

# LA DIETA IPOPROTEICA NELLA NEFROPATIA CRONICA: UNA PRESCRIZIONE ANCORA OGGI VALIDA?

V. Bellizzi<sup>1</sup>, L. Del Vecchio<sup>2</sup>, L. De Nicola<sup>3</sup>

Divisioni di Nefrologia e Dialisi <sup>1</sup> Ospedale A. Landolfi di Solofra (AV)

<sup>2</sup> Ospedale A. Manzoni, Lecco

<sup>3</sup> Cattedra di Nefrologia della Seconda Università degli Studi, Napoli

## Riassunto

La restrizione del contenuto proteico della dieta nasce agli albori della nefrologia come trattamento sintomatico dell'uremia, ma diventa di uso comune negli anni '80 come provvedimento mirato ad un rallentamento della progressione della malattia renale cronica (CKD). Da allora sono stati effettuati numerosi studi sull'argomento. Lo studio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), che rappresenta uno dei capisaldi nella letteratura scientifica in ambito nefrologico, fu disegnato proprio nel tentativo di dimostrare definitivamente la capacità della dieta ipoproteica di rallentare la progressione della CKD. Tuttavia, i risultati furono negativi. Pertanto, la presenza dell'argomento "dieta" nei Congressi Nefrologici e nelle Riviste Scientifiche Internazionali si è drasticamente ridotta da allora e, di conseguenza, l'interesse per la dieta ipoproteica è progressivamente diminuito anche nella pratica clinica. Scopo di questa controversia è di fare il punto sull'argomento a distanza di circa 15 anni dalla pubblicazione dello studio MDRD.

## The low-protein diet in chronic kidney disease: still a valid prescription?

Low-protein diets were originally identified as a therapeutic tool to alleviate symptoms and signs of uremia. Their prescription, however, became common in the 1980s to reduce the rate of progression of chronic kidney disease. Since then, several studies of this nonpharmacological intervention have been published. In particular, the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study, which is a cornerstone of the nephrology literature, was specifically aimed at verifying the effectiveness of low-protein diets; the results, however, were negative. Therefore, the diet issue progressively disappeared from scientific meetings and journals, and as a consequence also its use in clinical practice has diminished. The aim of this paper is to describe the state of the art of low-protein diets almost 15 years from the publication of the MDRD study. (*G Ital Nefrol* 2008; 25: 515-27)

Conflict of interest: None

✉ Prof. Luca De Nicola  
Cattedra di Nefrologia  
Dip. Gerontologia, Geriatria,  
Mal. Metabolismo  
Seconda Università degli Studi  
Piazza Miraglia, 1  
80131 Napoli  
e-mail: luca.denicola@unina2.it

**Parole chiave:**  
ACE-inibizione,  
Dialisi,  
Introito di sale,  
Introito proteico,  
Ipertensione,  
Nefropatia cronica,  
Rischio cardiovascolare

**Key words:**  
ACE-inhibition,  
Dialysis,  
Salt intake,  
Protein intake,  
Hypertension,  
Chronic kidney disease,  
Cardiovascular risk

## INTRODUZIONE

La restrizione dell'introito proteico nasce agli albori della nefrologia come trattamento sintomatico dell'uremia, per cercare di posporre il più possibile il trattamento dialitico sostitutivo, non sempre disponibile,

o la morte del paziente. In epoca successiva, diversi studi sperimentali hanno posto un razionale a questa pratica terapeutica, evidenziando come un carico eccessivo di proteine determini iperfiltrazione glomerulare e quindi un deterioramento più rapido del GFR (1, 2). In con-

temporanea alla larga diffusione del trattamento dialitico sostitutivo, negli anni '80 la dieta ipoproteica è diventata estremamente popolare come provvedimento mirato ad un rallentamento della progressione della malattia renale cronica (CKD). Questa popolarità era alimentata

anche dal fatto che in quegli anni il nefrologo non disponeva di terapie renoprotettive efficaci, ed il ruolo dell'ipertensione e della proteinuria erano ancora misconosciuti.

Da allora sono stati effettuati numerosi *trials* sull'argomento, con risultati controversi. Lo studio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (3), che rappresenta uno dei capisaldi nella letteratura scientifica in ambito nefrologico, fu disegnato proprio nel tentativo di dimostrare definitivamente la capacità della dieta ipoproteica di rallentare la progressione della CKD. Tuttavia, anche questo studio non ha chiaramente dimostrato l'efficacia della dieta. Sebbene analisi secondarie dell'MDRD avessero indicato che nei pazienti realmente aderenti alla dieta è possibile ritardare l'inizio della dialisi (4, 5), la presenza dell'argomento "dieta" nei Congressi Nefrologici e nelle Riviste Scientifiche Internazionali si è drasticamente ridotta. Di conseguenza, l'interesse per la dieta ipoproteica è progressivamente diminuito anche nella pratica clinica. A ciò ha senz'altro contribuito l'ampio uso di ACE-inibitori per rallentare la progressione della CKD (6).

Va tuttavia osservato che l'interesse prevalente per la relazione tra dieta ipoproteica e progressione dell'insufficienza renale cronica (IRC) ha oscurato nel tempo, relegandole ad un ruolo di importanza marginale, le ragioni storiche per cui si è iniziato ad utilizzare la dieta ipoproteica nell'IRC, e cioè il controllo dei sintomi uremici secondari all'accumulo dei prodotti del catabolismo proteico e la prevenzione della malnutrizione associata al catabolismo proteico, presenti nelle fasi avanzate dell'uremia (7).

Questa controversia ha l'obiettivo di fare il punto sull'argomento a distanza di circa 15 anni dalla pubblicazione dello studio MDRD. I due "contendenti" hanno una esperienza consolidata nel campo della terapia conservativa della CKD, e, in particolare, della terapia con ini-

bitori del Sistema Renina Angiotensina (*Lucia Del Vecchio*, che stimolerà la discussione argomentando le più comuni ragioni del no, CON) e della terapia nutrizionale (*Vincenzo Bellizzi*, che risponderà alle argomentazioni della Del Vecchio sostenendo le ragioni del sì, PRO) la controversia è coordinata da *Luca De Nicola*.

### LA DIETA IPOPROTEICA RALLENTA LA PROGRESSIONE DELLE NEFROPATIE CRONICHE?

#### CON

I primi studi e quelli di piccole dimensioni hanno mostrato un effetto positivo della dieta ipoproteica nel rallentare la progressione dell'IRC, ma sono stati effettuati in buona parte con una metodologia scadente. Come evidenziato da una recente metanalisi su pazienti con nefropatia cronica non diabetica di un grande sostenitore della dieta ipoproteica, il Dr. Fouque, solo 8 *trials*, su più di 50 studi disponibili a partire dagli anni '70, erano randomizzati, di qualità sufficiente, e avevano utilizzato la dieta ipoproteica per più di un anno (8). Di questi, 4 *trials* hanno incluso meno di 100 pazienti. I restanti *trials*, di maggiori dimensioni, hanno dato tutti esito negativo (3, 9-11). Rosman et al. (9, 10) hanno studiato 247 pazienti con GFR compreso tra 10 e 60 mL/min, stratificati in due gruppi a seconda del livello di funzionalità renale, sesso ed età e randomizzati ad un apporto proteico libero oppure di 0.4-0.6 g/kg/die (a seconda della funzionalità renale). Dopo 4 anni di *follow-up* gli Autori concludevano per un effetto inconclusivo della dieta ipoproteica nel rallentare la velocità di progressione dell'IRC; si evidenziava una certa efficacia solo nei soggetti con glomerulonefrite o di sesso maschile. Lo studio Cooperativo Italiano ha studiato 456

pazienti con IRC, stratificati in 3 gruppi a seconda del livello di funzionalità renale e randomizzati a una restrizione proteica di 0.6 g/kg/die o ad un apporto proteico controllato (1.0 g/kg/die) (11). Nel corso dei due anni di *follow-up* la funzionalità renale si deteriorava lentamente ed in modo simile nei due gruppi; si evidenziava invece un modesto effetto, ai limiti della significatività statistica, della dieta ipoproteica nel ridurre il rischio di raggiungere il raddoppio della creatinina o la necessità di dialisi.

