

EDITORIALI

# Controllo della fosforemia nella Malattia Renale Cronica. Rischio Malnutrizione: si o no?



**Biagio Di Iorio**, Lucia Di Micco

*Nefrologia, Ospedale "A. Landolfi", Solofra (AV)*

Corrispondenza a: Biagio Di Iorio; Nephrology, Ospedale "A. Landolfi", via Melito, I-83029 Solofra (AV), Italy; mail: [br.diorio@gmail.com](mailto:br.diorio@gmail.com)

Mail autore corrispondente: [Biagio Raffaele Di Iorio](mailto:Biagio.Raffaele.Di.Iorio)

Siamo arrivati al sesto ed ultimo numero del GIN per l'anno 2013. Anno primo dell'era WEB per il Giornale Italiano di Nefrologia.

Gli articoli pubblicati nei 6 numeri canonici (quindi compreso il numero 6) hanno visto la partecipazione del Piemonte (per 9 volte), della Lombardia (per 23 volte), Emilia Romagna (per 8 volte), Veneto (per 11 volte), Liguria (per 2 volte), Toscana (per 1 volta), Lazio (per 7 volte), Umbria (per 3 volte), Abruzzo (per 1 volta), Molise (per 2 volte), Campania (per 13 volte), Puglia (per 9 volte), Calabria (per 2 volte), Sicilia (per 6 volte).

Per un totale di 14 regioni. Mancano articoli dalla Valle d'Aosta, dal Friuli Venezia Giulia, Trentino Alto Adige, Marche, Basilicata, Sardegna. Spero che nel 2014 completeremo la mappa italiana.

È confermata la vivacità scientifica della Nefrologia italiana, ma nessuno di noi aveva dubbi. Dubbi ci possono essere su cosa possiamo fare "in più".

Nel 2014 dovremo spingere maggiormente (se è possibile) sull'acceleratore per la diffusione del GIN oltre i soliti lettori. Occorre maggiore visibilità. Tremila cinquecento visitatori unici sono un buon risultato dopo un anno di attività della forma on-line. Ma attenzione a cullarsi sugli allori, se questi sono allori! Rischio di essere ripetitivo, ma la Nefrologia merita una visibilità e un rispetto maggiore nella considerazione "politica" della sanità italiana. È vero che si sono ottenuti successi come l'inserimento nei LEA della MRC e del Rene policistico. Ma non basta. Un ospedale con il nefrologo e un ospedale senza nefrologo sono la stessa cosa? Hanno la stessa offerta sanitaria? La stessa qualità?

Se questo è il nostro obiettivo, quali possono essere le modalità per ottenere i risultati sperati. Bisogna continuare a spingere per una maggiore diffusione del GIN tra i MMG, e gli altri specialisti che collaborano con noi al letto del malato come i diabetologi, i cardiologi, gli intensivisti, i radiologi. Se lavoriamo gomito a gomito possiamo leggere insieme. Ma non solo. Perché gli specializzandi in Nefrologia dovrebbero essere fuori? Sono il futuro prossimo della nefrologia.

Ma forse anche una maggiore diffusione del concetto “Nefrologia” nel sentire della gente comune dovrà essere un tentativo da fare. Con [Twitter](#) o Facebook, con l’App sarà più facile? Nel 2014 ci proveremo. Ci sono altri suggerimenti?

Credo che un tentativo da mettere in campo è quello di promuovere un *team work* europeo degli Editor in Chief dei vari Giornali nazionali di Nefrologia per affrontare aspetti comuni. Abbiamo appena contattato i colleghi di Francia, Regno Unito, Germania, Irlanda, Ungheria, Austria, Finlandia, Croazia, Repubblica Ceca, Bulgaria, Danimarca, Norvegia, Olanda, Polonia, Portogallo, Serbia, Slovenia, Spagna, Svezia e Svizzera. Il tentativo è di mettere in campo una serie di articoli che affrontino dai vari punti di vista nazionali le problematiche comune delle varie Nefrologie Europee.

Per esempio:

1. come dare risposta in termine organizzativi alle malattie renali emergenti dei migranti;
2. quali sono le risposte organizzative dei vari paesi ai costi incrementali del trattamento dialitico;
3. come vengono affrontati nei vari paesi europei il problema del rifiuto della dialisi e del fine vita nei dializzati con elevatissime comorbidità. Altri possono essere gli argomenti.

Noi intanto proviamo ad avviare il processo di costruzione del team work con discrezione e senza invasione di campo.

Un altro aspetto che ci vede impegnati è il tentativo di far assegnare un Fattore d’Impatto al GIN. Siamo pronti per fare la richiesta a [THOMSON REUTERS](#). Il resto dipende dalla qualità del nostro lavoro.

Nel precedente numero del GIN il dr. Battista Catania poneva alla dr.ssa Rollino un commento interessante. Questo commento di un nefrologo di periferia (come lui si definisce) chiedeva una rubrica "ti segnalo le ultime novità in nefrologia..." Non ho pienamente chiaro come lui si immagina questo tipo di rubrica, ma in modo provocatorio io l'ho inteso così come segue: affronto un problema antico che è ancora molto attuale. Non so se è il modo che intendeva l’attento nefrologo di periferia Battista. Ma lui che è attento mi potrà correggere.

Un’analisi puntuale del dr. Vincenzo Bellizzi ha mostrato una survey basata su un questionario per valutare lo stato nutrizionale nei pazienti con Malattia Renale Cronica di 230 Nefrologie Ospedaliere. Egli mostra che “nutritional assessment for CKD patients are poorly translated into practice patterns, especially with respect to the evaluation of nutrient intakes and additional but simple variables“ ([Bellizzi V, et al. Assessment of nutritional practice in Italian chronic kidney disease clinics: a questionnaire-based survey. \*J Ren Nutr.\* 2010;20:82-90](#)) (figura 1). Solo un dato: la presenza di dietiste nei centri Nefrologici ospedalieri è solo del 19 %, e di questo 19 % meno del 20 % è dedicato esclusivamente alla Nefrologia di riferimento. La terapia nutrizionale nella cura della MRC è sicuramente una “Cenerentola” nella nefrologia italiana. Eppure la Nefrologia Italiana è nata con le intuizioni del trattamento dietetico-nutrizionale di Giordano e Giovannetti nel 1961-63 per i pazienti con iperazotemia (Di Iorio et al., *J Nephrol* 2013 in press) ma è diventata qualcosa d’altro dimenticandosi del passato. Non si è nessuno se si dimenticano le proprie origini, da dove siamo venuti. Questo è verissimo in “filosofia”, forse un po’ di verità ci deve essere anche in “nefrologia”.

Del resto è presente nella consapevolezza comune che la “dieta ipoproteica” o è inutile o addirittura dannosa per il paziente (figura 2, figura 3, figura 4, figura 5 e figura 6) o è assolutamente inutile (Menon V, 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 Feb;53(2):208-17).

