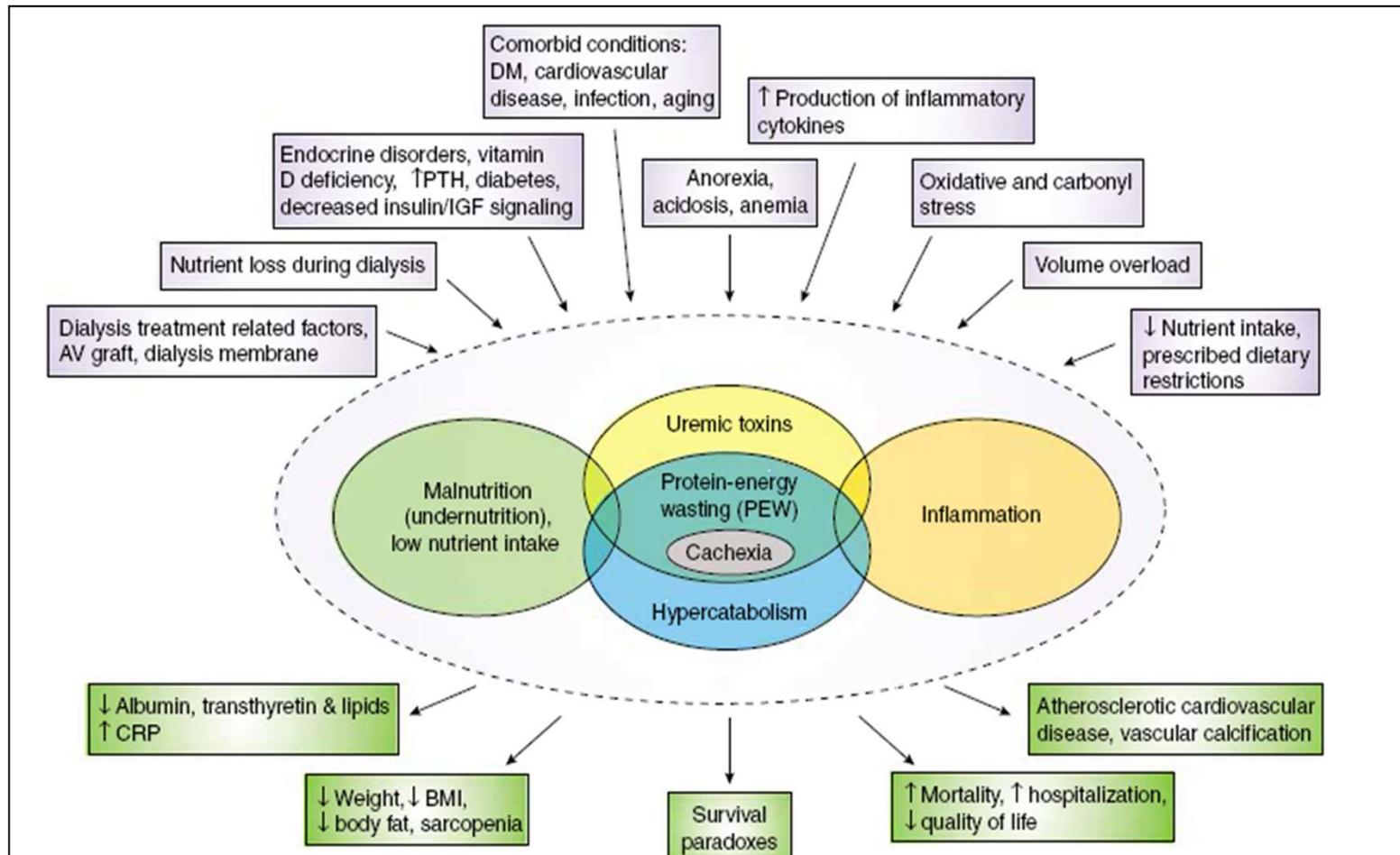
*Dietary intake*

- Unintentional low DPI < 0.80 g kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup> for at least 2 months<sup>e</sup> for dialysis patients or < 0.6 g kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup> for patients with CKD stages 2-5
- Unintentional low DEI < 25 kcal kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup> for at least 2 months<sup>e</sup>