Lo studio MDRD (3), è ad oggi il *trial* di maggiori dimensioni effettuato sull'argomento e anch'esso non ha evidenziato un chiaro beneficio della dieta ipoproteica. Oltre ad avere arruolato un numero nettamente superiore di pazienti, questo *trial* offre un importante vantaggio metodologico che amplifica la rilevanza dei risultati ottenuti: il filtrato glomerulare è stato misurato con la clearance dello iodio<sup>125</sup> iodato; a differenza della creatinina serica e della creatinina clearance, esso non è influenzato dall'apporto proteico con la dieta. Cinquecentottantacinque pazienti con GFR compreso tra 25 e 55 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> vennero randomizzati a una dieta ipoproteica di 0.58 g/kg/die o a una dieta definita "normoproteica" (1.3 g/kg/die) (studio A); in altri 255 con IRC più severa (GFR tra 13 e 24 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>) la dieta ipoproteica venne confrontata con una ancora più stretta, associata alla supplementazione di chetoanaloghi (0.58 g/kg/die e 0.28 g/kg/die, rispettivamente) (studio B). Pur essendo possibile un piccolo beneficio della dieta ipoproteica nel gruppo A, suggerito da una progressione dell'IRC lievemente più lenta a partire dal 4° mese di *follow-up* rispetto al gruppo di controllo, globalmente la riduzione media del GFR nel tempo non differiva significativamente tra i due gruppi. Anche nello studio B la dieta a bassissimo contenuto proteico aveva un effetto

marginale. In anni recenti è stata pubblicata l'analisi a lungo termine dello studio A del MDRD: una modica restrizione proteica, effettuata per 2-3 anni, non comportava vantaggi significativi in termini di riduzione del rischio di uremia terminale o morte in un *follow-up* medio di circa 7 anni (HR 0.89, IC 95% 0.71-1.12) (12).

Nonostante questi risultati siano sostanzialmente negativi, diverse metanalisi hanno mostrato un beneficio significativo della dieta ipoproteica nel rischio di raggiungere l'uremia terminale (8, 13-15). Nella più recente, pubblicata da Fouque et al. nel 2006 (8), la dieta ipoproteica riduceva del 30% il rischio di uremia terminale. Queste metanalisi presentano però alcune limitazioni: non tutti gli studi randomizzati disponibili sono stati inclusi e, tra quelli considerati, le riduzioni proteiche sono di grado eterogeneo. Inoltre l'utilizzo dell'uremia terminale quale *endpoint* è gravato da un *bias* importante: è ben noto che la dieta ipoproteica migliora la sintomatologia uremica e riduce i valori di azotemia, posponendo l'inizio della terapia sostitutiva non necessariamente grazie ad un rallentamento della progressione della nefropatia nel tempo. La metanalisi di Kasiske et al. (15) ha considerato la velocità di progressione dell'IRC: la dieta ipoproteica era efficace, ma determinava una riduzione della velocità di declino del GFR modesta (0.53 mL/min/anno). Anche questo approccio è limitato dal fatto che la maggior parte degli studi inclusi, come già accennato, ha utilizzato la creatinina serica o la creatinina *clearance*, parametri influenzati dall'apporto proteico.

Alcuni studi, soprattutto su pazienti con proteinuria in *range* nefrosico (16), hanno mostrato un effetto anti-proteinurico della dieta ipoproteica. Purtroppo i principali *trials* sull'argomento non hanno preso in considerazione questo aspetto.

Infine, come recentemente sugge-

rito dai risultati di un brillante studio del mio "avversario" in questa controversia, la dieta ipoproteica comporta una riduzione dell'apporto di sodio con la dieta (17). Questo determina a sua volta una riduzione significativa dei valori pressori. I dati sulla sodiuria dello studio Cooperativo Italiano e dello studio MDRD non sono stati purtroppo pubblicati (3, 11). Tuttavia nel primo non si sono evidenziate variazioni dei valori pressori nei due gruppi nel corso del *follow-up*; nello studio MDRD la valutazione dell'andamento pressorio è complicata dal fatto che i pazienti erano randomizzati a *target* pressori diversi.

### PRO

L'ultimo e più importante studio su dieta e progressione, l'MDRD, concepito per dimostrare l'effetto positivo della dieta sulla progressione dell'IRC, ha fallito nel suo scopo (3); dunque, è corretto affermare che la dieta ipoproteica non rallenta la progressione delle nefropatie croniche, almeno se si utilizza il criterio finora utilizzato e cioè la velocità di decremento del GFR. Rimane, però, da discutere se la velocità di riduzione del GFR sia una misura adeguata di progressione della nefropatia cronica, e questo per due ragioni. La prima è che il GFR può essere influenzato da svariati fattori e una sua variazione non necessariamente indica un peggioramento cronico del danno renale ma può anche essere espressione di una condizione funzionale transitoria; ad esempio, una rapida riduzione dell'introito di sale ha come conseguenza immediata una riduzione del GFR, e questo non vuol dire che il danno renale cronico si sia aggravato, come dimostrato dall'aumento del GFR alla reintroduzione del sale (18). Una dimostrazione di questa ipotesi deriva proprio dallo studio MDRD che tanto ha influenzato le sorti della dieta ipoproteica nell'IRC

