

ACUTO E PERSISTENTE EFFETTO ANTIPROTEINURICO DELLA DIETA IPOPROTEICA ARTIFICIALE NELLA MALATTIA RENALE CRONICA

B.R. Di Iorio, E. Cucciniello, R. Martino, A. Frallicciardi, R. Tortoriello, G. Struzziero

Struttura Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, e Struttura Operativa Complessa di Patologia Clinica, P.O. "A. Landolfi" di Solofra, ASL AV/2, Solofra (AV)

Acute and persistent antiproteinuric effect of a low-protein diet in chronic kidney disease

This study aimed to evaluate the anti-proteinuric effect of a very-low-protein diet supplemented with essential amino acids and keto analogs in patients with moderate to advanced chronic kidney disease and proteinuria already treated with both ACE inhibitors and angiotensin-receptor blockers.

The study was a prospective randomized controlled cross-over trial comparing a very-low-protein diet (VLpD) and a low-protein diet (LpD). We enrolled 32 consecutive patients between June 2000 and June 2005. They were randomized to receive a VpLD (group A) or an LpD (group B) for 6 months; thereafter, patients of both groups were switched to the other diet (group A to LpD; group B to VpLD) for a further 6 months. Finally, all patients were randomized again within each group to receive either LpD or VLpD and were followed for another year.

The VLpD group showed a significant reduction of urinary protein excretion during the diet period, with a nadir at the fourth month of treatment; the amount of urinary protein reduction was about 58%. Serum advanced glycation end products (AGE) significantly decreased in 10 patients (5 of group A, 5 of group B; -18% and -19%, respectively) during VLpD. Univariate analysis showed that proteinuria correlated indirectly with VpLD and directly with AGE.

This study demonstrates that in patients with moderate to advanced chronic kidney disease and severe proteinuria, a VLpD reduces both proteinuria and serum AGE, even in the presence of complete inhibition of the renin-angiotensin system. (G Ital Nefrol 2009; 26: 608-15)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Very-low-protein diet, Proteinuria, ACE inhibitors, Angiotensin-receptor blockers

PAROLE CHIAVE:

Dieta ipoproteica artificiale, Insufficienza renale cronica, Proteinuria

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Biagio Di Iorio
Struttura Operativa Complessa di
Nefrologia e Dialisi
P.O. "A. Landolfi"
ASL AV/2 Avellino
Via Melito snc
83029 Solofra (AV)
e-mail: br.diiorio@libero.it

INTRODUZIONE

La proteinuria è non solo un importante segno di malattia renale, ma anche un importante *marker* di progressione dell'Insufficienza Renale Cronica (IRC), una spia di morbilità e mortalità cardiovascolare (1). Invece, la riduzione della proteinuria è stata associata al miglioramento degli *outcomes* renali e cardiovascolari (2-4). I farmaci antipertensivi inibitori dell'Angiotensin-converting enzyme (ACEI) e quelli *angiotensin receptor blockers* (ARB) si sono dimostrati capaci di ridurre la proteinuria e ritardare la progressione della malattia renale cronica negli adulti sia con malattia

diabetica che in quelli senza nefropatia diabetica (5-7). Vi sono sostanziali evidenze sperimentali in studi animali che il blocco dell'angiotensina produce la regressione delle lesioni istologiche compresa la sclerosi glomerulare (8, 9). Perciò, la terapia con ACEI e/o ARB ha potenziali effetti renoprotettori dopo la riduzione della proteinuria (8-10). Pertanto attualmente la terapia con ACE-I e ARB è correntemente lo *standard* della cura della proteinuria per migliorare gli *outcomes* cardiovascolari e renali (11).

D'altra parte, nel passato la sindrome nefrosica era trattata con una dieta iperproteica perché vi erano evidenze che il bilancio azotato positivo poteva mi-

gliorare tale malattia (12). Invece, è stato ampiamente dimostrato che l'aumentato *intake* di proteine è associato ad incremento della proteinuria, e la proteinuria può di per sé causare glomerulosclerosi e alterazioni tubulo interstiziali, entrambi correlati con un'aumentata progressione dell'IRC (12). In questo studio Walser (12) mostra che la dieta fortemente ipoproteica supplementata con aminoacidi essenziali e chetoanaloghi degli aminoacidi non essenziali induce prolungata remissione negli adulti con sindrome nefrosica quando il filtrato glomerulare non è severamente ridotto.