# Mechanisms of PEW in CKD

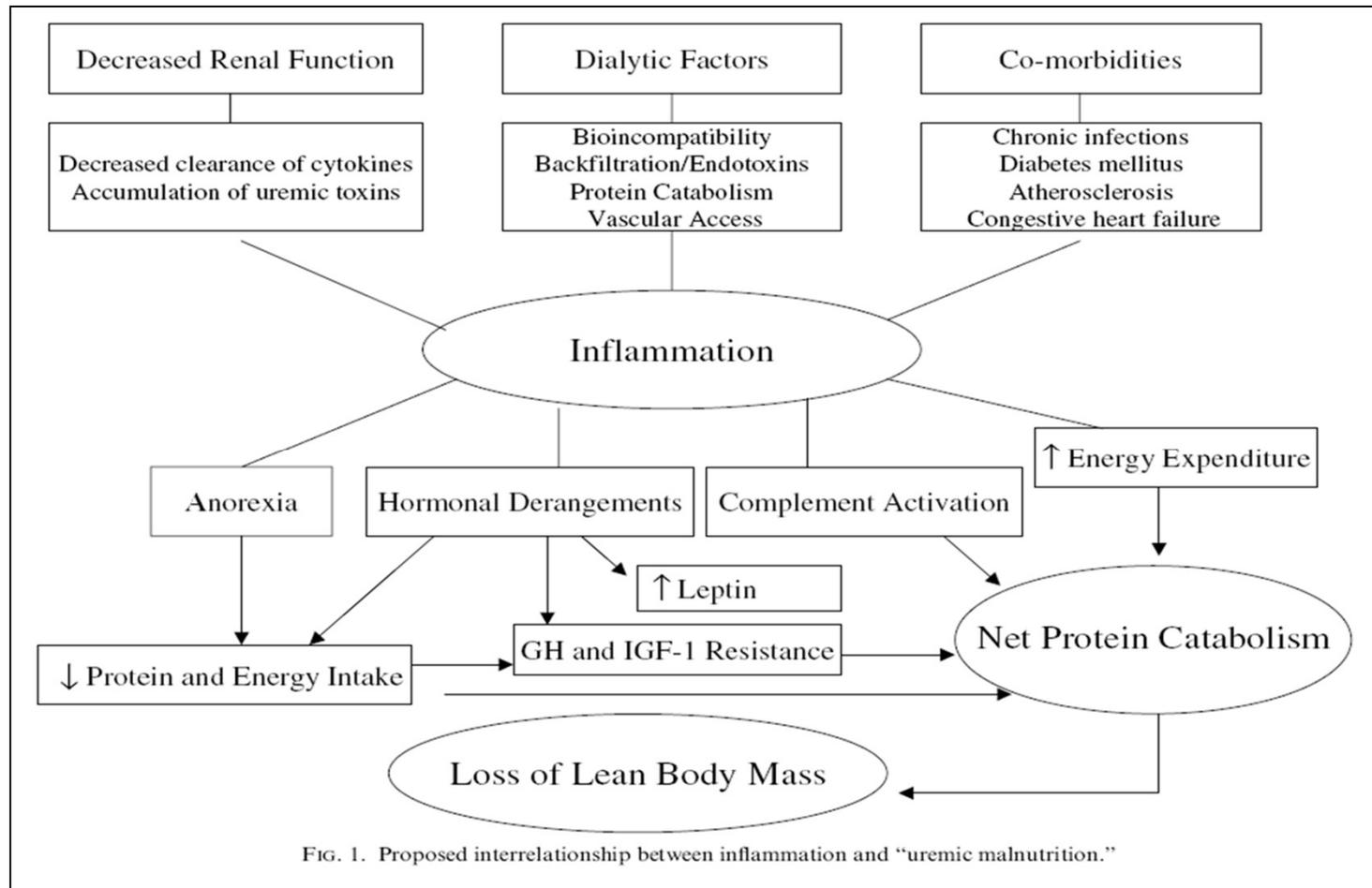


## Pathogenesis of PEW: the complex relationships between reduced nutrient intake, catabolism, uremic toxicity and inflammation