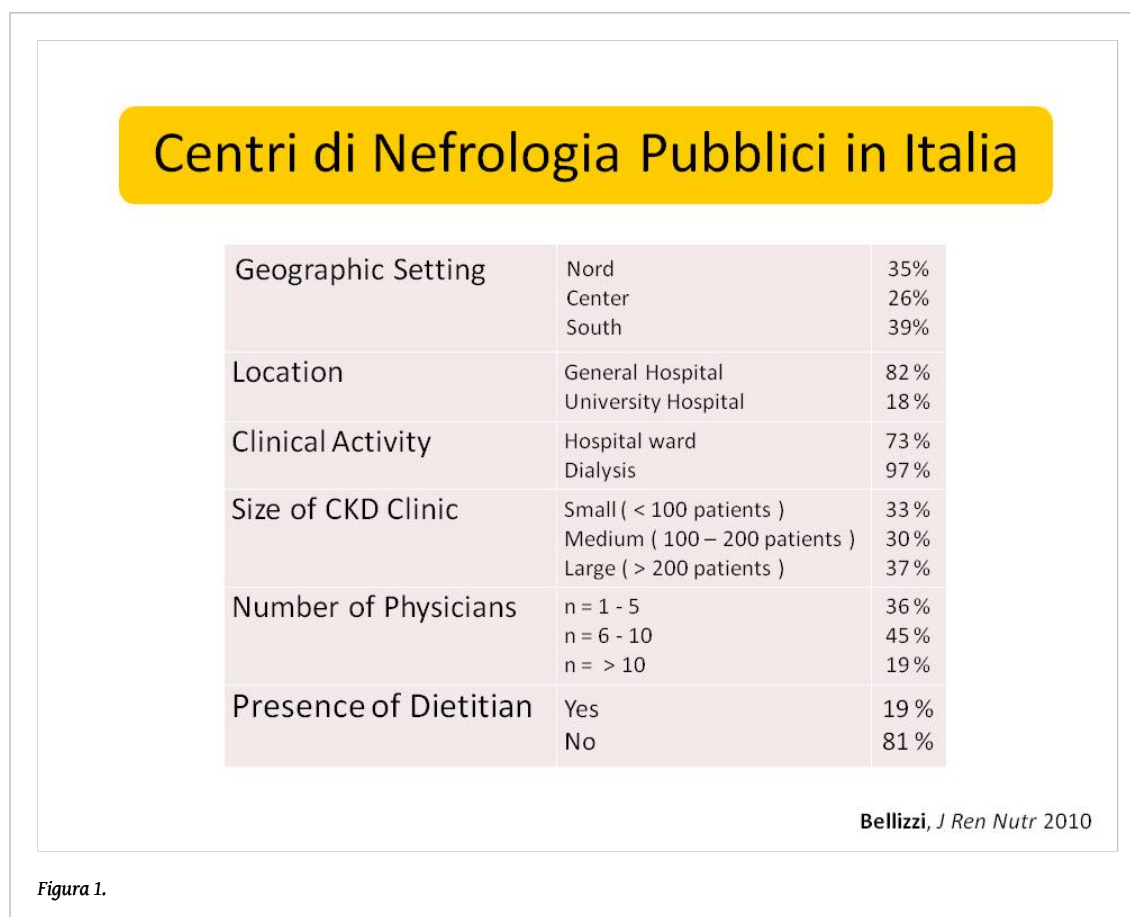
Non è il luogo per mettere in campo tutte le obiezioni che già sono state fatte al lavoro di Menon, ed ometto le mie considerazioni che trovate tutte nei lavori di Bellizzi ([Restriction of dietary protein and long-term outcomes in patients with CKD](#). Am J Kidney Dis. 2009;54:183-4) e di Aparicio ([Effect of a very low-protein diet on long-term outcomes](#). Am J Kidney Dis. 2009;54:183)

Allora la domanda è legittima: Se il controllo della fosforemia nella Malattia Renale Cronica è importante, la riduzione dell'intake proteico può provocare “Malnutrizione”?

Aspetto, perciò, commenti e critiche (le seconde più che i primi) ...dopo la lettura.

La dr.ssa Di Micco ed io abbiamo letto con viva attenzione il *paper* di Isakova et coll in press su NDT [1] che analizza con accuratezza le difficoltà a perseguire un attento controllo della fosforemia nei pazienti con end stage renal disease (ESRD) e in dialisi (HD).

Una perplessità ci imbarazza quando gli autori mettono in luce il rischio di malnutrizione nei soggetti sottoposti a restrizione dell'intake di fosforo che è, come sappiamo, intimamente legato all'intake di proteine. Gli autori citano giustamente il paper di Shinaberger et al [2] ([full text](#)) condotto su oltre 30 mila soggetti in dialisi con un follow-up di 36 mesi e dichiarano testualmente “*low predialysis serum phosphorus level in conjunction with a reduced estimated protein intake was associated with an increased risk of death*” [2]. Ancora gli autori ri-



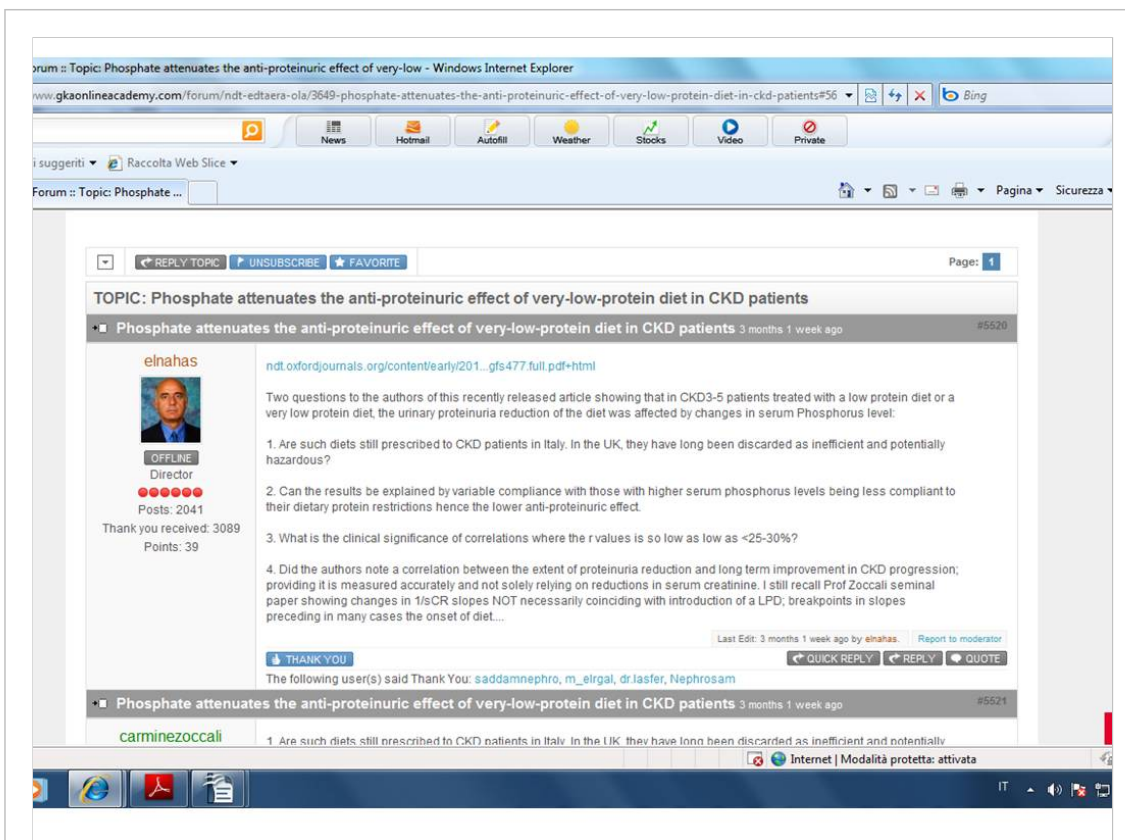


Figura 2.

