

DIETA IPOPROTEICA E STATO NUTRIZIONALE

A. Filippini

Centro di Riferimento Regionale di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giacomo, Roma

Low-protein diet and nutritional status

Low-protein diets (LPDs) are most useful to control uremic symptoms, but the fear of malnutrition is still an issue. Thanks to commercially available low-protein preparations, reducing the protein intake to 0.6 mg/kg/day and even 0.3 mg/kg/day (very low-protein diets, VLPDs) is quite easy. However, providing palatable low-protein diets without disrupting the patient's lifestyle may not be as easy as reducing the protein intake. The risk is a low compliance with the dietary prescription, resulting in reduction of calorie intake and malnutrition. The risk is even higher in patients beginning dialysis, for some degree of malnutrition is frequent in such subjects. Preserving an adequate nutritional situation is feasible for a long time in LPD-treated and VLPD-treated kidney patients independently of age and diabetes, as demonstrated by the MDRD study. Careful follow-up of protein and calorie intake as well as nutritional status is, however, required. Several anthropometric, laboratory, clinical, and bioelectrical impedance indices are available for follow-up. Moderate yet steady physical activity is highly advisable in patients with progressive renal disease. [G Ital Nefrol 2008; 25 (Suppl. S42): S39-44]

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Low-protein diet,
LPD,
Malnutrition,
Nutritional status,
Very low-protein
diet,
VLPD

PAROLE CHIAVE:

Dieta
ipoproteica,
LPD,
Malnutrizione,
Stato
nutrizionale,
Very low-protein
diet,
VLPD

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr. Armando Filippini
Via Predoi, 98
00124 Roma
e-mail: covoni@libero.it

INTRODUZIONE

L'assunzione ottimale di proteine per i pazienti nefropatici è stato per decenni motivo di dibattito tra i nefrologi. Negli anni '60 con la scuola nefrologica Pisana (G. Giovanetti, Q. Maggiore) (1) e Napoletana (C. Giordano) (2), la dieta ipoproteica è stata un caposaldo della terapia dell'uremia, sia per il netto miglioramento dei sintomi, sia per la scarsità di reni artificiali (1, 2). Da allora numerosi studi sono stati condotti per definire il ruolo della dieta ipoproteica nella terapia conservativa dell'insufficienza renale cronica (IRC), spesso con risultati diversi se non addirittura contrastanti. Ciò è dovuto alle numerose variabili che sono chiamate in causa: età, sesso, *compliance*, nefropatia di base, presenza di comorbidità quali diabete e/o ipertensione arteriosa, funzione renale di base, andamento progressivo della malattia renale, metodiche di indagine sulla progressione dell'IRC, ecc.

In una recente **review** pubblicata su *Nature Clinical Practice Nephrology*, Fouque e Aparicio dimostrano, dall'esame di diversi "trial" randomizzati e controllati e metanalisi, l'effetto positivo della dieta ipoproteica nell'IRC (3).

Uno degli aspetti controversi sulla prescrizione della dieta ipoproteica nell'uremia è la possibilità che possa determinare malnutrizione.

La prescrizione di diete povere di proteine e di fosforo, a basso contenuto di sodio e ricche di calorie, quali la dieta ipoproteica (0.6 g/kg/die) e la dieta fortemente ipoproteica (0.3 g/kg/die), possono essere di facile realizzazione grazie anche ai diversi *software* oggi disponibili: prescrivere una dieta con caratteristiche analoghe, che sia appetibile e si adatti alle abitudini di vita del paziente, risulta ben più impegnativo e difficile. Per tale motivo, è sempre presente il pericolo di una scarsa aderenza al piano dietetico, col rischio d'instaurare uno stato di malnutrizione.

PRESCRIZIONE IPOPROTEICA VS RISCHIO DI MALNUTRIZIONE CALORICA

La prescrizione dietetica deve sempre essere quanto più possibile personalizzata e deve essere realizzata dopo un'attenta valutazione dello stato nutrizionale e dello stile di vita; deve essere inoltre accompagnata da una corretta informazione al paziente. La *compliance* del paziente deve essere valutata in ogni regime dietetico per il rischio di scarsa aderenza e conseguente insorgenza di malnutrizione: i metodi più utilizzati sono il diario dietetico e la valutazione dell'escrezione urinaria di azoto ureico nelle 24 ore.

