

OBIETTIVI DELLA DIETA IPOPROTEICA

G. Brunori

S.C. di Nefrologia, Ospedale Santa Chiara, Trento

Objectives of the low-protein diet

The prescription of low-protein diets to patients with chronic kidney disease has several objectives: to lower the dietary phosphorus load and circulating phosphorus and parathyroid hormone levels, and to improve the acid-base control and uremic symptoms while preserving the nutritional status. However, such objectives are always subordinate to the necessity of maintaining adequate calorie intake. An important target of any reduction of dietary protein intake is the delay of renal death and start of dialysis, as demonstrated by several methodologically sound studies and meta-analyses. However, no prospective study has yet confirmed the nephroprotective potential of low-protein diets repeatedly shown in animal models. Such negative results in human studies could be explained by their frequent methodological flaws, as well as by the modest actual reduction of protein intake compared with pre-study levels. The recent Cochrane meta-analysis confirmed that reducing dietary protein intake can delay renal death and dialysis. The Number-to-Treat estimate in the Cochrane meta-analysis (NNT=16) was even better than similar estimates in the statin prevention trials "4S" and "WOSCOPS". (G Ital Nefrol 2008; 25 (Suppl. S42): S14-7)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Low-protein diet,
Start of dialysis,
Chronic kidney
disease,
CRF,
Renal death

PAROLE CHIAVE:

Dieta
ipoproteica,
Inizio dialisi,
Insufficienza
renale cronica,
IRC,
Morte renale

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr. Giuliano Brunori
S.C. di Nefrologia e Dialisi
Ospedale Santa Chiara
Largo Medaglie D'Oro, 9
38100 Trento
e-mail: gcbunori@hotmail.com

INTRODUZIONE

Nel corso degli anni, diversi sono stati gli scopi per i quali si è utilizzata la dieta ipoproteica nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC). In particolare, la dieta ipoproteica è stata proposta per rallentare la progressione dell'insufficienza renale, procrastinare l'inizio del trattamento dialitico e per controllare i sintomi uremici.

GLI SCOPI DELLA DIETA IPOPROTEICA

L'utilizzo della dieta ipoproteica permette di ridurre il carico di fosforo alimentare contenuto nelle proteine, riducendo così i valori di fosforemia e consentendo un buon controllo dei valori di paratormone; riduce il carico di idrogenioni, con conseguente miglior controllo dell'equilibrio acido-base. Inoltre, con un adeguato apporto di calorie (stimato in 35 Kcal/kg di peso corporeo/die), la dieta ipoproteica permette di mantenere un normale stato nutrizionale; vi è infine un possibile effetto di rallentamento della progressione della malattia renale.

Per quest'ultimo punto, i modelli sperimentali hanno dimostrato una sicura efficacia nefroprotettiva del ridotto apporto di proteine; tuttavia, nell'uomo non sono stati confermati i risultati ottenuti nei modelli animali.

Numerosi "trial" hanno cercato di valutare la possibile relazione tra apporto proteico ed effetti protettivi sulla progressione della malattia renale: i numerosi limiti nell'impostazione degli studi, la limitata numerosità dei campioni studiati, i particolari "endpoint" definiti all'inizio degli studi, richiedono una particolare attenzione al momento della valutazione dei risultati. Da un'attenta analisi dei lavori pubblicati in letteratura a partire dal 1974, si evidenzia che oltre 50 pubblicazioni devono essere escluse per la scarsa qualità metodologica (campione della popolazione studiata troppo piccolo oppure studi non controllati): per il sufficiente livello qualitativo, possono essere utilizzate solamente otto pubblicazioni e quattro metanalisi per valutare gli effetti della dieta sulla progressione della malattia renale.

In nessuna di queste analisi si è potuto confermare che l'utilizzo della dieta ipoproteica rallenti, in effetti, la progressione della malattia renale come suggerito dai modelli sperimentali; è stato invece confermato, in

assenza di peggioramenti dello stato nutrizionale, ciò che è noto da tempo, la possibilità di controllare i parametri uremici, ma soprattutto è stata confermata la possibilità di ritardare anche per anni la morte renale e l'entrata del paziente in dialisi.