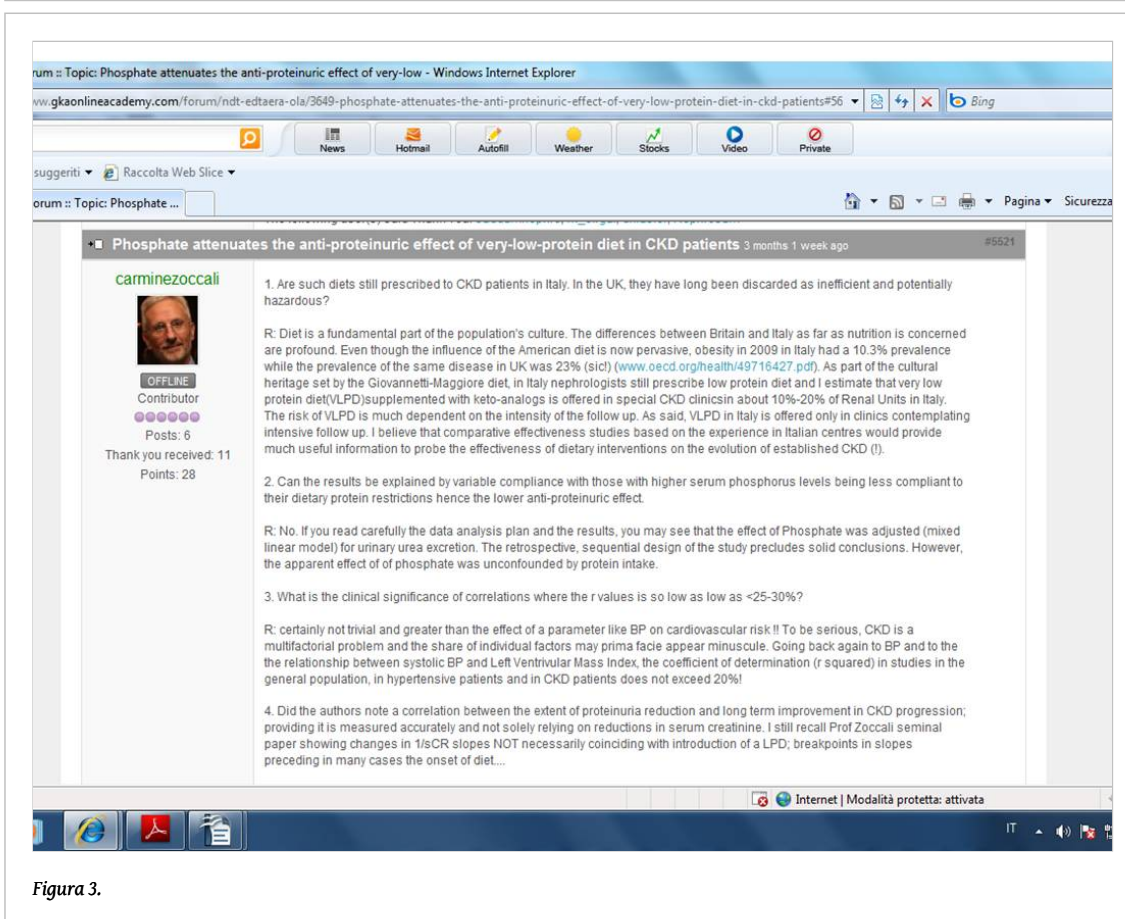


Figura 3.

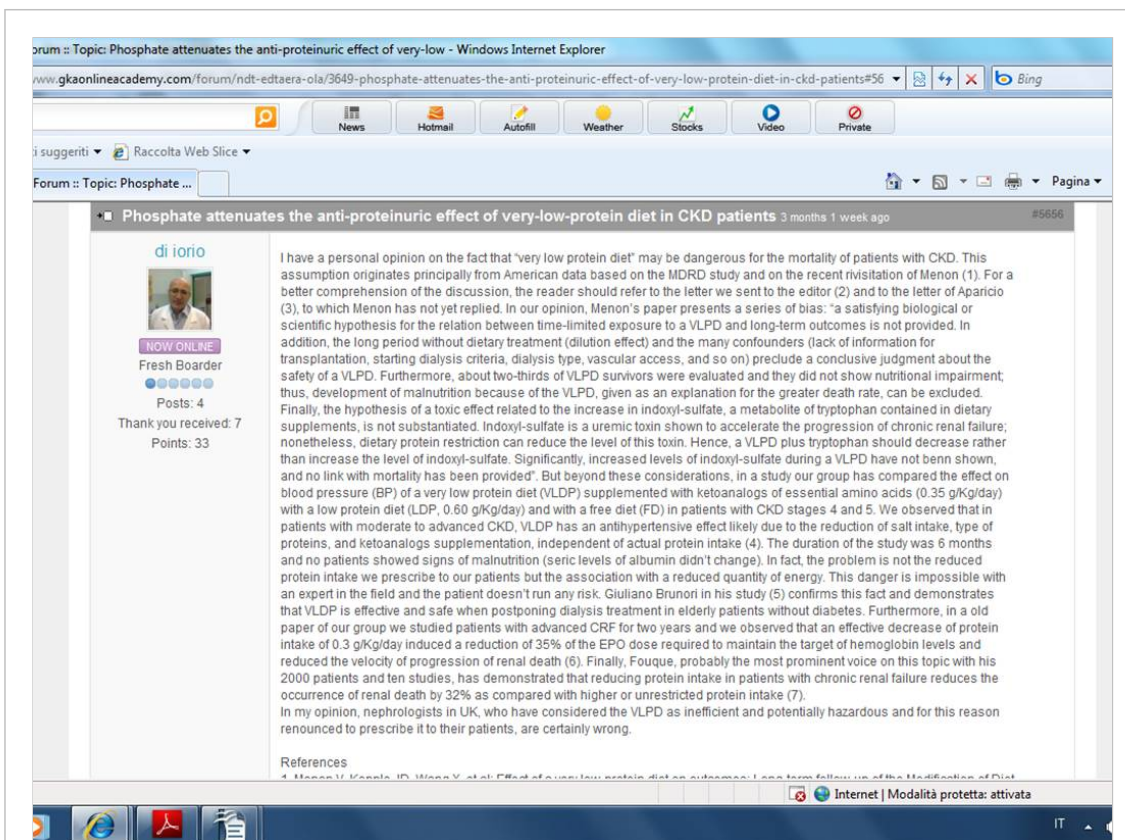


Figura 4.