(3). In questo studio, nel gruppo di pazienti che riduceva l'introito di proteine si osservava una iniziale, breve e marcata riduzione del GFR rispetto ai controlli, seguita poi da un lungo periodo di minore progressione; tuttavia, il risultato complessivo non era diverso tra i gruppi perché condizionato dalla caduta iniziale del filtrato dovuta a fattori diversi dall'introito proteico, transitori, ma non evidenziati dagli Autori. Il secondo motivo è forse ancora più rilevante. Storicamente, lo scopo del tentativo di rallentare la progressione delle nefropatie croniche, è stato quello di posticipare la terapia sostitutiva, assumendo che una minore velocità della progressione negativa del GFR corrispondesse al rinvio della dialisi. Nella pratica clinica, tuttavia, la terapia sostitutiva viene iniziata a valori di filtrato diversi e la necessità di iniziare il trattamento dipende da numerosi sintomi e complicanze uremiche (controllo metabolico, pressione arteriosa, espansione di volume, potassiemia, ecc.), oltre al basso livello di GFR; inoltre, è proprio la presenza delle complicanze piuttosto che il valore di GFR all'inizio della dialisi che sembra condizionare la sopravvivenza (19, 20). Pertanto, un trattamento capace di controllare al meglio le complicanze nell'uremia terminale e posticipare il trattamento sostitutivo realizzerebbe lo scopo per cui è stata proposta la dieta ipoproteica. Infatti, già da alcuni anni si è iniziato a considerare la morte renale, piuttosto che la velocità di progressione del GFR, come parametro clinico più significativo di evoluzione della malattia renale. Se si utilizza questo criterio, ci sono evidenze che suggeriscono un vantaggio della dieta ipoproteica. Walser (21) ha mostrato per primo come in pazienti ben motivati trattati con una dieta fortemente ipoproteica si riuscisse a posticipare l'inizio della dialisi per una mediana di circa 1 anno rispetto ai criteri usuali di ini-

zio dialisi, senza comparsa di malnutrizione e con bassissima incidenza di ospedalizzazione e mortalità. Questi dati sono stati confermati dalle analisi secondarie dell'MDRD (4, 5). Analogo risultato emergeva dall'ultima revisione dalla *Cochrane* che ha dimostrato come in soggetti non diabetici la dieta ipoproteica aumenta la sopravvivenza renale (8). Anche in pazienti con diabete tipo I, come è stato dimostrato dallo *Steno Diabetes Center*, la riduzione dell'introito di proteine nel lungo periodo, pur non influenzando il declino del GFR, determina una significativa riduzione della morte renale, con un rischio relativo della dieta ipoproteica di 0.23 (22). Dunque, analizzando il problema da questa prospettiva clinica, si può affermare che la dieta ipoproteica rallenta la progressione delle nefropatie croniche. Naturalmente, alcuni aspetti rilevanti rimangono ancora da chiarire (es. introito proteico ottimale; stadio CKD a cui iniziare la dieta), e sono necessari altri studi su pazienti non selezionati.

### POSSIAMO QUANTIFICARE IL VANTAGGIO DELLA DIETA IPOPROTEICA, SE ESISTE?

#### CON

Poniamoci nella posizione più ottimista ed ipotizziamo che la dieta ipoproteica sia in grado di rallentare la progressione dell'IRC. Questo, oltre che essere vero dal punto di vista scientifico, deve essere anche clinicamente rilevante. La dieta ipoproteica è un presidio terapeutico impegnativo che deve essere proseguito spesso per decenni. Partendo dai dati dello studio A del MDRD (3), qualche anno fa abbiamo cercato di quantificare l'effetto della dieta ipoproteica, stimando il tempo impiegato dai pazienti a raggiungere l'uremia terminale (definita come un GFR di 5 mL/min) nei due gruppi e assumendo come

costante la velocità di progressione della nefropatia (23). I risultati di questa stima suggeriscono che una dieta moderatamente ipoproteica, proseguita per circa un decennio, consente di rimandare l'inizio del trattamento sostitutivo di circa un anno. Nei pazienti con IRC più avanzata il vantaggio temporale di una dieta ipoproteica stretta è ancora più modesta (circa 8 mesi).

Un altro modo per quantificare l'efficacia di una determinata terapia è l'utilizzo del numero di pazienti da trattare per evitare un evento, il NNT. Fouque et al. (8) hanno osservato nella loro metanalisi un NNT estremamente variabile negli studi inclusi, compreso tra 2, in uno studio su 20 pazienti (24) e 56 nello studio MDRD (3); quest'ultimo dato suggerisce che 55 pazienti potrebbero fare un regime dietetico impegnativo per anni, senza benefici sulla progressione della loro nefropatia.

#### PRO

Se ragioniamo in termini di progressione dell'IRC e utilizziamo il criterio del decremento del GFR, il vantaggio della dieta ipoproteica, benché presente, può apparire modesto. Se esaminiamo invece la morte renale, credo che la totalità dei pazienti con CKD in fase 4 e 5 possa considerare molto vantaggioso un rinvio della dialisi di 8-12 mesi; non bisogna poi ignorare le condizioni cliniche in cui si inizia la dialisi.

Per effetto degli studi sulla progressione prima e sugli ACE-inibitori poi, che hanno convogliato tutta l'attenzione sull'evoluzione del danno renale cronico, gli altri effetti della dieta ipoproteica nell'IRC sono stati trascurati e la loro importanza minimizzata. Tuttavia, una riduzione effettiva dell'introito di proteine di soli 0.2 g/kg/peso/die, indipendentemente dagli effetti sulla progressione, è in grado di determinare evidenti miglioramenti metabolici

(uremia, acidosi, iperfosforemia) (25). È poi stato dimostrato che la dieta fortemente ipoproteica nell'IRC avanzata migliora il controllo di molti fattori di rischio cardio-renali associati all'uremia. Studi randomizzati hanno evidenziato una marcata riduzione della proteinuria (26, 27), un miglior controllo dell'anemia dovuto alla migliore risposta all'eritropoietina secondaria al controllo dell'iperparatiroidismo (24) e della pressione arteriosa dovuto al miglior controllo dell'espansione del volume extracellulare per la riduzione dell'introito di sale (17). È stato dimostrato che la riduzione dell'introito di proteine migliora il profilo lipidico, riducendo i livelli di colesterolo e trigliceridi ma anche di lipoproteine A-I e riducendo il rapporto Apo-AI:Apo-B (17, 28). La dieta fortemente ipoproteica consente un controllo del metabolismo calcio-fosforo ancora migliore, riducendo nel lungo periodo non solo i livelli di fosforemia ma anche quelli di paratormone (29). Infine, è noto che l'infiammazione è un'importante causa di malnutrizione e di peggiore *outcome* dell'IRC, tuttavia, la riduzione dell'introito di proteine si è dimostrata capace di migliorare il profilo microinfiammatorio dell'IRC di grado moderato, riducendo i livelli sierici di leptina e TNF- $\alpha$  in pazienti non diabetici, e riducendo i livelli di IL-6 e la produzione di fibrinogeno, con conseguente riduzione dei livelli di proteolisi e miglioramento della sintesi dell'albumina, in soggetti diabetici (30, 31). Al contrario, la dieta normo-iperproteica aumenta la produzione dei prodotti avanzati della glicosilazione che contribuiscono al processo infiammatorio nella malattia renale cronica (32). Dunque, le ragioni storiche dell'utilizzo della dieta ipoproteica nell'IRC, soppiantate dal miraggio di arrestare la progressione dell'IRC, ritornano oggi con vigore scientifico conferendo alla dieta ipoproteica, capace di indubbi vantaggi indipendenti dall'effetto sulla pro-



gressione, un'importanza centrale nel trattamento dell'IRC.