Noi abbiamo dimostrato che la dieta fortemente ipoproteica (0.3 g/kg pc/die) supplementata, oltre a ridurre i livelli ematici di urea, fosforo e altre tossine uremiche, può limitare l'introito di sale e, di conseguenza, il grado di espansione extracellulare (13).

Lo scopo di questo studio è di verificare nei soggetti con proteinuria in *range* nefrosico, nonostante l'uso di ACE-I e ARBS, l'effetto antiproteinurico di una dieta VLpD, supplementata con aminoacidi essenziali e chetoanaloghi, raffrontandola con una dieta *standard* LPD.

MATERIALI E METODI

Pazienti e study design

Questo è uno studio prospettico, randomizzato, *crossover* controllato che compara *Very Ipoproteic Low Diet* (VpLD) e *Low Ipoproteic Diet* (LpD) per la riduzione della proteinuria. Abbiamo studiato 32 consecutivi, eleggibili pazienti che sono stati arruolati nel nostro ambulatorio dal Giugno 2000 al Giugno 2005. I pazienti avevano una proteinuria maggiore di 3000 mg/die in 3 misurazioni mensili consecutive, usavano sia ACEI e ARBS da almeno 6 mesi prima, un'età superiore a 18 anni, ed erano in cura dallo specialista Nefrologo da almeno 6 mesi prima dell'immissione nello studio. Tutti i pazienti mostravano un filtrato glomerulare (GFR) tra 60 e 15 mL/min, erano trattati in accordo con "*Best Clinical Practice*" e usavano farmaci per il controllo, secondo le Linee Guida, dei livelli di emoglobina (>11 g/dL), pressione arteriosa (130/80 mmHg), acidosi (bicarbonatemia 20-24 mEq/L), diabete (emoglobina glicosilata <7%), colesterolo e trigliceridi (chol <200 mg/dL, LDL <100, trigliceridi <180 mg/dL). I criteri di esclusione erano lo stato gravidico, storia di precedente dialisi e/o trapianto, neoplasie, malattie infettive in atto, uso di farmaci immunosoppressori da meno di 12 mesi e modificazione acute della funzione renale.

Precedentemente lo studio, nel periodo di 3 mesi di *run-in* nei pazienti con CKD stadio 4 e 5 che rispettavano i criteri di inclusione, e che accettavano di partecipare allo studio, era prescritta una dieta *standard* ipoproteica (LPD: 0.60 g/kg peso corporeo/die). Ne-

gli stessi pazienti era verificata la stabilità della *clearance* della creatinina misurata in 3 successivi controlli mensili (coefficiente di variazione 0.5%), e lo stato metabolico-nutrizionale. Dopo il completamento del periodo di *run-in*, abbiamo randomizzato 16 pazienti nel gruppo A e 16 pazienti nel gruppo B. I pazienti erano randomizzati per età, sesso, diabete (sì-no).

STEP 1

I pazienti erano randomizzati in VpLD (gruppo A) e LpD (gruppo B), ed erano seguiti per 6 mesi; successivamente al Gruppo A viene assegnata LpD e al Gruppo B è assegnata VLpD per i successivi 6 mesi, così che il Gruppo A era sottoposto per un anno a VVVVVVLLLLLL, e il Gruppo B a LLLLLLVVVVVV (dove L è LpD e V è VpLD). Questo rappresentava lo studio in acuto per valutare gli effetti acuti di VpLD sulla proteinuria.

Sia la dieta VpLD che LpD sono state integrate della quota di proteine perse con le urine.

STEP 2

Alla fine del primo anno, i pazienti continuavano per i successivi 12 mesi il tipo di dieta assegnato nell'ultimo semestre (LpD per il Gruppo A e VLpD per il Gruppo B). Questo studio serviva per valutare gli effetti a lungo termine di VLpD sulla proteinuria.

Le malattie renali, dei pazienti partecipanti allo studio, erano rappresentate in 14 casi da nefropatia diabetica, in 10 casi glomerulopatie croniche, in 8 casi non diagnosticate. La Tabella I mostra le caratteristiche dei pazienti.