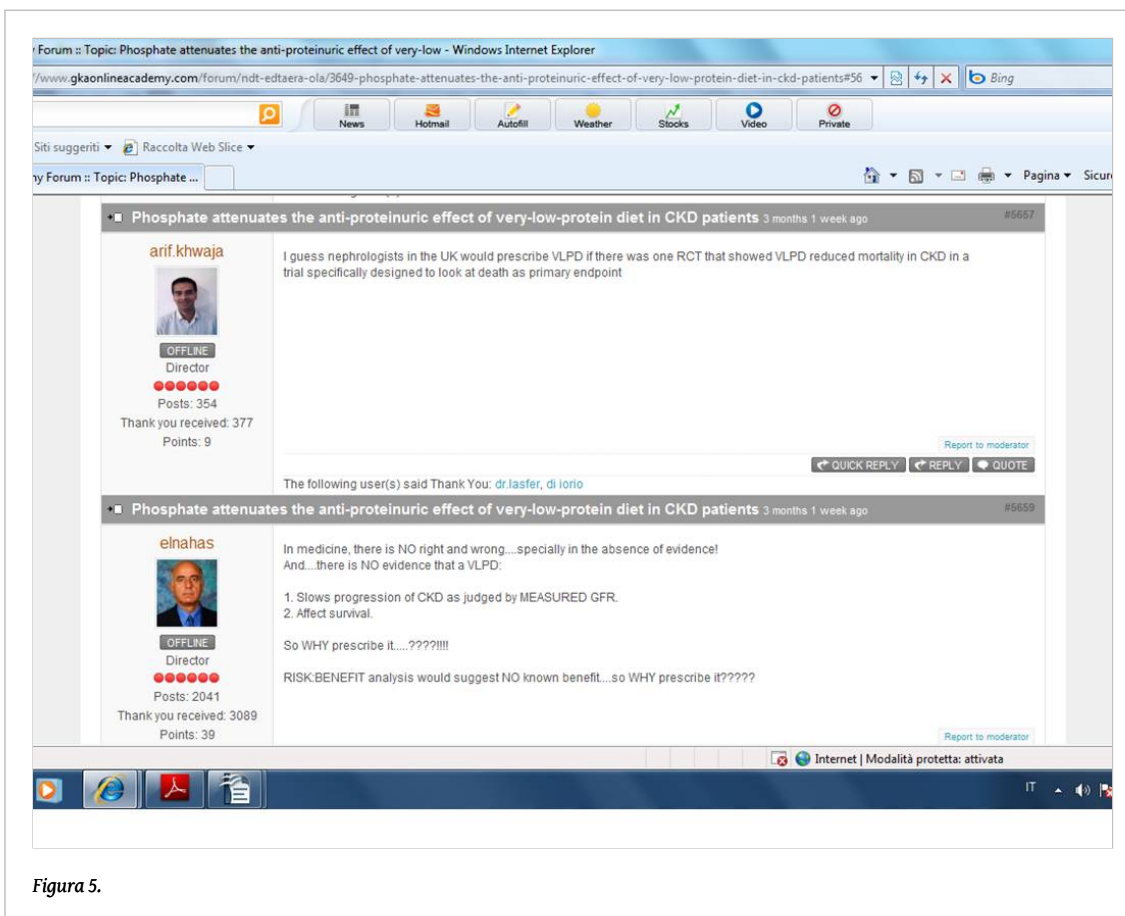


Figura 5.

marcano il concetto *"In this same study, patients whose estimated protein intake increased over time showed the greatest survival, especially when this was associated with a decline in serum phosphorus levels, probably achieved by means of phosphate binders and not dietary restriction"*. Infine lanciano l'allarme: *"The authors concluded that controlling serum phosphorus levels by restricting dietary protein intake might put patients at risk of protein malnutrition and increased risk of mortality. Given these and similar findings, renal professionals should be mindful of the potential risks of protein over-restriction and could consider tailoring dietary recommendations to leverage the existence of foods with naturally high protein but low in phosphorus, such as egg whites"* [3].

La nostra perplessità nasce da una serie di considerazioni che di seguito descriviamo.

Shinaberger ha esaminato in pazienti in emodialisi i cambiamenti della fosforemia e l'intake proteico durante i primi 6 mesi di osservazione e poi la successiva mortalità nei 30 mesi successivi ed ha osservato che la fosforemia basale correla con la mortalità disegnando un curva a J, mentre l'assunzione di proteine con la dieta correlava in modo diretto con una migliore sopravvivenza. Perciò la migliore ipotesi di sopravvivenza avveniva con le due condizioni associate: assunzione di un numero consistente di proteine e un quantitativo ridotto di fosforo [2] (full text). Due situazioni non sempre facilmente coniugabili, ma parliamo di soggetti in dialisi in cui tutti concordiamo che l'introito di proteine deve essere almeno di 1-1.2 g/kg BW/die se non maggiore in caso di dialisi peritoneale.

Ma siamo tutti convinti che la malattia renale cronica non in dialisi e la dialisi sono due monti contigui ma non identici, e che la ridotta somministrazione di proteine con la dieta possa essere utile nei pazienti in Malattia Renale Cronica non ancora in dialisi [3] e non certo in quelli in dialisi. E citiamo in modo plagiaristico l'abstract di una recentissima review di Thilly su NDT [3]:

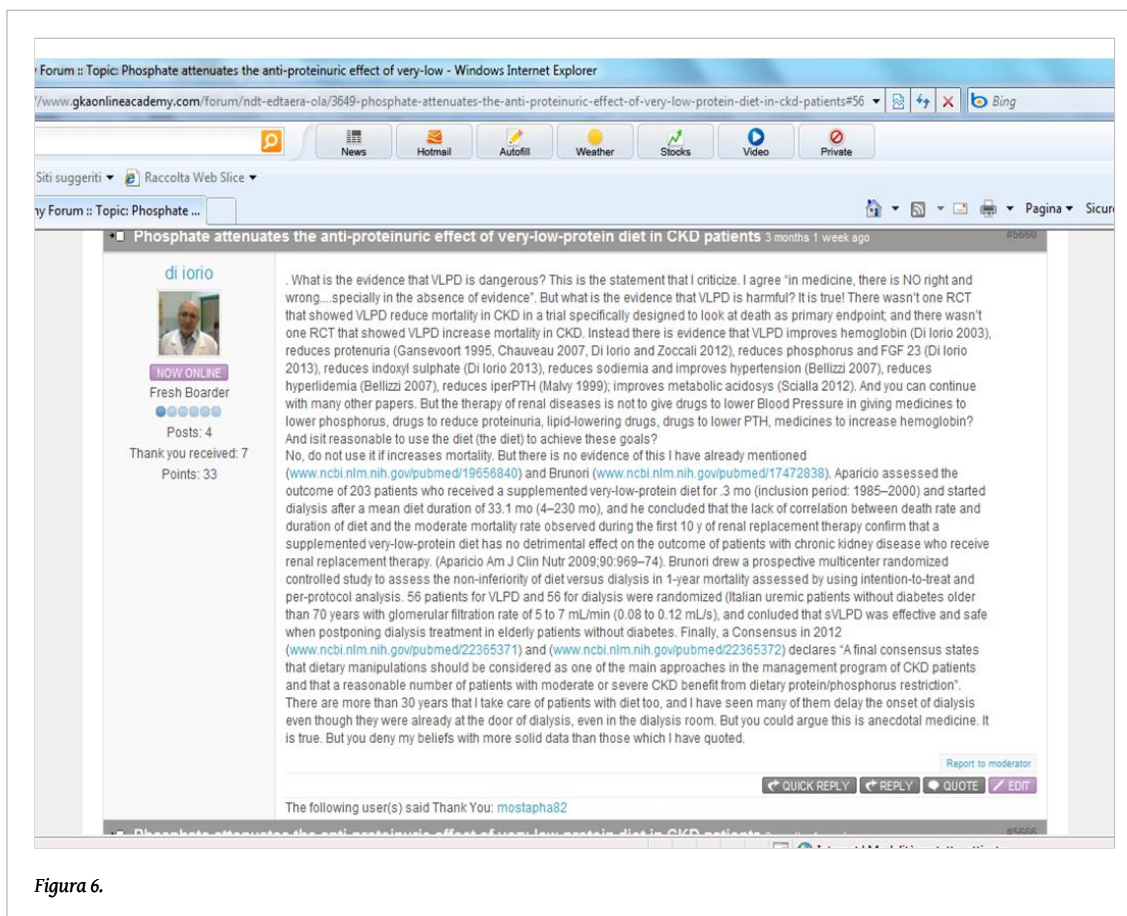


Figura 6.