Il diario dietetico permette una valutazione dell'apporto proteico e calorico con la dieta, ma presenta un ampio margine di errore; più precisa è la misurazione dell'escrezione urinaria dell'azoto ureico, che permette di valutare l'introito proteico moltiplicando l'azoturina per 6.25 e sommando a tale valore una perdita obbligatoria di azoto (calcolata come prodotto di 0.031 per il peso corporeo).

Un corretto introito ipoproteico con la dieta non significa sempre anche un adeguato "intake" calorico: tutti i pazienti dovranno essere valutati periodicamente in relazione al loro stato nutrizionale. Diversi studi hanno dimostrato la necessità di un apporto calorico di 35 Kcal/kg peso corporeo/die per ottenere un bilancio dell'azoto neutro o positivo (4, 5). Rigalleau (6), in uno studio condotto su sei pazienti con IRC trattati con dieta 0.3 g/kg/die supplementata con aminoacidi essenziali e chetoanaloghi, ha dimostrato un'aumentata produzione di energia corporea e la necessità di un maggiore apporto calorico con la dieta per evitare un bilancio azotato negativo.

È noto peraltro che, nella fase terminale dell'IRC, si verifica spesso una riduzione spontanea dell'intake proteico e calorico (7). Lo studio "Modification of Diet in Renal Disease Study Group" ha dimostrato che pazienti con IRC presentavano un intake proteico e calorico in progressiva riduzione col declino della funzione renale (8). Sono stati arruolati 1785 pazienti suddivisi in tre gruppi sulla base del GFR: GFR <21 mL/min/1.73m², GFR compreso tra 21 e 37 mL/min/1.73 m², GFR >37 mL/min/1.73 m².

Sia negli uomini che nelle donne, gli indici nutrizionali bioumorali e quelli antropometrici hanno mostrato una riduzione significativa nei gruppi con funzione renale ridotta, con significativa riduzione dell'intake proteico e dell'intake calorico in rapporto con il declino della funzione renale.

Diversi "report" indicano un'elevata incidenza di malnutrizione calorico-proteica nei pazienti che iniziano la terapia dialitica sostitutiva. Questo dato indica che la malnutrizione si sviluppa già in precedenza, nello stadio dell'IRC terminale (9, 10). Molti studi docu-

mentano peraltro un'alta prevalenza di malnutrizione calorico-proteica nei pazienti in trattamento dialitico extracorporeo e peritoneale (11, 12): la malnutrizione calorico-proteica correla direttamente con la morbilità e la mortalità dei soggetti in dialisi. Lowrie e Lew (13) in uno studio retrospettivo su 12000 pazienti in emodialisi hanno evidenziato una correlazione tra livelli di albumina sierica e mortalità (Tab. I) (13, 14). Peraltro, non è validato il concetto che la dieta ipoproteica sia causa di ipoalbuminemia e malnutrizione e, di conseguenza, responsabile dell'eccessiva mortalità nei pazienti in emodialisi. È anzi oggi ben noto che la maggior causa di malnutrizione in dialisi, rappresentata dall'ipoalbuminemia, è legata all'infiammazione (15).

La prima completa valutazione dell'effetto della restrizione proteica sullo stato nutrizionale è stato effettuato da Kopple (16) da un'analisi dello studio "Modification of Diet in Renal Disease Study" ("MDRD"). Lo studio "MDRD" è uno studio multicentrico randomizzato ideato per valutare gli effetti della restrizione alimentare di proteine e fosforo sulla progressione della malattia renale. Nel lavoro di Kopple, 585 pazienti (studio A) con un GFR tra 25 e 55 mL/min/1.73m² sono stati randomizzati alla somministrazione di una dieta di 1.3 g/kg/die di proteine o di una ipoproteica di 0.58 g/kg/die; 255 pazienti (studio B), con un GFR tra 13 e 24 mL/min/1.73 m², alla somministrazione di una dieta ipoproteica (0.58 g/kg/die di proteine) o di una fortemente ipoproteica (0.28 g/kg/die), quest'ultima supplementata con aminoacidi essenziali e chetoanaloghi. Il follow-up medio è stato di 2.2 anni (range 0-44 mesi); l'intake proteico è stato controllato mensilmente attraverso l'escrezione urinaria di azoto ureico.