FARMACI

Gli investigatori prestavano particolare attenzione a mantenere invariata la dose di tutti i principali farmaci, inclusi gli ACEI e ARB, statine e *fish oil*. Tutti i pazienti usavano da almeno 6 mesi ramipril 10 mg x 2/die) e irbesartan 300 mg/die. La terapia antipertensiva era completata in 6 pazienti (18.75%) con altri 3 farmaci, e in 10 pazienti (31.25) con 2 farmaci, e in 11 pazienti (34.4%) con 1 farmaco. Venticinque/32 pazienti (78.1%) usavano atorvastatina e 14/32 (43.75%) usavano *fish oil*. Tutti i pazienti erano mantenuti nel *range* K-DOQI per quanto riguarda il fosforo, il calcio e il PTH.

A tutti i pazienti era prescritta una dieta con almeno 30 Kcal/kg/die; in VpLD la dieta era supplementata con chetoanaloghi e aminoacidi essenziali somministrati alla dose di 1 pillola ogni 5 kilogrammi di peso allo scopo

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

		Gruppo A	Gruppo B	p
Numero	32	16	16	
Maschi/femmine	18/14	9/7	9/7	
Età, anni	62.0±9.4	60.0±12.4	64.6±11.9	NS
Peso, kg	66.4±7.1	72.5±8.7	60.1±9.1	NS
Altezza, m	1.68±3.2	1.71±4.0	1.65±2.2	NS
BMI, kg/m ²	23.5±1.4	24.7±1.3	22.1±1.5	NS
Diabete	20	10	10	
Creatininemia, mg/100 mL	6.9±2.9	7.0±3.0	6.6±2.5	NS
Clearance della Creatinina, mL/min	17.8±5.2	16.8±4.2	18.9±6.0	NS
Albuminemia, g/100 mL	3.87±0.48	3.9±0.61	3.85±0.58	NS
Emoglobinememia, g/100 mL	11.5±0.8	11.4±0.9	11.4±0.7	NS
Trattamento con EPO, %	46.8	62.6	31.2	0.01
Sodiemia, mmol/L	142±2	144±2	139±2	NS
Potassiemia, mmol/L	4.6±0.3	5.1±0.9	4.1±0.7	NS
Calcemia, mg/100 mL	9.43±0.82	8.9±0.92	9.68±0.66	0.05
Fosforemia, mg/100 mL	3.75±0.46	3.25±0.44	5.12±0.66	0.05
PA sistolica, mmHg	133±24	135±20	132±26	NS
PA diastolica, mmHg	86±10	88±11	85±9	NS
Farmaci antipertensivi, media	3.5±1.3	3.8±1.4	3.2±1.2	0.05

di evitare un bilancio azotato negativo con un introito di azoto molto basso, per aumentare l'efficienza dell'utilizzazione dell'azoto e, in definitiva, un buon stato nutrizionale come già descritto precedentemente (14).

LABORATORIO

Tutti gli esami sul sangue e sulle urine erano effettuati in un laboratorio centralizzato. L'albuminemia, la creatinina sierica ed urinaria, l'urea, il sodio, il fosforo il potassio erano misurati con un autoanalizzatore (Olympus AU 400; Olympus Italia, Segrate (MI), Italia). Il dosaggio della proteinuria era effettuato con il metodo del pirogallolo-molibdato. La creatinina plasmatica ed urinaria è stata misurata con la reazione di Jaffe. L'emoglobinememia era misurata mediante *Coulter counter* (Coulter Electric, Hialeah, FL, USA).

Negli ultimi 10 pazienti arruolati, di cui 70% con nefropatia diabetica, sono stati determinati gli *Advanced Glycation End-Product* (AGE). Gli AGEs sierici erano misurati con metodo (ELISA) (15).

Tutti i pazienti ricevevano le informazioni per un corretto consenso informato prima dell'arruolamento. Lo studio era approvato dal Comitato Etico dell'ASL AV/2, Avellino, Italia.

ANALISI STATISTICA

La comparazione tra i due gruppi era effettuata usando l'analisi della varianza e il test di Fisher. Il $p < 0.05$ era il livello di significatività.

La fine dello studio era considerato: o la morte del paziente o l'inizio della dialisi. I dati con potenziale influenza erano analizzati con l'analisi univariata di Cox. La comparazione tra i due gruppi per dati continui era effettuata usando il *Wilcoxon test* o *logrank test* quando appropriato.

RISULTATI

I dati basali (Tab. I) non mostravano differenze statistiche tra i due gruppi in termini di età, peso, BMI, o altri routinari parametri biochimici, né vi erano differenze nella *compliance* dietetica (valutata come introito proteico assegnato) tra il gruppo VLpD e quello LPD. Alla fine dello studio 2 pazienti erano deceduti e 2 avevano iniziato la dialisi.