*“In the mid 1960s, Giordano and Giovannetti were the first to show that LPD, supplemented with essential amino acids to achieve neutral nitrogen balance, was able to reduce almost all uraemic signs and symptoms. By lowering blood urea and other nitrogenous waste products, LPD has favourable effects on secondary hyperparathyroidism, peripheral resistance to insulin, hyperlipidaemia, hypertension and acid-base disorders. For instance, Goraya et al. have shown that a vegetarian diet in CKD patients Stage II (60–90 mL/min) significantly decreased the 8-h urine net acid excretion, potential renal acid load, urine albumin-to-creatinine ratio, urine N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase-to-creatinine ratio and the urine transforming growth factor- $\beta$ -to-creatinine ratio at 30 days, as compared with a control group. They also showed a 30-day greater decrease in systolic blood pressure, plasma and urine excretion of potassium, aldosterone, endothelin and urine excretion of sodium in the vegetarian group. As maintenance dialysis is generally initiated when uraemic symptoms begin, the need to start it may be deferred by LPD. For instance, Walser et al. found that dialysis can be safely deferred by LPD for a median of 1 year after patients reach a glomerular filtration rate (GFR) level of 10 mL/min among non-diabetics and 15 mL/min among diabetics”.*

Infatti, per quanto riguarda il ridotto (o molto ridotto) contenuto di proteine nella dieta, già 52 anni fa Giordano [4] aveva dimostrato in 2 pazienti con avanzata malattia renale che la somministrazione come aminoacidi essenziali di 2 g di azoto accompagnata dall'intake di 2500 kcal consentiva di ridurre l'urea plasmatica e di ottenere un bilancio azotato positivo. Questi dati erano poi confermati dallo stesso autore 2 anni dopo in 8 soggetti con grave malattia renale e in un soggetto sano di controllo che era lo stesso Giordano. Veniva confermato che la somministrazione di una dieta contenente 2.4 g di N (85% as L-essential amino acids) e 2,300-3,100 kcal consentiva, in soggetti con malattia renale grave (range creatininemia 2.6-9 mg/dl), di procrastinare la dialisi e di conservare un bilancio azotato positivo [5]. Bisogna considerare che il follow up era di 40-117 mesi. Subito dopo anche Giovannetti ha confermato i dati di Giordano in 8 pazienti con GFR compreso tra 3 e 6 ml/min [6]. Egli ha somministrato una dieta contenente 1.0-1,5 g N/die, 2000-3000 kcal (per 15-20 giorni); successivamente aminoacidi essenziali (1.74 g N/die), ed infine una dieta a ridotto intake proteico utilizzando l'albumine (2.2 N/day), che contiene proteine ad elevato valore biologiche con basso rapporto fosforo/proteine (1.42 rispetto a 31.52 g del tuorlo). Ovviamente non veniva trascurata la quantità necessaria di energia per permettere un bilancio positivo dell'azoto e quindi anabolismo proteico [6].

Oggi, la somministrazione di un'adeguata quantità di energia è assicurata dall'utilizzo di prodotti, come pane e pasta, aproteici e ipofosforici [7], così che la somministrazione di ridotte (o ridottissime) quote proteiche può evitare la malnutrizione proteica-calorica. Infatti analizzando retrospettivamente 1198 soggetti studiati tra il 2002-2007, con il follow up di almeno due anni, la prevalenza di malnutrizione proteico-calorica (indicata da positività di almeno 3 fattori tra astenia, peso attuale <10% rispetto al peso teorico, BMI<18.5, albuminemia < 3.5 g/dl, Proteina C reattiva > 5 mg/dl in almeno 3 misurazioni, SGA > score 5) risultava presente in 6/212 soggetti (2.8%) affetti da CKD stadio 3-5 e in trattamento con intake proteico di 0.3 g/kg BW/die, in 28/598 soggetti (4.7%) in trattamento con intake proteico di 0.8 g/kg BW/die e in 32/388 soggetti (8.2%) a dieta libera ( $p < 0.001$ ). A tal riguardo anche i dati di Cianciaruso [8] (full text) hanno dimostrato che l'incidenza di malnutrizione calorico-proteica con somministrazione di 0.8 g/kg BW/die di proteine è inferiore al 7% circa.

Sfatato il mito di associazione tra basso intake proteico alta incidenza di malnutrizione bisogna ancora riflettere su qual è il goal del trattamento della CKD. Sicuramente il controllo della ipertensione arteriosa, dell'iperfosforemia, dell'anemia, il trattamento della proteinuria rappresenta il cardine del trattamento farmacologico utilizzato in questi pazienti.

Il controllo, per esempio, dell'ipertensione arteriosa necessita anche di terapia sodiuretica. La dieta contenente 0.3 g/kg BW/die di proteine si è dimostrata capace di ridurre in maniera significativa la sodiuria (conseguenza di ridotto intake di sodio alimentare) in 27/110 pazienti con nefropatia ipertensiva con conseguente riduzione significativa della Pressione arteriosa da  $143\pm 84$  a  $128\pm 78$  mmHg ( $p<0.01$ ) e il numero di farmaci utilizzati da  $2.6\pm 1.1$  a  $1.8\pm 1.1$  ( $p<0.05$ ) [9]. È questa un'osservazione, mai smentita da altri autori, che può far affermare che la dieta 0.3 ha azioni farmacologiche di tipo natriuretico?

Un altro punto da affrontare è il controllo dell'iperfosforemia. La correlazione fosforo-proteine è già stata descritta, sebbene esistono fonti alimentari nascoste di fosforo come gli additivi, il fosforo contenuto nelle bevande [10]. Allo stesso modo il fosforo contenuto nei cibi di derivazione animale è più facilmente assorbibile rispetto a quello contenuto nei vegetali [11] (full text). La dieta contenente 0.3 g/kg BW/die di proteine permette la riduzione della fosforemia del 12 % e del 33 % della fosfaturia rispetto alla dieta 0.6-0.8, riduzioni successive a ridotto intake alimentare di fosforo [12]; così come è capace di ridurre i livelli di FGF23 da  $168\pm 44$  a  $112\pm 28$  pg/ml ( $p<0.0001$ ) [13] (full text) [14]. È questa un'osservazione, confermata dalla letteratura scientifica, che può far affermare che la dieta 0.3 ha azione phosphate-binders?

Un altro cardine della terapia utilizzata nei pazienti con Malattia Renale Cronica è il trattamento dell'anemia. È stato dimostrato che la quantità di eritropoietina necessaria per mantenere l'emoglobina nel target suggerito dalle Linee Guida è ridotta dall'uso di una dieta 0.3, con una riduzione significativa ( $p<0.0001$ ) di circa il 35 % della dose usata nei controlli sottoposti a un intake proteico maggiore [15]. Lo studio concludeva che nella Malattia renale cronica avanzata l'uso della dieta 0.3 riduceva la dose richiesta di eritropoietina e che l'effetto appariva essere dipendente da una miglior correzione dell'iperparatiroidismo secondario [15]. Ancora una volta, è questa un'osservazione, confermata dalla letteratura scientifica, che può far affermare che la dieta 0.3 ha azione correttiva dell'anemia nei soggetti in CKD?