Lo stato nutrizionale è stato valutato mediante il dosaggio ematochimico di albumina e transferrina; la

TABELLA I - ALBUMINEMIA COME MARKER PREDITTIVO DEL RISCHIO DI MORTALITÀ NEI PAZIENTI IN DIALISI (13)

L'ALBUMINA SIERICA È UN FORTE PREDITTORE DI MORBIDITÀ E DI MORTALITÀ NEI PAZIENTI IN DIALISI
<ul style="list-style-type: none"> • I pazienti con valori di albuminemia intorno a 4 g/dL hanno la più bassa mortalità. • Un'aumentata mortalità è presente nei pazienti con valori di albuminemia compresi tra 3.0 e 4.0 g/dL, con un rischio relativo di morte (RR) in progressivo aumento all'incirca tre 2 e 6 rispetto alla popolazione generale. • Quando il valore di albuminemia scende al di sotto di 3.0 g/dL l'aumento della mortalità è drammatico, con un RR ≥15 rispetto alla popolazione generale.

TABELLA II - INTERPRETAZIONE DEGLI INDICI BMI ("BODY MASS INDEX")

BMI <20 = indice di sottopeso
BMI tra 20 e 25 = indice di normopeso
BMI tra 25 e 30 = indice di sovrappeso
BMI >30 = indice di obesità
BMI >35 = indice di obesità grave

misurazione del peso corporeo, delle pliche cutanee (per il calcolo della percentuale del grasso corporeo) e dell'escrezione urinaria di creatinina, valutando le modificazioni di tali parametri nel corso del *follow-up* per ogni gruppo e tra i gruppi.

Nel gruppo a dieta ipoproteica ed in quello a dieta fortemente ipoproteica supplementata, l'albumina sierica si è mantenuta costante se non è addirittura lievemente incrementata nel corso del *follow-up*; la transferina, il peso corporeo, la percentuale di grasso e l'area muscolare del braccio si sono ridotti, anche se in modo lieve e non progressivo.

In conclusione, lo studio ha dimostrato la sicurezza della dieta ipoproteica e di quella fortemente ipoproteica supplementata nel mantenere un normale stato nutrizionale durante un *follow-up* di 2-3 anni.

Il piccolo, ma significativo declino di vari indici dello stato nutrizionale, è da ricondursi verosimilmente a una riduzione contemporanea dell'*intake* proteico e dell'*intake* calorico nel corso del *follow-up*: l'introito di calorie nel gruppo a dieta ipoproteica si è infatti ridotto da 27.6 Kcal/kg/die dell'inizio dello studio fino a 23.1 Kcal/kg/die; analogamente, nel gruppo a dieta ipoproteica supplementata l'*intake* calorico è passato da 25.9 a 22.7 Kcal/kg/die.

Questo conferma la necessità del monitoraggio frequente dei pazienti sottoposti a dieta ipoproteica, sia per quanto riguarda l'introito proteico, sia per quello calorico nonché per lo stato nutrizionale, la valutazione dello stato nutrizionale nel paziente con IRC si basa su indici antropometrici, bioumorali, clinici ed impedenziometrici.

INDICI ANTROPOMETRICI E BIOIMPEDENZIOMETRICI

Misurando il peso corporeo e la statura si può calcolare il "Body Mass Index" (BMI): $BMI = \text{peso}(\text{kg})/\text{statura}(\text{m}^2)$ (Tab. II). La misurazione delle pliche cutanee (plica tricipitale e sottoscapolare) e delle circonferenze (del braccio e della vita) è utile per valutare le modificazioni della muscolatura e del grasso sottocutaneo.