I dati basali di Pressione Arteriosa Sistolica (SAP) e Diastolica (DAP) erano simili nei due gruppi (SAP 135±20 e 132±26 mmHg; DAP 88±11 e 85±9 mmHg, rispettivamente nel gruppo A e nel gruppo B). I pazienti usavano mediamente un numero di farmaci antiper-

tensivi maggiore di 3; tutti usavano ACE-I e sartanico (ARB). Nonostante l'uso associato di ACE-I e ARB, i pazienti mostravano un'escrezione urinaria di proteine di 4.34 ± 1.70 g/die e 5.49 ± 2.14 g/die, rispettivamente nel gruppo A e nel gruppo B.

Durante la dieta VLpD, i pazienti mostravano una significativa riduzione della proteinuria rispetto al periodo di dieta LpD (Fig. 1) con un *nadir* al quarto mese. Contemporaneamente, durante VLpD sia SAP che DAP diminuivano dopo 3 e 6 mesi, come del resto già descritto in altro nostro precedente esperimento (13).

La riduzione di urea urinaria era simile nei due gruppi durante VpLD: Gruppo A (3223 ± 654 mg/die) e Gruppo B (3106 ± 633 mg/die) ($p=NS$), accompagnata dalla riduzione di introito alimentare di sodio e conseguentemente FENa (13). Viceversa, non modificazioni significative di questi parametri erano registrate nel periodo LpD dei 2 gruppi rispetto ai dati basali (gruppo A: 5154 ± 989 ; Gruppo B: 5345 ± 1090 mg/die, $p=NS$; VLpD vs LpD $p<0.01$). In definitiva la dieta VLpD permetteva una riduzione dell'escrezione urinaria di proteine di circa il 58% (Fig. 2).

Nei 10 pazienti in cui è stato effettuato il dosaggio degli AGE, il periodo VLpD consentiva una significativa riduzione degli AGE, sia che i pazienti appartenessero al gruppo A ($n=5$) che al gruppo B ($n=5$), del 18 e 19% rispettivamente (Fig. 3). Infatti il valore sierico di AGE si riduceva da 4.45 ± 0.9 a 3.78 ± 0.8 (nel periodo VLpD) per riportarsi a 4.49 ± 0.8 U/mL quando si ripassava a LpD ($p<0.05$) (Fig. 3).

L'analisi univariata (Tab. II) mostrava che la proteinuria era indirettamente correlata con l'uso di VpLD e direttamente correlata ai livelli di AGE.

Nei pazienti che continuavano per i successivi 12 mesi la dieta VpLD si evidenziava, sia a 18 che 24 mesi, che era conservata la ridotta escrezione urinaria di proteine rispetto al gruppo LpD (Fig. 1).

CONCLUSIONI

Oltre che un semplice *marker* di danno renale (16), la proteinuria rappresenta un fattore di tossicità per i reni stessi (17). Nell'uomo, la proteinuria predice la progressione della malattia renale e il peggioramento degli *outcomes* (18, 19) sia in diabetici che in non diabetici con malattia renale cronica (20). Lo stesso citato studio, effettuato in una grossa popolazione, mostra che la proteinuria è un fattore indipendente di rischio di malattia renale cronica e di mortalità (20). Gli stessi risultati sono evidenziati in una comunità di aborigeni Australiani (21). In oltre 100 mila individui sani, studiati per oltre 17 anni, è stata individuata una correlazione positiva tra proteinuria ed ESRD (22).

Ridurre la proteinuria è efficace nel ritardare la pro-

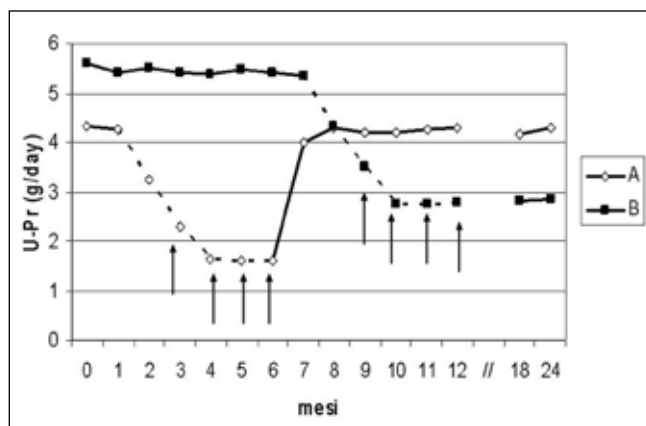


Fig. 1 - Variazioni della proteinuria in 32 pazienti uremici trattati con VLpD (cross-over) e valutazione a distanza. I dati sono mostrati come media \pm DS.