Tutti abbiamo apprezzato i lavori di Remuzzi sull'inibizione del RAAS con il ramipril e la capacità di ridurre in maniera importante la proteinuria nei pazienti [16]. Ma lo stesso Remuzzi ha dimostrato che la dieta iposodica [17] (full text) e la ridotta fosforemia [18] (full text) amplificano gli effetti antiproteinurici del ramipril. Noi abbiamo dimostrato in 99 soggetti in CKD e proteinuria superiore a 2 g, nonostante l'uso associato di ACE-inibitori e sartanici, che la dieta 0.3, riducendo significativamente la fosforemia e la fosfaturia, produce una riduzione anche della proteinuria e che l'effetto antiproteinurico era maggiore per i livelli più bassi di fosforemia e fosfaturia [12]. Tale effetto perdura nel tempo, ma viene perduto con la sospensione della dieta 0.3 [19]. È questa un'osservazione che può far affermare che la dieta 0.3 ha azione anti-proteinurica nei soggetti in CKD?

Allora, è consequenziale che la dieta 0.3 è un presidio terapeutico importante nella cura della Malattia Renale Cronica perché ha la funzione di una poli-pillola, ha cioè capacità di ridurre il carico di sodio (Furosemide?), di ridurre la fosforemia senza sovraccarico né di calcio né di alluminio (fosfati-binder?), ha la capacità di migliorare l'anemia (eritropoietina?), ha la capacità di ridurre la proteinuria (effetto inibitorio sul RAAS?). Tutti questi effetti possono essere sfruttati anche come adiuvanti della stessa terapia farmacologica.

Del resto tutti queste osservazioni sono state confermate e validate da continue revisioni Cochrane [20] [21] [22] [23], dove è stato dimostrato che la riduzione di introito proteico di 0.2 g/kg/die riduce il rischio di morte renale del 50% e prolunga del 41% il tempo di vita renale (in definitiva con introiti proteici più bassi si inizia la dialisi con GFR più basso) [20] [21] e il maggior peso dell'effetto di Low Protein Diet è dovuto alle dieta Very Low Protein



Diet, infatti il n° di pazienti da trattare (NNT) per 1 anno per evitare 1 morte renale era compreso tra 2 e 56 [22] [23].

In conclusione la riduzione dell'intake di proteine, anche per riduzioni fino a 0.3 g/kg BW/die, se correttamente effettuata non aggiunge maggiori rischi (come la malnutrizione) a quelli propri di farmaci comunemente usati nella terapia usuale della CKD.

Recentissimamente Cozzolino ha elaborato un'ipotesi di lavoro che vede un link tra progressione della Malattia Renale Cronica e la triade ipertensione Arteriosa, Proteinuria e Fosforo [24]. Le stesse complicanze di cui abbiamo discusso. Credo che sia opportuno approfondire e correggere. La terapia nutrizionale può aiutare.

Tutta la Redazione del GIN vi augura Buona natale e Felice Anno Nuovo.

## Bibliografia

- [1] Waheed AA, Pedraza F, Lenz O et al. Phosphate control in end-stage renal disease: barriers and opportunities. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Jul 30;
- [2] Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *The American journal of clinical nutrition* 2008 Dec;88(6):1511-8 (full text)
- [3] Thilly N Low-protein diet in chronic kidney disease: from questions of effectiveness to those of feasibility. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Sep;28(9):2203-5
- [4] GIORDANO C [Metabolism in chronic uremia. III. The utilization of endogenous urea in patients with severe renal insufficiency. Preliminary note]. *Bollettino della Societa italiana di biologia sperimentale* 1961 Dec 31;37:1296
- [5] GIORDANO C USE OF EXOGENOUS AND ENDOGENOUS UREA FOR PROTEIN SYNTHESIS IN NORMAL AND UREMIC SUBJECTS. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1963 Aug;62:231-46
- [6] GIOVANNETTI S, MAGGIORE Q A LOW-NITROGEN DIET WITH PROTEINS OF HIGH BIOLOGICAL VALUE FOR SEVERE CHRONIC URAEMIA. *Lancet* 1964 May 9;1(7341):1000-3
- [7] D'Alessandro C, Rossi A, Innocenti M et al. Dietary protein restriction for renal patients: don't forget protein-free foods. *Journal of renal nutrition* : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 2013 Sep;23(5):367-71
- [8] 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. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 Feb;23(2):636-44 (full text)
- [9] Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalog improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney international* 2007 Feb;71(3):245-51
- [10] Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML. Phosphorus, beverages, chronic kidney disease. *Nutrition and Dietary Supplements* 2012;4:67-69
- [11] Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2011 Feb;6(2):257-64 (full text)
- [12] Di Iorio BR, Bellizzi V, Bellasi A et al. Phosphate attenuates the anti-proteinuric effect of very low-protein diet in CKD patients. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Mar;28(3):632-40
- [13] Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S et al. Acute effects of very-low-protein diet on FGF23 levels: a randomized study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2012 Apr;7(4):581-7 (full text)
- [14] Di Iorio BR, Torraca S, Sirico ML et al. Urinary phosphate excretion and fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition* : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 2013 Sep;23(5):e97-8
- [15] Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney international* 2003 Nov;64(5):1822-8
- [16] Ruggenti P, Perna A, Gherardi G et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999 Jul 31;354(9176):359-64
- [17] Vegter S, Perna A, Postma MJ et al. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2012 Jan;23(1):165-73 (full text)
- [18] Zoccali C, Ruggenti P, Perna A et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2011 Oct;22(10):1923-30 (full text)
- [19] Di Iorio BR, Cucciniello E, Martino R et al. [Acute and persistent antiproteinuric effect of a low-protein diet in chronic kidney disease]. *Giornale italiano di nefrologia* : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia 2009 Sep-Oct;26(5):608-15

[20] Fouque D, Wang P, Laville M et al. Low protein diets delay end-stage renal disease in non diabetic adults with chronic renal failure. The Cochrane database of systematic reviews 2000;(2):CD001892

[21] Fouque D, Wang P, Laville M et al. Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults. The Cochrane database of systematic reviews 2001;(2):CD001892

[22] Fouque D, Laville M Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. The Cochrane database of systematic reviews 2009 Jul 8;(3):CD001892

[23] Fouque D, Laville M, Boissel JP et al. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. The Cochrane database of systematic reviews 2006 Apr 19;(2):CD001892

[24] Cozzolino M, Gentile G, Mazzaferro S et al. Blood pressure, proteinuria, and phosphate as risk factors for progressive kidney disease: a hypothesis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 Nov;62(5):984-92

[25] Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2010 Mar;5(3):519-30 (full text)

[26] Bellizzi V, Di Iorio BR, Terracciano V et al. Daily nutrient intake represents a modifiable determinant of nutritional status in chronic haemodialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2003 Sep;18(9):1874-81 (full text)

[27] 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. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2006 Dec;48(6):879-88

[28] Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ et al. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1998 Jun;31(6):954-61

[29] Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. Annals of internal medicine 1996 Apr 1;124(7):627-32

[30] 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. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2007 May;49(5):569-80

EDITORIALI

# Phosphate control in end stage renal disease: barriers and opportunities. Malnutrition: yes or not?



**Biagio Di Iorio**, Lucia Di Micco

Nefrologia, Ospedale "A. Landolfi", Solofra (AV)

Corrispondenza a: Biagio Di Iorio; Nephrology, Ospedale "A. Landolfi", via Melito, I-83029 Solofra (AV), Italy; mail: [br.diiorio@gmail.com](mailto:br.diiorio@gmail.com)