Gli indici bioumorali più utilizzati nella pratica clinica

TABELLA III - ESEMPIO DI SCHEDA PER LA VALUTAZIONE "SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT" (SGA)

Scheda Subjective Global Assessment (SGA)

Parte I: ANAMNESI

1. Variazioni di peso
 - A. Variazione complessiva negli ultimi 6 mesi: \pm kg
 - B. Variazione percentuale calo >5%
calo >10%
2. Apporto alimentare
 - A. Variazione complessiva e durata
 - B. Tipo di variazione: dieta solida suboptimale, dieta liquida - inanizione
3. Sintomi gastrointestinali da almeno due settimane: nausea, vomito, diarrea, anoressia

Parte II: ESAME FISICO

- Riduzione dell'adipe sottocutaneo
 - Atrofia muscolare
 - Edema
 - Ascite (solo nei pz in HD)
-

sono l'albuminemia (l'albumina è sintetizzata dal fegato con emivita di 14-21 gg; valore normale: 4-6 g/dL), la prealbumina sierica (proteina a rapido turnover con un'emivita di 2 gg; valore normale: 20-40 mg/dL), la transferrinemia (proteina carrier del ferro con emivita di 7-8 gg; valore normale: 200-400 μ g/dL), la colesterolemia totale, HDL e LDL, la trigliceridemia, BUN e linfociti (ridotti in corso di malnutrizione).

Gli indici clinici utilizzati in nefrologia sono l'indice di Karnofsky e il "Subjective Global Assessment" (SGA) (Tab. III): il primo valuta in particolare il grado di riabilitazione; il secondo lo stato nutrizionale assegnando un punteggio sulla base dell'anamnesi e dell'esame fisico. La valutazione finale del SGA prevede: (A) adeguato stato nutrizionale, (B) lieve-moderata malnutrizione, (C) grave malnutrizione.

Gli indici bioimpedenziometrici si ricavano dall'esame bioimpedenziometrico che, misurando la resistenza, la reattanza e l'angolo di fase generati dal passaggio di una debole corrente elettrica attraverso i tessuti, permette di ottenere dati sulla massa magra, la massa grassa (FM) e l'acqua extracorporea totale: in particolare tramite la valutazione della reattanza, sulla massa cellulare corporea (BCM).

LA DIETA IPOPROTEICA NEL NEFROPATICO ANZIANO

Lo studio di Aparicio ha valutato, per 29.6 ± 25.1 mesi, lo stato nutrizionale di 239 pazienti con IRC

avanzata sottoposti a una dieta ipoproteica supplementata con aminoacidi essenziali e chetoanaloghi: la valutazione è stata condotta sia durante il periodo predialitico sia dopo l'inizio della dialisi (17). Il confronto tra i parametri nutrizionali valutati all'inizio e alla fine della dieta non ha dimostrato significative variazioni, con l'eccezione dell'albuminemia, aumentata a fine trattamento ($p < 0.02$). Non sono stati osservati effetti collaterali maggiori; dopo un periodo medio di 54 mesi la mortalità è risultata ridotta nel gruppo dei dializzati e correlata solo con l'età.

Gli effetti della dieta ipoproteica sullo stato nutrizionale dei pazienti anziani sono stati studiati dallo studio DODE (18, 19). Lo studio DODE ("Diet Or Dialysis in Elderly") è uno studio multicentrico randomizzato, ideato per determinare la mortalità e morbilità di pazienti anziani con età >70 anni e GFR compreso tra 7 e 5 mL/min, in trattamento con dieta supplementata con una miscela di aminoacidi e chetoanaloghi, posti a confronto con pazienti avviati al trattamento dialitico.

I pazienti in trattamento dietetico sono stati avviati alla dialisi in caso di comparsa di malnutrizione, sovraccarico idrico, iperkaliemia o comparsa di sintomi uremici. La dieta è stata condotta mediamente per 10.7 mesi (range: 1-58.1): 40 pazienti hanno iniziato la dialisi, mentre 10 sono deceduti a un'età media di 87.6 anni. Dopo un periodo di 16.6 mesi (range: 14.7-41.8), sei pazienti erano ancora in trattamento dietetico ipoproteico (19).

Lo studio ha dimostrato che è possibile ritardare l'ingresso in dialisi trattando il paziente anziano con una dieta ipoproteica supplementata senza che il paziente incorra in malnutrizione; inoltre, nel gruppo di pazienti a dieta ipoproteica il numero di ricoveri e di giorni di ospedalizzazione sono risultati ridotti in modo significativo.