# PEW in CKD patients: the central role of inflammation



# How to measure renal function?

TO ESTIMATE THE  
NUMBER OF AVAILABLE NEPHRONS



GLOMERULAR  
FILTRATION RATE



TO ESTIMATE THE DEGREE OF  
GLOMERULAR DAMAGE



PROTEINURIA

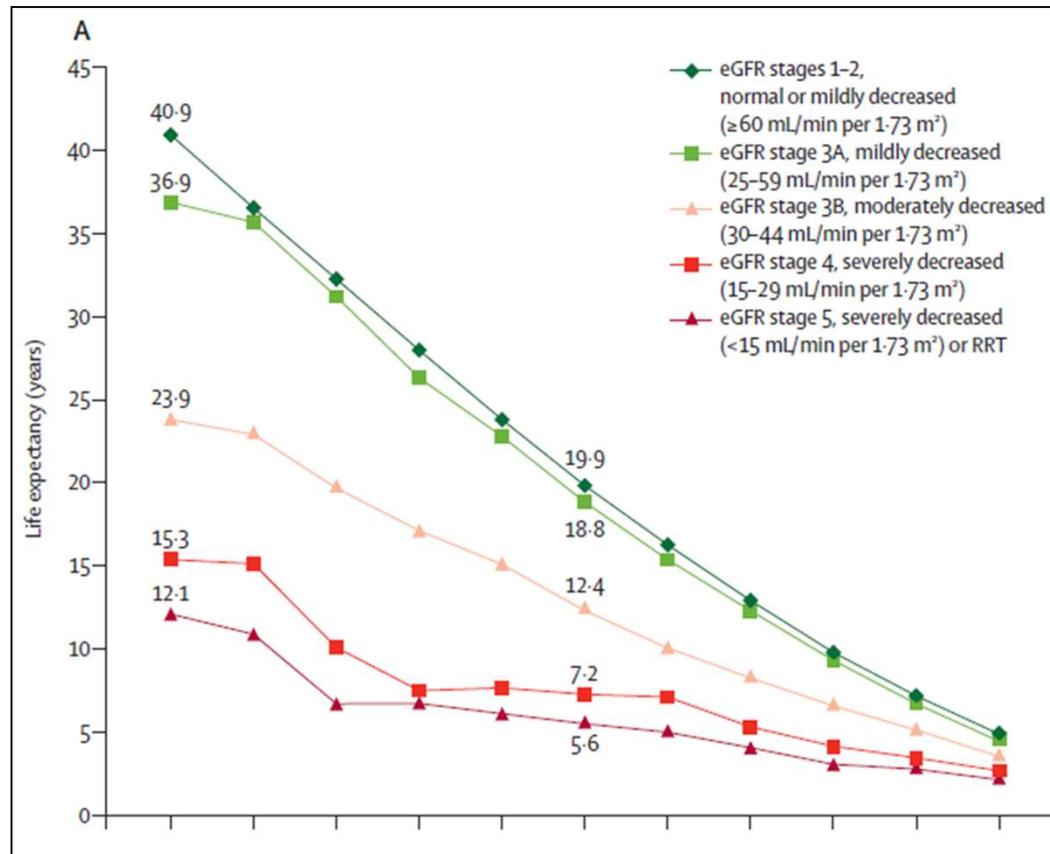




# GFR (Glomerular Filtration Rate)

- It's the best test to measure the level of kidney function.
- It could be calculated as creatinine clearance (24 hour urine collection) or it can be estimated by specific formulas (MDRD, CKD-EPI etc.) from serum creatinine, age, race and gender.
- It determines the stage of kidney disease and helps to plan the

# CKD and life expectancy



general population cohort  
in Canada (n=949 119)



# Cause di Malnutrizione in IRC

Cause di malnutrizione proteico-calorica nella malattia renale cronica:

- Anoressia
- Diabete
- Deficit vitamina D
- Iperparatiroidismo
- Infiammazione
- Acidosi metabolica
- Anemia
- Eccessiva prescrizione dietetica

Comorbidità: età, diabete mellito, malattie cardiovascolari, patologie neurologiche degenerative, patologie ematologiche, infezioni.



# Protocollo per il Monitoraggio Nutrizionale dell'Anziano con CKD

Esami ematochimici a intervallo di 3 mesi  
(indipendentemente dallo stadio di CKD)

- Prealbumina
- Transferrina
- Sideremia
- PCR



# Epoetine

Epoetine disponibili sul mercato:

- Epoetina Alfa (Eprex, Binocrit – Biosimilare)
- Epoetina Beta (Neorecormon)
- Darbepoetina Alfa (Aranesp)
- Epoetina Zeta (Retacrit Biosimilare)
- Metossipolietilene glicol (Epoietina Beta, Mircera)
- Epoetina Alfa (Abseaned Biosimilare)



# Anemia

- Si definisce Anemia la diminuzione della quantità totale della emoglobina rispetto ai normali livelli fisiologici.
- Anemia è la riduzione del 20% rispetto ai valori di riferimento, ossia meno di 12 g/dl nella donna e 13g/dl nell'uomo.