Gli effetti ottenuti nei pazienti che osservano la prescrizione ipoproteica, potrebbero non essere raggiunti nella popolazione non selezionata dove si ritiene difficile una buona aderenza ad una dieta ipoproteica. In altri termini, seppure efficace nel singolo paziente aderente, l'impiego di una dieta ipoproteica in una strategia di popolazione può essere inefficace per la scarsa aderenza complessiva alla dieta. Uno studio recente ha confrontato per la prima volta in un *trial* clinico randomizzato gli effetti metabolici di due differenti diete ipoproteiche, dimostrando che la sola prescrizione di una dieta di 0.6 g/kg/die rispetto ad una dieta di 0.8 g consente di ottenere un miglior controllo metabolico (acidosi e iperparatiroidismo) nell'intera popolazione e cioè, indipendentemente, dall'aderenza individuale alla dieta (33). Dunque, i vantaggi della dieta ipoproteica nell'IRC certamente esistono e sembrano persistere anche in presenza di parziale aderenza al trattamento.

Un ultimo aspetto non da poco, e che la dieta fortemente ipoproteica, seppure in se costosa, grazie all'effetto di ritardare l'inizio del trattamento dialitico consentirebbe un risparmio economico complessivo sia per il sistema sanitario che per il paziente (34, 35). Naturalmente, anche in questo caso abbiamo ancora bisogno di *trials* di lunga durata sulla popolazione generale uremica.

## IL PROBLEMA DELLA COMPLIANCE

### CON

I sostenitori della dieta ipoproteica hanno spesso portato come argomentazione che l'analisi "*intention to treat*" degli studi clinici ha dato risultati modesti o negativi a causa di una scarsa *compliance* al

regime dietetico. Questo è parzialmente vero. Considerando l'apporto proteico realmente ottenuto, un'analisi secondaria dello studio MDRD ha mostrato un decremento del 29% del declino medio del GFR per ogni riduzione di 0.2 g/kg/die del quantitativo proteico con la dieta (4). Le terapie vanno però applicate al mondo reale. Se già nelle condizioni ottimali di un *trial* clinico la maggior parte dei pazienti non ha raggiunto la riduzione proteica a cui si mirava, è verosimile che questo sia ancora più difficile nella pratica clinica e per tempi ben più lunghi di quelli previsti dai *trials* (di solito 2-3 anni). È quindi verosimile che l'effetto della dieta sia addirittura inferiore rispetto ai risultati già modesti ottenuti dai *trials*.

### PRO

Seguire con aderenza una dieta ipoproteica è certamente oneroso per la difficoltà a rinunciare ad alcuni alimenti abituali, per la resistenza ad "adattarsi" agli alimenti aproteici (che tuttavia sono oggi di migliore qualità e rappresentano una enorme risorsa che in altri paesi non è presente), e anche per la difficoltà di conciliare questo nuovo regime alimentare con le proprie abitudini lavorative e sociali. Tuttavia, come evidenziato dall'MDRD è possibile ottenere un'elevata adesione alla terapia prescritta quando si ottiene la comprensione e la soddisfazione del paziente (36). Analogamente al diabete e altre malattie croniche, i fattori psicosociali (conoscenza, attitudine, supporto, soddisfazione, raggiungimento dell'obiettivo), piuttosto che i fattori socio-demografici, sono i determinanti più importanti della *compliance* e l'inadeguata comunicazione sanitario-paziente è una concausa della bassa *compliance*. In alte parole, se il medico prescrittore non è convinto dell'efficacia e, soprattutto, della praticabilità della dieta ipoproteica, i risultati saranno scadenti; il medico convinto

(e disponibile) raggiunge, invece, buoni risultati.

Un altro aspetto interessante riguarda la relazione tra *compliance* alla dieta ed effetti clinici. È abitudine comune considerare un paziente aderente alla dieta ipoproteica, pena l'inefficacia del trattamento, solo all'effettivo raggiungimento dell'introito prescritto; tuttavia, gli introiti finora utilizzati nei *trials* (e quindi applicati nelle Linee Guida e nella pratica clinica) sono stati spesso arbitrari e ancora non è stato stabilito quale sia il livello ottimale di introito di proteico. Infatti, in diversi *trial* clinici si ottengono effetti significativi associati alla dieta anche per introiti proteici superiori a quelli prescritti. Ancora una volta questo è il caso dell'MDRD, dove una riduzione effettiva di soli 0.2 g/kg/die di proteine, indipendentemente dalla dieta assegnata e dal grado di aderenza alla prescrizione, determinava un significativo miglioramento del quadro metabolico (azotemia, acidosi, fosforemia) (25). In un altro studio in cui si valutavano due diete a basso contenuto di proteine (0.60 vs 0.35 g/kg/die), con la dieta più spinta, nonostante il minor numero di pazienti aderenti alla prescrizione, si ottenevano migliori effetti metabolici (profilo lipidico, proteinuria, bilancio calcio-fosforo e ipertensione), grazie ad un introito effettivo raggiunto più basso (17). Anche nel caso di diete a contenuto proteico più elevato (0.80 vs 0.55 g/kg/die), pur in presenza di una minore *compliance* nel gruppo a dieta più ristretta (53% vs 27%), il minore introito raggiunto e la maggiore riduzione assoluta ottenuta, determinavano un miglior controllo di acidosi e metabolismo calcio-fosforo (33). Dunque, nella valutazione della *compliance* alla dieta ipoproteica oltre all'aderenza *sensu strictu* alla prescrizione bisogna considerare clinicamente utile anche una riduzione dell'introito rispetto al precedente nell'ordine di 0.2 g/kg/die.

Infine, la *compliance* alla dieta ipoproteica nell'IRC non è inferiore

alla *compliance* al trattamento farmacologico nelle malattie croniche, in cui il 25-50% dei pazienti non segue "adeguatamente" la prescrizione (37).

## ESISTONO TERAPIA PIÙ EFFICACI E PIÙ ACCETTATE DAI PAZIENTI?

### CON

Negli anni '80 la dieta ipoproteica era l'unica possibilità che un paziente aveva a disposizione per cercare di posporre la dialisi. Oggi la situazione è cambiata. È ormai assodato che i farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina, come dimostrato da diversi *trial* clinici (38-42), sono in grado di rallentare la progressione delle nefropatie croniche, specialmente se proteinuriche, grazie alla loro capacità di bloccare una serie di meccanismi patogenetici implicati nel danno glomerulare e tubulo-interstiziale. Nello studio AIPRI (39) (*Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency*) l'effetto del benazepril nel rallentare la progressione dell'IRC era eclatante, con una riduzione del rischio relativo di circa il 50%. Anche per questo studio abbiamo quantificato il risparmio temporale in termini di necessità dialitica. Assumere l'ACE-inibitore per circa 11 anni sarebbe in grado, rispetto all'utilizzo di una terapia antipertensiva convenzionale, di rinviare la necessità di dialisi di circa 4 anni (23). Se andiamo a vedere il NNT, questo è solo di 12 (43). Il NNT ottenuto dai dati della metanalisi di Jafar et al. (44), che ha incluso 11 *trial* randomizzati per un totale di 1860 pazienti, è di 26 (43), più alto di quello dello studio AIPRI, ma sicuramente nettamente inferiore ai 56 pazienti da trattare con la dieta ipoproteica dello studio MDRD. Non dimentichiamo che assumere una pastiglia, che peraltro ha anche un'azione antipertensiva e benefica dal punto di vista cardio-

vascolare, è molto più semplice che effettuare una dieta rigorosa.