LA DIETA IPOPROTEICA NEL NEFROPATICO DIABETICO

La sicurezza di non indurre malnutrizione è stata dimostrata anche nei soggetti diabetici con IRC avanzata. Hansen ha condotto uno studio prospettico randomizzato della durata di 4 anni su 82 pazienti diabetici di tipo I: lo studio è stato ideato per valutare il declino del filtrato glomerulare nel gruppo trattato con dieta ipoproteica (0.89 g/kg/die di proteine; range 0.83-0.95) rispetto al gruppo a dieta proteica libera (1.02 g/kg/die).

La caduta media del filtrato nel gruppo a dieta ipoproteica non differiva in modo significativo rispetto al gruppo a dieta libera (3.8 mL/min/anno vs 3.9 mL/min/anno). Durante tutto il follow-up la circonferenza del braccio, l'albumina sierica ed il peso corporeo sono rimasti comparabili nei due gruppi di pazien-

ti; il rischio relativo di malattia renale terminale o di decesso, nel gruppo a dieta ipoproteica, è stato di 0.23 (20).

Un recente studio prospettico randomizzato controllato è stato condotto per due anni al fine di valutare gli effetti di una dieta ipoproteica supplementata con chetoanaloghi su 53 pazienti non diabetici con IRC, filtrato inferiore a 30 mL/min/1.73 m² e buono stato nutrizionale. I pazienti sono stati randomizzati ad una dieta ipoproteica supplementata (0.3 g/kg/die; gruppo I, n=27) e a una dieta ipoproteica a intake proteico superiore (0.6 g/kg/die; gruppo II, n=26). Lo stato nutrizionale non ha evidenziato variazioni nei parametri alla fine dello studio nei due gruppi; inoltre, nel gruppo a dieta ipoproteica supplementata, l'urea serica è risultata ridotta in modo significativo, era presente un miglior controllo dell'acidosi e del prodotto calcio-fosforo e appariva ritardato l'inizio della dialisi (21).

STATO NUTRIZIONALE E DA DIETA IPOPROTEICA SUPPLEMENTATA

Lo stato nutrizionale dei pazienti in trattamento dietetico ipoproteico con supplementazione con aminoacidi e chetoanaloghi è stato valutato da Chauveau attraverso l'analisi della composizione corporea mediante la "Dual-Energy X-ray Absorptiometry" (DEXA) per due anni. Lo studio ha dimostrato che la dieta ipoproteica supplementata è sicura per lo stato nutrizionale nel lungo periodo, con mancanza di una variazione significativa della massa grassa totale, un iniziale decremento percentuale della massa magra con stabilizzazione al 6° mese e un successivo incremento significativo fino al 24° mese ($p < 0.02$), e infine una riduzione significativa della massa ossea totale ($p < 0.05$), che ne rende opportuno il monitoraggio (22).

Cupisti (23), in uno studio condotto su 28 pazienti non diabetici con GFR < 15 mL/min (14 a dieta ipoproteica convenzionale e 14 a dieta ristretta supplementata), ha valutato lo stato nutrizionale con esami biochimici, antropometrici e bioelettrici: in particolare, con tre test non invasivi per la determinazione della velocità di conduzione del muscolo, del metabolismo ossidativo e della forza muscolare delle gambe.

Nessuna differenza significativa si è riscontrata tra i due gruppi per i test muscolari (per esempio, il muscolo scheletrico non manifesta alterazioni nell'eccitabilità del sarcolemma), così come per gli altri esami di valutazione dello stato nutrizionale. Rispetto ad un gruppo di 28 soggetti sani di controllo, si sono riscontrate differenze per il metabolismo ossidativo (livelli più elevati di lattato nel siero) e nella forza muscolare. Questa è

risultata inferiore nei soggetti uremici: un dato che suggerisce la necessità e l'importanza di una modica, ma costante attività fisica nei soggetti in predialisi (23).

CONCLUSIONI

La dieta ipoproteica permette di contrastare i sintomi dell'uremia e di ritardare l'inizio della terapia dialitica. Sia la dieta ipoproteica (0.6 g/kg/die) che la dieta ipoproteica supplementata (0.3 g/kg/die) si sono dimostrate sicure nel lungo periodo nel conservare lo stato nutrizionale dei soggetti con IRC. Inoltre, la dieta ipoproteica si è dimostrata sicura sia nei pazienti nefropatici diabetici che in quelli non diabetici e può essere prescritta liberamente ai nefropatici anziani, ma deve essere sempre associata ad un adeguato apporto calorico.