Mail autore corrispondente: [Biagio Raffaele Di Iorio](#)

We read with strong attention and interest the paper by Isakova and colleagues recently published on Nephrology Dialysis Transplantation [1], that accurately analyses difficulties in achieving a tight control of phosphate levels in End-stage renal disease (ESRD) and hemodialysis patients. We are embarrassed and puzzled for the statement of the authors regarding the risk of malnutrition in subjects assuming a reduced phosphate-content diet, which corresponds to a reduced protein-content diet. The authors mention the study of Shinaberger et al that includes more than 30,000 subjects on dialysis followed-up for 36 months and write: "Low pre-dialysis serum phosphorus level in conjunction with a reduced estimated protein intake was associated with an increased risk of death... In this same study, patients whose estimated protein intake increased over time showed the greatest survival, especially when this was associated with a decline in serum phosphorus levels, probably achieved by means of phosphate binders and not dietary restriction" [2] (full text). Finally they warn: "The authors concluded that controlling serum phosphorus levels by restricting dietary protein intake might put patients at risk of protein malnutrition and increased risk of mortality. Given these and similar findings, renal professionals should be mindful of the potential risks of protein over-restriction and could consider tailoring dietary recommendations to leverage the existence of foods with naturally high protein but low in phosphorus, such as egg whites" [25] (full text).

We disagree with Isakova and collaborators and explain our uncertainty as follows. Shinaberger studied changes of phosphate levels and protein intake in hemodialysis patients during the first 6 months of observation, than registered mortality during the following 30 months of the study and observed that basal phosphate levels correlated with mortality with a J-shaped curve relationship, while the ingestion of proteins had a direct correlation with a higher survival. Thus, a better survival was observed when two conditions were present: the ingestion of a significant amount of protein and a reduced quantity of phosphate [2] (full text). These two conditions are not always easily achievable; we are talking about hemodialysis subjects for which we agree that protein intake must be at least 1-1.2 g/kg body weight/day or even higher in peritoneal dialysis patients.

We all believe that dialysis-dependent and not dialysis-dependent kidney insufficiency are different aspects of the same disease and that a reduced protein administration may be

useful in chronic kidney disease patients not yet on dialysis, but certainly not in dialysis patients. We report below the summary of a very recent review published in *Nephrology and Dialysis Transplantation* by Thilly: “*In the mid 1960s, Giordano and Giovannetti were the first to show that LPD, supplemented with essential amino acids to achieve neutral nitrogen balance, was able to reduce almost all uremic signs and symptoms. By lowering blood urea and other nitrogenous waste products, LPD has favorable effects on secondary hyperparathyroidism, peripheral resistance to insulin, hyperlipidaemia, hypertension and acid-base disorders. For instance, Goraya et al have shown that a vegetarian diet in CKD patients stage 2 (60-90 mL/min) significantly decreased the 8-h urine net acid excretion, potential renal acid load, urine albumin-to-creatinine ratio, urine N-acetyl-β-D-glucosaminidase-to-creatinine ratio and the urine transforming growth factor-β-to-creatinine ratio at 30 days, as compared with a control group. They also showed a 30-day greater decrease in systolic blood pressure, plasma and urine excretion of potassium, aldosterone, endothelin and urine excretion of sodium in the vegetarian group. As maintenance dialysis is generally initiated when uremic symptoms begin, the need to start it may be deferred by LPD. For instance, Walser et al found that dialysis can be safely deferred by LPD for a median of 1 year after patients reach a glomerular filtration rate (GFR) level of 10 mL/min among non-diabetics and 15 mL/min among diabetics*” [3].

Already 52 years ago, Giordano showed in two patients with advanced renal failure that the administration of essential aminoacids (two grams of nitrogen) with an energy intake of 2500 kilocalories allowed to reduce plasma urea and to obtain a positive nitrogen balance [4]. These data had been confirmed two years after in subjects with advanced renal insufficiency and in a healthy control (Giordano himself) with a follow-up of 40-117 months. He confirmed that the administration of a diet containing 2.4 grams of nitrogen (85% as L-essential aminoacids) and 2300-3100 kilocalories allowed to postpone dialysis initiation in subjects with severe renal failure (seric creatinine range 2.6-9 mg/dl). Thereafter, also Giovannetti confirmed Giordano’s data using a diet containing 1-1.5 grams of nitrogen per day, 2000-3000 kilocalories (for 15-20 days), followed by essential aminoacids (1.74 grams of nitrogen per day), and finally by a diet containing a reduced protein intake (2.2 grams of nitrogen per day) contained in the albumen, which contains high biological value proteins with a low phosphate-protein ratio (1.42 grams compared to 31.52 grams of egg yolk). Moreover, they also administered an adequate amount of energy to maintain a positive nitrogen balance and protein anabolism [6].

Nowadays, it is possible to ensure an adequate amount of energy with diet, using low-protein and low-phosphate content products such as pasta and bread [7] so that, despite the introduction of small or very small quantity of proteins, it is possible to avoid protein-energy malnutrition. In fact, the administration of hypoproteic pasta and bread may allow the intake of high amounts of calories and low intake of phosphorus [7]. Furthermore we have shown in 27 chronic hemodialysis patients, without recognized risk factors for malnutrition, a day-by-day reduction of whole nutrient intake during interdialytic period, which was mostly relevant in the third interdialytic day [26] (full text).

In a retrospective analysis of 1198 subjects studied from 2002 to 2007, with a follow-up of at least 2 years, protein-energy malnutrition prevalence (indicated by the presence of at least 3 criteria among fatigue, reduction higher 10 % of body weight respect to ideal body weight, body mass index <18.5, serum albumin <3.5 g/dl, C reactive protein >2.5 mg/L in at least 3 determinations, subjective global assessment [SGA] score >5) was present in 6 out of 212 subjects with chronic kidney disease stage 3-5 assuming 0.3 g of proteins/kg body weight/day (2.8%), in 28 out of 598 patients assuming 0.8 g of proteins/kg body weight/day (4.7%), and in 32/388 subjects (8.2%) assuming a free diet (p<0.001). Also Cianciaruso et al showed that the incidence of protein-energy malnutrition was less than 7% in patients on a low-protein diet (0.8 g/kg/body weight/day) [8] (full text).

In fact, when patients are followed by a team consisting of a dietician and a nephrologist to ensure tight control of the adequacy of protein and caloric diet over which the patient's compliance, it is seen that the nutritional status remains well preserved.

The misfortune of the low-protein diet was created with the study Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), which demonstrated a nonsignificant trend in the decline of renal function after the introduction of a low-protein diet [27]. Instead the effects of low-protein diet become highly significant when the primary outcome to consider is the start of dialysis or death [28] [29]. The safety of the diet was confirmed from a recent prospective multicenter study of 112 patients older nondiabetic CKD-5 randomized into 2 groups: one with Very Low Protein Diet (SVLP) (0.3-0.4 g protein/kg/day) and the other with regular dialysis; and the incidence of mortality was similar in both groups; the incidence of hospitalization was lower in the group sVLPD (median follow-up of 26.5 months) [30].

Once assessed that malnutrition is not frequent in patients with chronic kidney disease assuming a low-protein intake, which is the goal of the treatment of chronic kidney disease patients not in dialysis?

Certainly, an optimal control of hypertension, hyperphosphatemia, anemia, and proteinuria is the goal of pharmacological management of these patients.