Più recentemente è emerso che la combinazione di un ACE-inibitore con un sartanico potrebbe avere un effetto renoprotettivo maggiore rispetto ai farmaci in monoterapia. Il NNT per la terapia di combinazione, calcolato sui risultati del maggiore studio sull'argomento (45) è solo di 9 (43).

È stato anche evidenziato un effetto nefroprotettivo della terapia con statine (46) e antagonisti dell'aldosterone (47), che potrebbero potenziare ulteriormente l'efficacia di ACE-inibitori e/o sartanici.

### PRO

La domanda "pillola o dieta?" sembra avere una sola risposta possibile, "la pillola!", e immagino che la drammatica riduzione dell'interesse per la dieta ipoproteica degli ultimi anni in gran parte dipenda da questo. Tuttavia, prima di consigliare una patente di esclusività agli inibitori del SRA, forse è utile analizzare alcuni elementi:

*Primo.* La proteinuria è il più potente marcatore di progressione del danno renale e l'effetto di nefroprotezione dimostrato dagli inibitori SRA è prevalentemente, se non del tutto, dovuto alla capacità anti-proteinurica, indipendentemente dall'effetto anti-ipertensivo, sia in pazienti con, che senza diabete (44, 48, 49). Infatti, in assenza di nefropatia diabetica e/o proteinuria, l'effetto di protezione renale degli inibitori SRA non è diverso rispetto ai calcio-antagonisti o ai diuretici (50, 51). La prevalenza della proteinuria nella malattia renale cronica, tuttavia, va dal 20 al 60% dei pazienti ed è maggiore nelle fasi avanzate di CKD (52, 53), quando le controindicazioni all'uso degli inibitori SRA sono maggiori.

*Secondo.* L'uso degli inibitori SRA è limitato dalla presenza di diverse condizioni di rischio, come l'età e

l'IRC avanzate, il diabete, l'uso associato di beta-bloccanti e anti-aldosteronici, l'iperpotassiemia, ma anche dagli effetti collaterali del trattamento, come la tosse e l'iperpotassiemia, che interessano fino al 25% dei pazienti (49). Nella pratica clinica, infatti, la prescrizione di inibitori SRA viene fatta in generale in meno della metà dei pazienti con malattia renale cronica (54), con oscillazioni dal 40 al 50% in anziani cardiopatici e diabetici senza ipertensione (55, 56), dal 50 all'80% in diabetici con ipertensione (56, 57), ed è poco influenzata dal grado di funzione renale (55), se non ridotta nelle fasi più avanzate di malattia (54). Inoltre, la *compliance* dei pazienti CKD al trattamento con inibitori SRA non è sempre adeguata, e va dal 50% nei pazienti anziani dopo un infarto del miocardio (55), al 60-70% nei giovani diabetici con e senza ipertensione (56), e non supera il 75% perfino nei *trials* clinici (50). Inoltre, nel *follow-up*, la mediana di persistenza in trattamento con inibitori SRA è di circa 2 anni e meno del 50% dei pazienti cui viene prescritto un inibitore SRA ha una persistenza in trattamento con questi farmaci nel lungo termine (58, 59).

*Terzo.* La risposta all'inibizione del SRA è ridotta in presenza di introito libero di sodio, che è estremamente frequente nell'IRC di grado moderato-avanzato (6), e una dieta iposodica, quale è possibile ottenere con una dieta fortemente ipoproteica (17), potenzia gli effetti su pressione arteriosa e proteinuria del trattamento con inibitori SRA in pazienti con e senza diabete (60, 61). La dieta ipoproteica, inoltre, ha un effetto antiproteinurico *per se* di entità comparabile a quello ottenuto con l'inibizione del SRA e quando viene associata ad inibitori SRA ha un effetto antiproteinurico additivo (26, 27).

Dunque, mentre l'inibizione del SRA trova un'applicazione relativa-

mente limitata nell'IRC e non è sostitutiva della dieta ipoproteica, il trattamento nutrizionale rappresenta una risorsa efficace ed utile sia quando gli inibitori del SRA non possono essere utilizzati che in associazione al trattamento farmacologico per potenziarne gli effetti.

### **I RISULTATI DEI TRIALS CLINICI SULLA DIETA IPOPROTEICA SONO APPLICABILI A TUTTI I PAZIENTI CON IRC?**

#### **CON**

In generale i pazienti arruolati negli studi clinici hanno caratteristiche migliori, o comunque diverse, rispetto alla pratica clinica quotidiana. Il principale fattore di differenza che osserviamo per la dieta ipoproteica è l'età. Oggi la popolazione che prevalentemente affolla i nostri ambulatori è anziana; i pazienti arruolati nei *trials* clinici, condotti negli anni '80, avevano un'età media di circa 50 anni (3, 11). Anche nel recente *trial* del mio "antagonista" (17), l'età media era inferiore ai 60 anni. Non solo non abbiamo nessuna evidenza che la dieta ipoproteica funzioni nei soggetti anziani, ma non abbiamo informazioni certe sul rischio di malnutrizione. Come ben noto, i soggetti anziani, anche in assenza di patologie concomitanti, sono a rischio di malnutrizione (62), ed un regime ipoproteico protratto per anni potrebbe esporli ulteriormente a questa complicità.

#### **PRO**

Tutti i *trials*, compreso quelli sugli inibitori del SRA (48, 49), spesso non sono rappresentativi della popolazione "reale" di pazienti, e dunque sappiamo poco su cosa succede nella popolazione di pazienti non selezionati; per questo servono ulteriori studi clinici con questo *focus*. Sappiamo, però, che,

almeno nel *trial* clinico, questo trattamento non rappresenta un rischio per i pazienti uremici più delicati, e cioè gli anziani con insufficienza renale in fase molto avanzata. Infatti, in un recentissimo *trial* Italiano in pazienti con età maggiore di 70 anni e con GFR di 5 mL/min, è stato confrontato l'effetto di una dieta fortemente ipoproteica (0.3 g/kg/die supplementata con aminoacidi e chetoanaloghi) con l'inizio del trattamento dialitico (63). Nel lungo periodo, il trattamento dietetico (al posto della dialisi) riduceva le ospedalizzazioni e non aveva alcun effetto sia sullo stato di nutrizione che sulla mortalità. Dunque ci sono evidenze consistenti a favore della sicurezza di questo trattamento, anche nelle sue modalità più spinte e nelle condizioni cliniche più estreme.