Il paziente deve essere attentamente monitorato nel tempo, con controlli della compliance attraverso la determinazione dell'intake proteico mediante il dosaggio dell'escrezione urinaria di azoto e con controlli dello stato nutrizionale attraverso parametri antropometrici e biochimici. In associazione alla dieta ipoproteica deve essere consigliata una modica, ma continua attività fisica.

RIASSUNTO

Il valore delle diete ipoproteiche per controllare i sintomi uremici e ritardare l'inizio della terapia dialitica è ampiamente condiviso, ma è sempre controverso il tema della possibile malnutrizione. Grazie anche alla disponibilità sul mercato di efficaci prodotti ipoproteici, non è difficile ridurre l'apporto di proteine con la dieta fino a 0.6 o anche 0.3 g/kg/die, ma può essere più impegnativo offrire diete ipoproteiche che siano appetibili per il paziente, oltre che adatte alle sue abitudini di vita. Il rischio è la scarsa "compliance" del paziente nefropatico con conseguente riduzione dell'intake calorico e malnutrizione, tanto più che un certo grado di malnutrizione è frequente anche prima dell'inizio della terapia dialitica sostitutiva. Lo studio "MDRD" ha dimostrato che è possibile mantenere a lungo termine un normale stato nutrizionale anche con diete ipoproteiche e fortemente ipoproteiche supplementate, sia nei pazienti nefropatici diabetici e non diabetici come nei nefropatici anziani. È tuttavia necessario un monitoraggio frequente sia per quanto riguarda l'introito proteico e quello calorico, sia per lo stato nutrizionale. Diversi indici antropometrici, di laboratorio, clinici e di impedenziometria bioelettrica sono disponibili per il follow-up. In associazione alla dieta ipoproteica, nei pazienti con nefropatia progressiva è consigliabile anche una moderata, ma continua attività fisica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Giovannetti S, Maggiore Q. A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet*, 1964; 1: 1000-3.
- Giordano C. Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis normal and uremic subjects. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 231-46.
- Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD001892.
- Gretz N, Lasserre J, Strauch M. Caloric supplements for patients on low-protein diets? *Nephron* 1988; 50: 129-32.
- Kopple JD, Monteon FJ, Shaib JK. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986; 29: 734-42.
- Rigalleau V, Combe C, Blanchetier V, Aubertin J, Aparicio M, Gin H. Low protein diet in uremia: effects on glucose metabolism and energy production rate. *Kidney Int* 1997; 51: 1222-7.
- Kopple JD, Berg R, Houser H, Steinman TI, Teschan P. Nutritional status of patients with different levels of chronic renal insufficiency. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl* 1989; 27: S184-94.
- Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from MDRD study. *Kidney Int* 2000; 57: 1688-703.
- Avram MM, Mittman N, Bonomini L, Chattopadhyay J, Fein P. Markers for survival in dialysis: a seven-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 209-19.
- Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 997-1006.
- Young GA, Kopple JD, Lindholm B, et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 462-71.
- Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, et al. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 475-86.
- Lowrie EC, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities.

- Am J Kidney Dis 1990; 15: 458-83.
14. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198-207.
 15. Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, et al. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1408-15.
 16. Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 52: 778-91.
 17. Aparicio M, Chauveau P, De Precigout V, Bouchet JL, Lasseur C, Combe C. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 708-16.
 18. Maiorca R, Brunori G, Viola BF, et al. Diet or dialysis in the elderly? The DODE study: a prospective randomized multicenter trial. *J Nephrol* 2000; 13: 267-70.
 19. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. 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; 49: 569-80.
 20. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving H. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62: 220-8.
 21. Mircescu G, Gârneată L, Stancu SH, Căpușă C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007; 17: 179-88.
 22. Chauveau P, Vendreley B, El Haggan W, et al. Body composition of patients on a very low-protein diet: a two-year survey with DEXA. *J Ren Nutr* 2003; 13: 282-7.
 23. Cupisti A, Licitra R, Chisari C, et al. Skeletal muscle and nutritional assessment in chronic renal failure patients on a protein-restrict diet. *J Intern Med* 2004; 255: 115-24.