LE EVIDENZE DELLA LETTERATURA

Il primo lavoro utilizzabile comparso in letteratura è quello di Rosman del 1984 (1), seguito da un secondo studio sempre dello stesso gruppo con un prolungamento del *follow-up* fino a 4 anni di osservazione (2). Le conclusioni evidenziarono una ridotta mortalità renale nel gruppo a dieta ipoproteica (60% vs 30%, $p < 0.025$), con buona *compliance* alla dieta e senza evidenza di segni di malnutrizione.

Anche lo studio di Ihle (3), in 72 pazienti randomizzati a dieta libera o a dieta con 0.4 g di proteine/kg *die*, evidenziò una minore mortalità renale nel gruppo a dieta ipoproteica ($p < 0.05$). I pazienti in dieta mostrarono un calo ponderale, senza tuttavia variazioni nella composizione antropometrica o nei livelli di albumina.

Nello studio di William (4), 95 pazienti furono randomizzati a tre diversi livelli di apporto proteico e di fosforo: lo studio non evidenziò alcuna differenza fra i gruppi di pazienti.

Il Gruppo Cooperativo del Nord Italia valutò un'ampia popolazione, 456 pazienti, con IRC in stadio 3-4 (5). I due gruppi furono randomizzati a 0.6 vs 1.0 g di proteine/kg *die*. I reali apporti furono tuttavia molto simili: 0.78 vs 0.90 g di proteine/kg *die*; la morte renale fu definita come raddoppio della creatinina o come inizio del trattamento dialitico. Il gruppo con minor apporto di proteine evidenziò una non significativa, migliore sopravvivenza renale ($p = 0.059$). La modesta differenza fra i reali apporti proteici può avere in parte falsato il risultato di quest'importante studio.

Nel lavoro di Malvy è stato confrontato l'utilizzo di una dieta di 0.3 g/kg di proteine supplementata con keto- e aminoacidi rispetto ad una dieta di 0.65 g di proteine/kg di peso corporeo. Nello studio furono inseriti 50 pazienti in stadio IRC 4-5 (*clearance* della creatinina < 20 mL/min/1.73 m²). I pazienti furono seguiti fino all'inizio della terapia dialitica o fino a quando la *clearance* della creatinina raggiunse livelli inferiori a 5 mL/min/1.73 m² (6): al termine dell'osservazione non si osservò alcuna differenza nell'incidenza di morte renale.

Lo studio che ha raccolto il maggior numero di pazienti è stato il "MDRD Study", con oltre 800 pazienti arruolati, sebbene il 20% di questi fosse in realtà affetto da nefropatia policistica. In questo studio sono stati valutati, in 4 gruppi di pazienti in stadio 3-4

(Studio A) o solo in stadio 4 (Studio B), sia l'effetto della dieta che dello stretto controllo dei valori pressorri (7).

L'interpretazione dei risultati dello studio "MDRD" è stata gravata da problemi metodologici e, soprattutto, da una mancanza di *compliance* dei pazienti rilevata a posteriori. Il contenuto proteico delle diete assunte è stato, in realtà, più elevato di quello previsto nel protocollo; lo studio è stato inoltre condotto senza l'utilizzo di prodotti ipoproteici.

Nei gruppi dello Studio A non è stato evidenziato nessun beneficio della dieta, mentre nello Studio B i pazienti che avevano ricevuto 0.6 g di proteine/kg *die* hanno dimostrato un più rapido declino della funzione renale rispetto ai pazienti a dieta ipoproteica supplementata (0.3 g di proteine/kg *die*), seppur senza raggiungere la soglia della significatività statistica. La velocità di progressione dell'IRC è stata assunta come lineare; inoltre la *compliance* dei pazienti e l'effetto del trattamento sono stati ritenuti costanti nel tempo. Sotto queste condizioni, si è potuto stimare che, nei pazienti assegnati al gruppo "low protein", il trattamento dialitico sia stato procrastinato di 9.3 anni (8.3 anni nei pazienti assegnati al gruppo "usual protein").

Un'analisi secondaria della popolazione arruolata, valutata mediante l'analisi "per protocol" in funzione dell'introduzione proteica giornaliera, evidenziò invece una differenza statistica significativa fra l'apporto reale di proteine e la morte renale ($p = 0.001$) o il decremento della funzione renale ($p = 0.011$): per ogni 0.2 g di proteine/kg *die* di minor apporto giornaliero, si osservò un minor calo della funzione renale e un 49% di riduzione della morte renale (8), oltre ad un incremento significativo della bicarbonatemia e a una riduzione significativa di azotemia e fosforemia.