### **LA DIETA IPOPROTEICA È SICURA?**

#### **CON**

L'organizzazione mondiale della Sanità consiglia un apporto proteico di sicurezza di 0.75 mg/kg/die, ma un apporto raccomandato di 0.95 mg/kg/die (64). Le popolazioni dei paesi sviluppati hanno in genere un apporto superiore; in Italia si assesta in media sui 1.2 g/kg/die. I dati provenienti dai *trials* clinici ci dicono che già una moderata riduzione dell'apporto proteico (0.6 g/kg/die) potrebbe comportare un rischio di malnutrizione. Tuttavia solo 4 su 11 *trials* randomizzati effettuati nelle nefropatie croniche non diabetiche hanno preso in considerazione l'effetto della dieta ipoproteica sullo stato nutrizionale dei pazienti. Inoltre i *trials* sono durati da qualche mese a qualche anno e sono stati effettuati in condizioni organizzative ottimali, con personale motivato. Nella pratica clinica il rischio di malnutrizione potrebbe essere ben superiore. Come evidenziato

da Kopple et al. (65), una dieta di 0.6 g/kg/die consentirebbe di mantenere un bilancio azotato neutro, ma solo con un apporto calorico adeguato (35 Kcal/kg/die). Questo non sempre viene ottenuto. Ad esempio nello studio A del MDRD l'apporto calorico medio era inferiore di 3.6 Kcal/kg/die nei maschi e di 2.8 Kcal/kg/die nelle donne rispetto al gruppo di controllo; i marcatori obiettivi e biochimici dello stato nutrizionale erano inferiori del 5-10% rispetto ai pazienti con apporto proteico più elevato (66). L'aspetto nutrizionale non è da sottovalutare, dato che la presenza di malnutrizione aumenta notevolmente il rischio di morte nei pazienti in terapia sostitutiva. È forse meglio iniziare la dialisi qualche mese prima, ma nelle migliori condizioni generali possibili.

#### **PRO**

L'esistenza di un aumentato rischio di malnutrizione nei pazienti con IRC avanzata non è in discussione; che ci sia un assoluto bisogno di sorveglianza e monitoraggio durante una dieta ipoproteica in IRC è indubbio; tuttavia, credo che posizioni troppo "prudenti" che possano portare ad un ricorso anticipato alla dialisi debbano trovare in ogni singolo caso forti motivazioni.

Nell'IRC, il fabbisogno di proteine è intorno a 0.55 g/kg/die in presenza di adeguato apporto energetico (65). Come si è visto, spesso i pazienti a cui si prescrive una dieta da 0.6 hanno una ridotta *compliance*, poiché mangiano più di 0.6 g/kg. I pazienti a cui non si prescrive alcuna dieta, invece, tendono a ridurre spontaneamente l'introito di proteine nel corso della malattia e scendono al di sotto del livello di sicurezza nelle fasi più avanzate di malattia (67). Un'altra caratteristica nutrizionale dell'IRC è che molto spesso l'introito di energia è basso (sia nei *trial* che nella pratica clinica), anche in presenza di elevato

introito di proteine (66, 68), e si può avere malnutrizione con un introito proteico adeguato, cioè maggiore di 0.6 g/kg, se in presenza di introito energetico basso. Pertanto, la causa principale di malnutrizione nell'IRC è l'uremia e il suo effetto è l'introito energetico; la prescrizione di una dieta ipoproteica potrebbe essere solo un complice minore. D'altra parte, un introito proteico libero nelle fasi avanzate dell'IRC causa uremia, nausea e anoressia e riduce ulteriormente l'introito energetico (7). Il trattamento nutrizionale (compreso il monitoraggio nutrizionale), invece, previene e comunque svela precocemente queste anomalie alimentari, riducendo il rischio di malnutrizione. Infatti, in tutti gli studi clinici sulle diete ipoproteiche in cui era previsto un controllo degli introiti nutrizionali, non si osservavano alterazioni nutrizionali nei gruppi a dieta ipoproteica, anche la più rigorosa (es. 0.3 g/kg/die supplementata) rispetto ai controlli (22, 63, 66, 69-72). Una recente review che analizzava 14 studi, condotti su 666 soggetti con IRC (Clear.Creat  $\leq$  25 mL/min) in corso di dieta ipoproteica (0.3-0.75 g/kg/die), dove venivano impiegate raffinate tecniche strumentali di valutazione della composizione corporea (potassio corporeo, DEXA, BIA, antropometria), ha concluso che non vi sono evidenze che la dieta ipoproteica comprometta la composizione corporea in pazienti con insufficienza renale di grado avanzato (73).

In definitiva, penso sia ragionevole affermare le diete ipoproteiche, anche quelle fortemente ipoproteiche supplementate con aminoacidi e cheto analoghi, siano più sicure dell'uremia non trattata.

## I PAZIENTI CON IRC POSSONO AVERE UNA DIETA LIBERA?

### CON

La risposta è no. I pazienti nefropatici devono essere seguiti attentamente dal punto di vista dietetico. L'uremia comporta una riduzione spontanea dell'apporto proteico, a scapito delle proteine nobili, ed una tendenza alla malnutrizione (67). Bisogna quindi monitorare attentamente lo stato nutrizionale dei pazienti, mirando ad ottenere un apporto calorico adeguato e, a mio parere, un apporto proteico controllato, pari a quello consigliato dall'organizzazione mondiale della sanità (0.95 g/kg/die), equivalente ad una modica restrizione proteica se paragonata al consumo medio della popolazione italiana. A ciò va associato un apporto ridotto di sodio, fosforo e lipidi in presenza di dislipidemia.

### PRO

Certamente no, ma credo che non sia più sufficiente parlare solo di dieta ipoproteica; questo termine è riduttivo ed addirittura fuorviante e sarebbe meglio sostituirlo con "Trattamento Nutrizionale". Il paziente con IRC non può fare a meno di una regolamentazione dell'apporto di calorie, per il controllo del sovrappeso, di sale per il controllo dell'ipertensione, e di grassi saturi e fibre. Considerata l'elevata frequenza di sovrappeso/obesità e ipertensione fin dalle fasi precoci della malattia renale, nonché il ruolo indipendente di questi fattori sia nello sviluppo *de novo* che nella progressione nella malattia renale (74-76), questi aspetti "ancillari" della terapia nutrizionale vanno considerati in tutti i pazienti con IRC fin dalle fasi iniziali della malattia, tenendo conto almeno delle indicazioni per la popolazione generale (77, 78). Per quanto riguarda l'introito proteico (e di conseguenza l'apporto di fosforo e valenze

acide) credo si debba anzitutto affermare in assoluto la necessità di ottenere una riduzione dell'introito proteico; come suggerito da Fouque e Aparicio, uno dei motivi per ridurre l'introito di proteine è che "non esistono ragioni valide per non farlo" (79). A tale scopo, piuttosto che fissare un livello unico di prescrizione valido in tutte le condizioni (di difficile applicazione), la riduzione dell'apporto di proteine andrebbe realizzata gradualmente in relazione allo stadio della malattia e all'introito attuale di proteine. In pratica, negli stadi CKD 1 e 2, dove l'introito abituale medio è superiore a 1.5 g/kg/die, non vi è alcuna ragione per non educare il paziente a ridurre l'introito a 1.2-1.0 g/kg/die, che rappresenta l'introito consigliato per la popolazione adulta generale; così, in uno stadio CKD 3, che è quello che oggi più preoccupa i nefrologi per la comparsa delle complicanze cardiovascolari, è del tutto ragionevole un intervento nutrizionale che riduca l'introito a 0.8 g/kg/die, che rappresenta l'introito minimo consigliato per la popolazione generale; quando poi il GFR si riduce al di sotto di 30 mL/min (CKD 4), e dunque in una minoranza di pazienti in cui, peraltro, l'introito di proteine si è già spontaneamente ridotto (67), è arrivato il momento di introdurre diete bilanciate e francamente ipoproteiche ( $\leq$  0.6 g/kg/die) che richiedono alimenti aproteici ed eventuali supplementazioni. Questo approccio (Tab. I), ha il vantaggio di educare il paziente ad una alimentazione corretta fin dall'inizio della malattia e risponde ad un criterio di progressività che tiene conto del grado di funzione e degli introiti spontanei (mutuando un termine caro ai peritonealisti si potrebbe parlare di trattamento nutrizionale "incrementale"), condizioni queste che rappresentano importanti elementi migliorativi dell'aderenza globale al trattamento stesso.