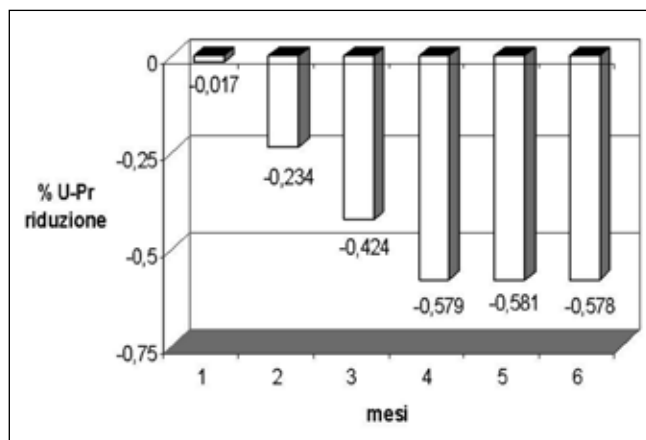


Fig. 2 - Riduzione della proteinuria durante sei mesi di VLpD (i dati rappresentano tutti i 32 pazienti nel periodo VLpD). I dati sono mostrati come media \pm DS.

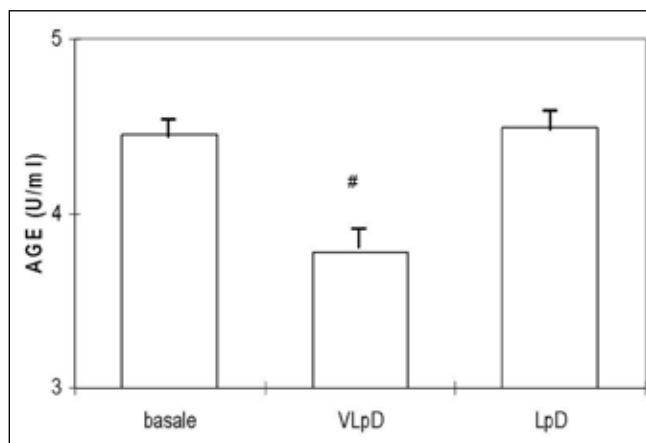


Fig. 3 - Advanced glycation endproduct (AGE) sierici in 10 pazienti durante lo studio dati basali e dopo 24 settimane di dieta LpD e VLpD. I dati sono mostrati come media \pm DS. # Statisticamente significative le differenze tra basale e LpD versus VLpD ($p<0.05$).

TABELLA II - ANALISI UNIVARIATA DELLA RIDUZIONE DELLA PROTEINURIA NEI PAZIENTI TRATTATI CON DIETA IPOPROTEICA

	Coefficiente di regressione	Errore standard del coefficiente di regressione	p
Intercetta	797.3	28.4	<0.001
Età	0.067	5.22	0.975
Sesso	99.78	77.88	0.222
BMI	4.451	8.78	0.654
Fumo, sì/no	35.69	63.53	0.742
VpLD, sì/no	103.87	25.78	0.005
Pressione arteriosa	5.78	8.98	0.531
AGE	83.28	28.57	0.05

gressione della malattia renale (20, 23, 24). Lo studio REIN (24) mostra una velocità aumentata da 2 a 3 volte nel declino del GFR in pazienti con sindrome nefrosica rispetto a pazienti con proteinuria ridotta (25, 26). Inoltre, un attivo trattamento, che tenda a ridurre la proteinuria, riduce il declino della funzione renale (rate di declino del GFR con ramipril era 0.39 mL/min/mese; con placebo 0.89 mL/min/mese). Infine, il rischio di dialisi era ridotto del 50% dal ramipril rispetto al placebo (24). La renoprotezione dell'ACE-inibizione era mediata dagli effetti sulla proteinuria (26, 27), senza variazioni della pressione arteriosa (23).