The control of hypertension need antihypertensive drugs but also natriuretic therapy. It has been shown that a very-low protein diet (0.3 g/kg/body weight/day) significantly reduces urinary sodium excretion from 181±32 to 131±36 mmol/L ( $p<0.01$ ) (as consequence of reduced dietary sodium intake, blood pressure (from 143±84 to 128±78 mmHg;  $p<0.01$ ), and the numbers of antihypertensive drugs (from 2.6±1.1 to 1.8±1.1;  $p<0.05$ ) in 27 out of 110 patients with hypertensive nephropathy [9]. Based on this data, not yet contradicted by other authors, can we assert that very-low protein diet has a natriuretic action?

Regarding the control of phosphate levels, we have already described the relationship between dietary phosphate and proteins. Nevertheless, there are several hidden dietary sources of phosphate, such as additives and phosphate contained in beverages [10]. Moreover, phosphate contained in animal food is more easily absorbed than that contained in vegetables [11] (full text).

A very-low protein diet allows seric phosphate reduction of 12% and urinary phosphate excretion of 33% compared to 0.6-0.8 protein diet [12], it also leads to a reduction of FGF 23 levels from 168±44 to 112±28 pg/ml ( $p<0.0001$ ) [13] (full text) [14]. Can we believe that the very-low protein diet has a phosphate-binder effect?

Another target of chronic kidney disease management is therapy of anemia. It has been shown that erythropoiesis stimulating agents' use to achieve haemoglobin target suggested by guidelines can be significantly reduced of 35% with a very-low protein diet, compared to the doses used in subjects assuming a higher protein intake [15]. The study concluded that using a very-low protein diet in advanced chronic renal failure allowed to reduce erythropoietin dose and that the effect appeared to be dependent from a better control of secondary hyperparathyroidism [15]. These data have been confirmed by other authors; so can we affirm that a very-low protein diet is able to correct haemoglobin levels in chronic kidney disease patients?

We appreciated paper by Remuzzi on Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) inhibition with ramipril and the consequent reduction of proteinuria [16]. Remuzzi himself showed that a low-sodium and low-phosphate content diet increases antiproteinuric effects of ramipril [17] (full text) [18] (full text).

We showed in 99 patients with chronic kidney disease and proteinuria < 2 grams/day treated with ACE inhibitors and sartanics that a very low-protein diet reduced proteinuria along with the reduction of seric and urinary phosphate, and that the antiproteinuric effect was stronger in patients with lower levels of seric and urinary phosphate levels [12] and lasted long but was lost with the interruption of the very low-protein diet [19]. On this basis, can we think that a very low-protein diet may have antiproteinuric effects in subjects with chronic kidney disease?

Finally, we can say that very low-protein diet is an important and versatile therapeutic tool in chronic kidney disease and it can be used to enhance the effects of drugs, such as diuretics (to reduce sodium load), phosphate binders (to lower phosphate levels without increase calcium and aluminium levels), erythropoietin (to increase hemoglobin levels), and RAAS inhibitors (to reduce proteinuria levels). Importantly, all these observations have been confirmed in different systematic reviews published in the Cochrane register [20] [21] [22], that showed that a reduction of protein intake of 0.2 grams/kg of body weight/day lowers the risk of renal death of 50% and prolongs renal life of 41% (postponing dialysis initiation at lowers GFRs), being the very low-protein diet the most effective; in fact, the number needed to treat (to avoid 1 renal death in 1 year) was between 2 and 56 [22] [23].

In conclusion, a reduction of protein intake, until 0.3 grams/kg of body weight per day, if correctly applied, does not add major risks, such as malnutrition, compared to drugs commonly used in the treatment of chronic kidney disease.

## Bibliografia

[1] Waheed AA, Pedraza F, Lenz O et al. Phosphate control in end-stage renal disease: barriers and opportunities. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Jul 30;

[2] Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *The American journal of clinical nutrition* 2008 Dec;88(6):1511-8 (full text)

[3] Thilly N Low-protein diet in chronic kidney disease: from questions of effectiveness to those of feasibility. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Sep;28(9):2203-5

[4] GIORDANO C [Metabolism in chronic uremia. III. The utilization of endogenous urea in patients with severe renal insufficiency. Preliminary note]. *Bollettino della Società italiana di biologia sperimentale* 1961 Dec 31;37:1296

[5] GIORDANO C USE OF EXOGENOUS AND ENDOGENOUS UREA FOR PROTEIN SYNTHESIS IN NORMAL AND UREMIC SUBJECTS. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1963 Aug;62:231-46

[6] GIOVANNETTI S, MAGGIORE Q A LOW-NITROGEN DIET WITH PROTEINS OF HIGH BIOLOGICAL VALUE FOR SEVERE CHRONIC URAEMIA. *Lancet* 1964 May 9;1(7341):1000-3

[7] D'Alessandro C, Rossi A, Innocenti M et al. Dietary protein restriction for renal patients: don't forget protein-free foods. *Journal*

of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 2013 Sep;23(5):367-71

[8] 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. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Feb;23(2):636-44 (full text)

[9] Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney international* 2007 Feb;71(3):245-51

[10] Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML. Phosphorus, beverages, chronic kidney disease. *Nutrition and Dietary Supplements* 2012;4:67-69

[11] Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Feb;6(2):257-64 (full text)

[12] Di Iorio BR, Bellizzi V, Bellasi A et al. Phosphate attenuates the anti-proteinuric effect of very low-protein diet in CKD patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Mar;28(3):632-40

[13] Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S et al. Acute effects of very-low-protein diet on FGF23 levels: a randomized study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Apr;7(4):581-7 (full text)

- [14] Di Iorio BR, Torraca S, Sirico ML et al. Urinary phosphate excretion and fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2013 Sep;23(5):e97-8
- [15] Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney international* 2003 Nov;64(5):1822-8
- [16] Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999 Jul 31;354(9176):359-64
- [17] Vegter S, Perna A, Postma MJ et al. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2012 Jan;23(1):165-73 (full text)
- [18] Zoccali C, Ruggenenti P, Perna A et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011 Oct;22(10):1923-30 (full text)
- [19] Di Iorio BR, Cucciniello E, Martino R et al. [Acute and persistent antiproteinuric effect of a low-protein diet in chronic kidney disease]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2009 Sep-Oct;26(5):608-15
- [20] Fouque D, Wang P, Laville M et al. Low protein diets delay end-stage renal disease in non diabetic adults with chronic renal failure. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000;(2):CD001892
- [21] Fouque D, Wang P, Laville M et al. Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2001;(2):CD001892
- [22] Fouque D, Laville M Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009 Jul 8;(3):CD001892
- [23] Fouque D, Laville M, Boissel JP et al. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006 Apr 19;(2):CD001892
- [24] Cozzolino M, Gentile G, Mazzaferro S et al. Blood pressure, proteinuria, and phosphate as risk factors for progressive kidney disease: a hypothesis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 Nov;62(5):984-92
- [25] Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Mar;5(3):519-30 (full text)
- [26] Bellizzi V, Di Iorio BR, Terracciano V et al. Daily nutrient intake represents a modifiable determinant of nutritional status in chronic haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003 Sep;18(9):1874-81 (full text)
- [27] 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. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 Dec;48(6):879-88
- [28] Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ et al. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1998 Jun;31(6):954-61
- [29] Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Annals of internal medicine* 1996 Apr 1;124(7):627-32
- [30] 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. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 May;49(5):569-80