**TABELLA I - PRO: TERAPIA NUTRIZIONALE "INCREMENTALE" NELLA MALATTIA RENALE CRONICA (CKD)**

Funzione renale		Terapia nutrizionale				
Clearance Creatinina	Stadio CKD	Sale*/**	Grassi saturi***	Energia	Fibra alimentare*	Proteine
≥ 90-60 mL/min	1-2	6 g/die	<7% energia (<10-15 g/die)	controllo peso	>12-14 g/1000 Kcal (>20-25 g/die)	1.2-1.0 g/kg/die
60-30 mL/min	3	"	"	controllo peso	"	0.8 g/kg/die
<30 mL/min	4-5	"	"	normocalorica (25-30 Kcal/kg/die)	"	≤ 0.6 g/kg/die

\*Quantità consigliate per la popolazione generale; \*\*per i pazienti ipertesi, \*\*\*per i pazienti cardiopatici, dislipidemici (77, 78)

**TABELLA II - ARGOMENTAZIONI A SFAVORE (CON) E FAVORE (PRO) DELLA RESTRIZIONE DELL'INTROITO PROTEICO NELLA MALATTIA RENALE CRONICA (CKD)**

TARGET	CON	PRO
Progressione CKD	No evidenza da <i>trial</i> randomizzato-controllato su rallentamento progressione CKD	La morte renale, criterio "più clinico" rispetto alla velocità di riduzione del GFR, si riduce con la dieta
Utilità in CKD	Effetto modesto sul posticipare inizio del trattamento dialitico (8-12 mesi)	Un anno sottratto alla dialisi è un ottimo risultato. Inoltre, la dieta ha un effetto significativo su tutti i principali fattori modificabili di rischio cardiovascolare e renale e sui costi
Compliance	Intervento impegnativo per il paziente con scarsa aderenza alla prescrizione	La <i>compliance</i> non è inferiore a quella delle altre terapie croniche e anche quando è parziale induce effetti clinici significativi
Terapie alternative	Ampia disponibilità attuale di terapia farmacologiche con effetto nefroprotettivo (Inibitori SRA, statine)	La dieta è utile dove gli inibitori SRA sono non utilizzabili o non efficaci, potenzia l'azione degli inibitori SRA e ha un effetto additivo sulla proteinuria
Malnutrizione	Rischio di malnutrizione soprattutto nel paziente anziano	Il rischio di malnutrizione aumenta con il deficit energetico. Le diete ipoproteiche non aumentano il rischio sia durante che dopo il trattamento, anche negli anziani e in CKD 5

## CONCLUSIONI

La controversia ha ben evidenziato "luci e ombre" della indicazione alla dieta ipoproteica nella CKD, che emergono dallo stato attuale della ricerca Internazionale sull'argomento (Tab. II). È indubbio che ulteriori *trials* siano necessari per ottenere risposte

conclusive. È altresì vero che una barriera importante alla implementazione della dieta nella routine clinica, come del resto alla esecuzione degli stessi *trials*, è rappresentata dall'aderenza all'intervento nutrizionale, in genere più difficile da ottenere rispetto all'intervento farmacologico.

È comunque auspicabile che i

nefrologi, sia clinici che ricercatori, considerino l'argomento "dieta" come una problematica ancora aperta su cui investire le proprie forze. Questa ipotesi di lavoro è anche frutto delle attuali conoscenze sulla epidemiologia della CKD. La popolazione di nefropatici, infatti, ha oggi raggiunto dimensioni epidemiche,

essendo rilevata in circa il 10% della popolazione generale, ed è in continuo e rapido aumento in tutto il mondo a causa della crescente incidenza di nefropatia diabetica e ipertensiva (80). L'incremento dei pazienti uremici è una problematica di grande rilievo in quanto la terapia sostitutiva renale assorbe una quota importante delle risorse economiche dei sistemi sanitari e solo i paesi con condizioni economiche più evolute potranno far fronte a questa emergenza. In realtà, nei paesi in via di sviluppo, dove vive l'85% della popolazione mondiale, la maggior parte della quale in condizioni di povertà, questo fenomeno sarà di maggiori proporzioni; nel 2030, più del 70% dei pazienti che necessiteranno di trattamento sostitutivo renale risiederà per l'appunto nei paesi in via di sviluppo (81). Già oggi nella maggior parte di questi paesi, soltanto il 5-10% dei pazienti che necessita di trattamento sostitutivo renale ha la possibilità di accedere a questa terapia salvavita (82). Il problema dei costi della terapia sostitutiva, tuttavia, non può essere sottovalutato neanche nelle "ricche" economie occidentali. In Italia è stato stimato che la spesa

annua (comprensiva di trattamento dialitico, farmaci e ospedalizzazioni) per singolo paziente è di circa 51.000 euro per la dialisi extracorporea e di 28.000 euro per la dialisi peritoneale. Ciò significa che nel 2004, per i pazienti in dialisi (che costituiscono lo 0.08% della popolazione) il costo totale è stato di oltre 2 miliardi di euro (pari al 2.3% del fondo Sanitario Nazionale per lo stesso anno).

Le dimensioni "epidemiche" della CKD ed i costi ad essa correlati non rappresentano però l'unico dato allarmante. Nei pazienti con CKD, la mortalità, che prevalentemente è da cause cardiovascolari (CV) aumenta in maniera esponenziale fino a sei volte con il ridursi del GFR rispetto ai soggetti con normofunzione renale, raggiungendo livelli drammatici in dialisi (80, 83, 84). L'elevato rischio CV è attribuito ad un peso maggiore, rispetto alla popolazione generale, dei principali fattori di rischio tradizionali nonché alla presenza di fattori specifici della CKD (80, 83).

Pertanto, in ragione dell'epidemiologia e dell'elevato rischio cardiovascolare in CKD e, inoltre, dei costi della fase dialitica, è oggi diventato imperativo implementare

un approccio terapeutico alla CKD in fase non-dialitica che sia precoce, efficace e globale. Per quanto riguarda l'ultimo punto, è importante notare che i fattori modificabili di rischio cardiovascolare, tradizionali e non tradizionali (*in primis* ipertensione, albuminuria, anemia e dislipidemia), possono rendere anche conto della progressione verso la fase dialitica delle malattie renali. È inoltre importante che l'intervento sia al tempo stesso a costi limitati per realizzare un risparmio che consenta l'accesso al trattamento sostitutivo di un maggior numero possibile di pazienti (80).

La dieta ipoproteica con i suoi costi limitati e gli effetti favorevoli sul metabolismo, ed in particolare, sui fattori di rischio CV, può rappresentare la base della nuova terapia globale, mirata alla prevenzione della progressione del danno sia renale che cardiovascolare, obiettivo primario della nefrologia del III millennio (25, 85).