La metanalisi *ACE Inhibition in Progressive Renal Disease* (AIPRD) (28, 29) conferma che la proteinuria è un forte fattore di rischio per la progressione della malattia renale cronica, e i pazienti con malattia più grave ricevono un beneficio molto importante con l'uso di ACE-I (30, 31).

L'associazione ACE-I con ARB produce effetti aggiunti rispetto all'uso di un solo farmaco soprattutto in quei pazienti nei quali un solo farmaco non è capace di ridurre la proteinuria a valori inferiori a 1 g/die (32). Sono tali e tante le evidenze che l'ACE-inibizione e/o l'associazione ACE-I e ARB siano utili nel ridurre il rischio di progressione delle nefropatie proteinuriche, che ormai l'associazione dei due farmaci è consuetudine nella terapia nefrologica corrente, soprattutto in quei pazienti nei quali l'immunodepressione farmacologica o è inutile o inopportuna.

Ma non sempre l'uso anche combinato dei due farmaci consente di ridurre la proteinuria a livelli inferiori a 1 g/die. Altre terapie sono state ricercate dopo l'evidenza mostrata per primo da Walser (33) che riuscì, con una severa restrizione dell'introito alimentare di proteine, a determinare una prolungata remissione della sindrome nefrosica in adulti con GFR non severamente compromesso.

Successivamente, Aparicio (34) in 41 pazienti con pro-

teinuria giornaliera >3.5 g/die riusciva ad ottenere una riduzione da 5.7 ± 2.8 a 3.0 ± 2.1 g/die ($p < 0.001$) con dieta VpLD, senza riduzione dei livelli serici di albumina.

Il nostro studio è il primo che affronta il problema della riduzione della proteinuria con VpLD in soggetti con GFR severamente ridotto e già in trattamento combinato con ACE-I e sartanici; esso, inoltre investiga soggetti trattati in accordo con "Best Clinical Practice" e seguendo le Linee Guida per il *management* dell'anemia, ipertensione, acidosi, diabete, iperlipidemia. Lo studio, condotto con metodo *crossover* dopo randomizzazione, dimostra che dopo dieta VpLD la proteinuria diminuisce significativamente già dopo il primo mese di dieta e raggiunge l'effetto massimo al 3°-4° mese; la capacità antiproteinurica di tale dieta, rimanendo inalterata nel tempo, non dipende dal livello di proteinuria iniziale e presenta differenti risposte intra-individuali. La riduzione della proteinuria è associata con benefici effetti circa i livelli sierici di albumina e livelli del colesterolo e dei trigliceridi. L'aumento dei livelli di albumina è determinato dalla riduzione delle perdite urinarie, ma anche da un adattamento del metabolismo proteico endogeno determinato da una stimolazione post-prandiale della sintesi proteica, riduzione della proteolisi e una riduzione dell'ossidazione degli aminoacidi come già dimostrato (35, 36).

Recentemente, durante lo svolgimento del nostro studio, anche Chauveau (37) ha dimostrato in 220 consecutivi pazienti che la proteinuria diminuisce significativamente dopo trattamento con VpLD; anche questo Autore ottiene un effetto massimo a 3 mesi (-47%), e la riduzione della proteinuria non è influenzata dai livelli basali di proteinuria ed era simile sia nei pazienti che ricevevano o meno ACE-I. Infine il declino del GFR era significativamente più basso nei soggetti che mostravano una riduzione della proteinuria superiore al 50%.

Diversi Autori indicano che gli effetti benefici di VpLD sulla proteinuria dipendono da vari effetti della dieta artificiale come la riduzione dell'introito alimentare di

sale (13), effetti anti-anemici e positivi sulla riduzione dei livelli di PTH (14), effetti sul sistema renina-angiotensina (28, 38). Uribarri e Tuttle (39) recentemente hanno elaborato un'ipotesi alternativa dell'iperfiltrazione glomerulare secondaria ad un'aumentata attività tubulare e presentano una suggestiva ipotesi per spiegare i disturbi emodinamici intrarenali caratteristici dei pazienti con diabete mellito. Questa ipotesi suggerisce che l'iperfiltrazione glomerulare sia conseguenza di un primitivo incremento del riassorbimento prossimale di sodio e/o cloro che influenza la filtrazione glomerulare, non attraverso l'espansione extracellulare di volume ma attraverso un *feedback* tubulo-glomerulare mediato dal diminuito *delivery* distale di soluti attraverso la macula densa (40). Sulla base di questa "*tubular hypothesis*," l'aumento alimentare di proteine plausibilmente può predisporre all'iperfiltrazione glomerulare, e l'incremento alimentare di AGE può essere causa di molti di questi processi sia emodinamici che non (41).