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. El-Nahas AM, Paraskevakiou H, Zoob S, Rees AJ, Evans DJ. Effect of dietary protein restriction on the development of renal failure after subtotal nephrectomy in rats. *Clin Sci (Lond)* 1983; 65: 399-406.
2. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F85-93.
3. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
4. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 652-63.
5. No authors listed. Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2616-26.
6. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zoccali C, Castellino P, Donadio C, Strippoli M, Casino F, Giannattasio M, Petrarulo F, Virgilio M, Laraia E, Di Iorio BR, Savica V, Conte G; TArget Blood Pressure LEvels in Chronic Kidney Disease (TABLE in CKD) Study Group. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention.

- Kidney Int 2006; 69: 538-45.
7. Giovannetti S, Maggiore Q. A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uraemia. *Lancet* 1964; 1: 1000-3.
  8. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD001892.
  9. Rosman JB, Donker AJ, Van der Hem GK. Dietary protein restriction and the progression of renal failure. *Int J Artif Organs* 1986; 9: 77-80.
  10. Rosman JB, Langer K, Brandl M, et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int Suppl* 1989; 27: S96-102.
  11. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet* 1991; 337: 1299-304.
  12. Levey AS, Greene T, Sarnak MJ, et al. Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 879-88.
  13. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627-32.
  14. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1986-92.
  15. Kasiske BL, Lakatua JDA, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 954-61.
  16. Walser M, Hill S, Tomalis EA. Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 354-64.
  17. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, Catapano F, Cristofano C, Scalfi L, Conte G; ERIKA Study-group. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 245-51. Epub 2006 Oct 11.
  18. Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, et al. Renal adaptation to dietary sodium restriction in moderate renal failure resulting from chronic glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 306-13.
  19. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001; 358: 1046-50.
  20. Lamping DL, Constantinovici N, Roderick P, et al. Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1543-50.
  21. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 110-6.
  22. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62: 220-8.
  23. Locatelli F, Del Vecchio L. How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE inhibitors? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1360-4.
  24. Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L, et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 2003; 64: 1822-8.
  25. Mitch WE, Remuzzi G. Diet for patients with chronic kidney disease, still worth prescribing. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 234-7.
  26. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 497-504.
  27. Chauveau P, Combe C, Rigalleau V, Vendrely B, Aparicio M. Restricted protein diet is associated with decrease in proteinuria: consequences on the progression of renal failure. *J Ren Nutr* 2007; 17: 250-7.
  28. Bernard S, Fouque D, Laville M, Zech P. Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 143-6.
  29. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivet H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 481-6.
  30. Kozłowska L, Rosołowska-Huszcz D, Rydzewski A. Low protein diet causes a decrease in serum concentrations of leptin and tumour necrosis factor-alpha in patients with conservatively treated chronic renal failure. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 319-24.
  31. Giordano M, Lucidi P, Ciarambino T, et al. Effects of dietary protein restriction on albumin and fibrinogen synthesis in macroalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008; 51: 21-8. Epub 2007 Nov 17.
  32. Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation and products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1293-9.
  33. Cianciaruso B, Pota A, Pisani A, et al. Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5- a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 636-44. Epub 2007 Nov 2.
  34. Di Iorio B, Bellizzi V, Minutolo R, De Nicola L, Iodice C, Conte G. Supplemented very low-protein diet in advanced CRF: is it money saving? *Kidney Int* 2004; 65: 742.
  35. Bellizzi V, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Conte G, Di Iorio B. Long-Term Effectiveness of Very Low Protein Diet in CKD: a Pilot Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: A1045.
  36. Milas NC, Nowalk MP, Akpele L, et al. Factors associated with adherence to the dietary protein intervention in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 295-300.
  37. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; doi: 10.1136/bmj.38875.675486.55.
  38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
  39. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
  40. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
  41. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
  42. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.

43. Del Vecchio L. Polypharmacological approach to progressive chronic kidney disease: the new scenery. *G Ital Nefrol* 2005; 22: 127-33.
44. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non-diabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
45. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
46. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 565-70.
47. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70: 2116-23. Epub 2006 Oct 11.
48. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-20.
49. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-40.
50. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 936-46.
51. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026-33.
52. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2275-84. Epub 2006 Jun 21.
53. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
54. Nissenson AR, Collins AJ, Hurley J, Petersen H, Pereira BJ, Steinberg EP. Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1713-20.
55. Winkelmayer WC, Charytan DM, Brookhart MA, Levin R, Solomon DH, Avorn J. Kidney function and use of recommended medications after myocardial infarction in elderly patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 796-801. Epub 2006 May 31.
56. Cooke CE, Fatodu H. Physician conformity and patient adherence to ACE inhibitors and ARBs in patients with diabetes, with and without renal disease and hypertension, in a medicaid managed care organization. *J Manag Care Pharm* 2006; 12: 649-55.
57. Winkelmayer WC, Fischer MA, Schneeweiss S, Wang PS, Levin R, Avorn J. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptors blockers in elderly patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (6): 1080-7.
58. Simons LA, Ortiz M, Calcino G. Persistence with antihypertensive medication: Australia-wide experience, 2004-2006. *Med J Aust* 2008; 188: 224-7.
59. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, et al. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Human Hypertens* 2002; 16: 439-44.
60. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 663-71.
61. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 999-1007. Epub 2008 Feb 13.
62. Aghdassi E, McArthur M, Liu B, McGeer A, Simor A, Allard JP. Dietary intake of elderly living in Toronto long-term care facilities: comparison to the dietary reference intake. *Rejuvenation Res* 2007; 10: 301-9.
63. 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.
64. Società Italiana di Nutrizione Umana (S.I.N.U.). LARN: Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana. Revisione 1996.
65. Kopple JD, Sahib JK, Monteon F. Energy expenditure in chronic renal failure and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1984; 25: 187.
66. 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.
67. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386-91.
68. Cianciaruso B, Capuano A, D'Amaro E, et al. Dietary compliance to a low protein and phosphate diet in patients with chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 1989; 27: S173-6.
69. Chauveau P, Barthe N, Rigalleau V, et al. Outcome of nutritional status and body composition of uremic patients on a very low protein diet. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (3): 500-7.
70. Vendrely B, Chauveau P, Barthe N, et al. Nutrition in hemodialysis patients previously on a supplemented very low protein diet. *Kidney Int* 2003; 63: 1491-8.
71. Aparicio M, Chauveau P, de Prècigout 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.
72. Chauveau P, Vendrely 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.
73. Eyre RD, Attman PO. Protein restriction and body composition in renal disease. *J Renal Nutr* 2008; 18: 167-86.
74. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2776-82.
75. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 871-80.
76. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844-50.
77. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases (2002: Geneva, Switzerland). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical Report Series 916. Geneva, 2003.



78. American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96. Epub 2006 Jun 19.
79. Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 7: 383-92.
80. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365: 331-40.
81. Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med* 2006; 354: 997-9.
82. Agarwal SK. Kidney disease in the developing world and ethnic minorities. *N Engl J Med* 2006, 354: 2628-9.
83. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
84. Go SA, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
85. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 288-96.