Il nostro studio conferma l'ipotesi di Uribarri sugli effetti clinici degli alterati livelli di AGE, avendo dimostrato che gli effetti benefici della dieta VLpD sono associati (o dipendono) dalla riduzione dei livelli serici degli AGE, ed infatti la riduzione degli AGE accompagna la concomitante riduzione della proteinuria.

Fouque e Aparicio (42) attraverso una meta-analisi del *The Cochrane Renal Group* indicano 11 motivi che spingono per l'adozione della dieta VLpD nell'IRC. Queste ragioni sono secondo gli Autori: 1) adeguato adattamento alla riduzione dell'introito proteico; 2) ridotto carico nei nefroni restanti; 3) miglioramento della resistenza insulinica; 4) riduzione dello stress ossidativo; 5) riduzione della proteinuria; 6) riduzione dei livelli di PTH; 7) miglioramento del profilo lipidico; 8) additivo effetto dell'inibizione del sistema ACE; 9) ritardo dell'ingresso in dialisi e riduzione della mortalità; 10) favorevole NNT (*number needed to treat*); 11) mancanza di serie ragioni per non raccomandare una dieta ipoproteica. Noi abbiamo dimostrato che l'uso di VLpD produce un persistente ed efficace effetto antiproteinurico attraverso una riduzione degli AGE (effetto antiossidante), confermando il punto 4 e il punto 5 delle undici ragioni di Fouque e Aparicio (42). Ma recentissimamente è apparso in letteratura un *post-trial analysis* di Menon (43) che ha valutato gli effetti a lungo termine di VLpD. Gli Autori concludono che VLpD non riduce la possibilità di ingresso in dialisi e aumenta il rischio di morte. Menon effettua una *post-analysis* del famoso *MDRD study* commettendo, secondo noi, alcuni importanti errori che inficiano le conclusioni. Infatti Menon mostra che VLpD ha effetti negativi dopo l'inizio della dialisi, ma VLpD era stoppata alla fine del trial originario e appena dopo pochi mesi nessuna differenza era dimostrata tra i pazienti LpD e VLpD per quanto riguarda l'introito proteico. Pertanto l'ipotesi che la malnutrizione della

VLpD possa essere una causa dell'aumentata morte in questi pazienti non trova alcuna evidenza né supporto nei dati. Per un lungo periodo non vi sono dati del *follow-up* e non sono menzionati potenziali fattori interferenti. Infine Menon et al. (43) suggeriscono un ipotetico ruolo di tossine quali l'indoxil-solfato nonostante evidenze che mostrano che la dieta ipoproteica, a maggior ragione quella VLpD, riduce tale tossina.

In conclusioni i dati del nostro lavoro confermano l'efficacia della dieta artificiale fortemente ipoproteica nel ridurre la proteinuria, e il suo effetto additivo nei pazienti già sottoposti a doppio blocco del SRA. Inoltre l'effetto di VLpD è duraturo nel tempo anche come conseguenza delle modificazioni qualitative (vegetali) delle proteine usate (33, 34).

RIASSUNTO

L'obiettivo di questo studio è di valutare l'effetto antiproteinurico della dieta ipoproteica artificiale supplementata con Aminoacidi essenziali e Chetoanalaghi nei soggetti con sindrome nefrosica e IRC già in trattamento con ACE-inibitori e sartanici. Questo è uno studio prospettico, randomizzato, crossover, controllato che mette a confronto una Very Ipoproteic Low Diet (VpLD: 0.3 g/kg/die) and Usual Low Ipoproteic Diet (LpD: 0.6 g/kg/die) per la valutazione della proteinuria. Abbiamo studiato 32 consecutivi eleggibili pazienti che sono stati arruolati nel nostro ambulatorio tra il Giugno del 2000 e il Giugno del 2005. I pazienti erano randomizzati in VpLD (gruppo A) o LpD (gruppo B), ed erano seguiti per 6 mesi; successivamente al gruppo A era attribuita la dieta LpD e al gruppo B quella VpLD per i successivi 6 mesi (studio in acuto crossover). Infine dopo i primi 12 mesi il gruppo A continuava con la dieta LpD e il Gruppo B con quella VLpD (studio in cronico). Durante la VLpD, i pazienti mostrano una significativa riduzione della proteinuria rispetto al periodo LpD con un nadir al quarto mese con una riduzione del 58% dei valori iniziali di proteinuria. Il gruppo che dopo il primo anno continuava nella dieta VLpD manteneva tale ridotta escrezione urinaria di proteine, mentre quello assegnato alla dieta LpD riprendeva una escrezione urinaria di proteine come prima dello studio. Durante VLpD, gli Advanced Glycation End Products (AGE) diminuivano significativamente (circa il 18 e 19%, rispettivamente) rispetto al periodo della dieta LpD. L'analisi univariata mostra che la riduzione della proteinuria e indirettamente correlate con VpLD e direttamente con i livelli AGE. In conclusione questo studio dimostra che in pazienti con IRC, e già in trattamento farmacologico antiproteinurico con doppio blocco ARB, VLpD è capace di ridurre i livelli di AGE e la proteinuria.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1004-10.
2. 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.
3. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M.; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006; 332: 1426. Epub 2006 May 19.
4. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2100-5. Epub 2006 Jul 6.
5. Ruggenti P, Pagano E, Tammuzo L, Benini R, Garattini L, Remuzzi G. Ramipril prolongs life and is cost effective in chronic proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2001; 59: 286-94.
6. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Rutkowski B. Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. Short-term observation. *Am J Nephrol* 2002; 22: 356-62.
7. Noda M, Matsuo T, Fukuda R, et al. Effect of candesartan cilexetil (TCV-116) in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 898-909.
8. Fogo A. Progression versus regression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 281-4. Epub 2005 Nov 25.
9. Remuzzi A, Gagliardini E, Sangalli F, et al. ACE inhibition reduces glomerulosclerosis and regenerates glomerular tissue in a model of progressive renal disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1124-30.
10. Nakao N, Sakai M, Fujimori A, Fukagawa M. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in chronic renal disease: new therapeutic world beyond blood pressure reduction. *Kidney Int* 2005; 68: 1375-6.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72. Epub 2003 May 14.
12. Walser M, Hill S, Tomalis EA. Treatment of nephritic adults with a supplemented very low-protein diet. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 354-64.
13. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, et al.; 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.
14. 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.
15. Zhou H, Tan KCB, Shiu SW, Wong Y. Increased serum advanced glycation end products are associated with impairment in HDL antioxidative capacity in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 927-33. Epub 2007 Dec 8.
16. Mallick NP, Short CD, Hunt LP. How far since Ellis? The Manchester Study of glomerular disease. *Nephron* 1987; 46: 113-24.
17. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-94.
18. Risdon RA, Sloper JC, De Wardener HE. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* 1968; 2: 363-6.
19. Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 2003; 136: 604-15.
20. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
21. Hoy WE, Wang Z, VanBuynder P, Baker PR, Mathews JD. The natural history of renal disease in Australian Aborigines. Part 1. Changes in albuminuria and glomerular filtration rate over time. *Kidney Int* 2001; 60: 243-8.
22. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 806-14.
23. 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.
24. 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.
25. Gaspari F, Perico N, Ruggenti P, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 257-63.
26. 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.
27. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G.; GISEN Group Investigators. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63: 2254-61.
28. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al.; AIPRD Study Group. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Progression of Renal Disease. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1131-40.
29. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
30. Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357: 1601-8.
31. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int Suppl* 1997; 63: S54-7.
32. Tonelli M, Jose P, Curhan G, et al. Proteinuria, impaired function and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006; 332: 1426. Epub 2006 May 19.
33. Walser M, Hill S, Tomalis EA. Treatment of nephritic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 354-64.
34. Aparicio M, Chauveau P, De Précigout 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.

35. Maroni BJ, Staffeld C, Young VR, Manatunga A, Tom K. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. *J Clin Invest* 1997; 99: 2479-87.
36. Giordano M, De Feo P, Lucidi P, et al. Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney Int* 2001; 60: 235-42.
37. 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.
38. Weir MR. Is it the low-protein diet or simply the salt restriction? *Kidney Int* 2007; 71: 188-90.
39. Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1293-9. Epub 2006 Sep 27.
40. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F8-15.
41. Uribarri J, Peppas M, Cai W, et al. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 728-31.
42. Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 383-92.
43. Menon V, Kopple JD, Wang X, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 208-17. Epub 2008 Oct 31.