Tra i problemi metodologici del "MDRD Study", l'uso di ACE-inibitori può aver reso difficile la valutazione dei benefici della dieta, mentre il calo del GFR nei primi 4 mesi può aver mascherato un eventuale effetto sulla progressione da parte della dieta. La durata dello studio è stata poi di soli 2.2 anni: troppo breve (a parità di tempo neppure lo studio DCCT avrebbe ottenuto risultati significativi).

Infine, il lavoro pubblicato da Di Iorio (9) ha valutato, in un altro gruppo di 10 pazienti, l'effetto sul fabbisogno di eritropoietina in 10 pazienti randomizzati a dieta supplementata (0.3 g di proteine/kg *die*) vs l'uso di una dieta con apporto di 0.6 g di proteine/kg *die*. Il fabbisogno di Epo si ridusse significativamente nei pazienti a dieta supplementata: questa riduzione si rivelò essere inversamente correlata ai livelli di paratormone, probabilmente ridotti per il modesto apporto alimentare di fosforo con questo tipo di dieta e per l'effetto chelante sul fosforo dovuto ai sali

di calcio contenuti nella miscela di ketoanaloghi.

Più recentemente uno studio prospettico randomizzato controllato ha valutato l'efficacia della dieta supplementata nei pazienti anziani (>70 anni) con IRC in stadio 5 (10). Centododici pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: uno iniziava la dialisi a valori di filtrato renale tra 5 e 7 mL/min (calcolato come media della clearance della creatinina e dell'urea), mentre il secondo iniziava una dieta supplementata. I pazienti nel gruppo dieta hanno potuto iniziare il trattamento dialitico in media 10 mesi dopo l'inizio della dieta; inoltre, in questa popolazione, la morbilità è risultata significativamente più bassa rispetto ai pazienti avviati alla dialisi. Il buon controllo dei sintomi uremici con questo tipo di dieta ha permesso di posticipare l'inizio della terapia dialitica, che è stata iniziata con valori di GFR di 4.3 mL/min, un valore ben inferiore a quanto suggerito dalle attuali Linee Guida.

Al fine di meglio valutare i risultati ottenuti dagli studi sopra riportati, sono state eseguite quattro meta-analisi: il criterio utilizzato per l'analisi statistica è stata la morte renale, intesa come decesso del paziente, necessità d'iniziare la terapia sostitutiva dialitica oppure perdita della funzione renale.

Per effettuare la meta-analisi, sono stati utilizzati i dati di 1494 pazienti (753 appartenenti al gruppo dieta ipoproteica e 741 al gruppo controllo), rappresentativi di tutta la popolazione riportata negli studi riportati in precedenza (11). Il risultato evidenzia una riduzione del 39% di morte renale in pazienti trattati con dieta ipoproteica ($p < 0.001$).

Un'ulteriore analisi effettuata da Kasiske (12) per valutare l'efficacia della dieta ipoproteica sul GFR su oltre 1900 pazienti ha evidenziato un effetto protettivo della dieta ipoproteica: l'analisi ha evidenziato che il decremento del GFR è risultato, nei pazienti trattati con dieta ipoproteica, inferiore di 0.53 mL/min/1.73m²/anno ($p < 0.05$).

CONCLUSIONI

Nel 2006 sono pubblicati i risultati della metanalisi Cochrane, che ha contribuito a fornire lo spunto per

questo lavoro cooperativo di revisione della letteratura. I risultati di questa metanalisi rappresentano le conclusioni ideali sull'opportunità di ridurre l'apporto di proteine nei pazienti con IRC. Dalla metanalisi Cochrane emerge, infatti, che 16 pazienti devono essere trattati con una dieta ipoproteica (NNT, "Number Needed to Treat") per "salvare" un paziente per anno dalla morte renale e dall'entrata in dialisi (range NNT: 2-56): un valore che è migliore di quello riportato nello studio sull'efficacia delle statine nello studio "4S" (NNT = 30) o nello studio di prevenzione primaria "WOSCOPS" ("West of Scotland Coronary Prevention Study", NNT = 111) (13).

RIASSUNTO

Numerosi sono gli obiettivi per i quali prescrivere una dieta ipoproteica nei pazienti con IRC: tra gli altri, ridurre il carico di fosforo alimentare, la fosforemia e, indirettamente, i livelli di paratormone, oltre a migliorare il controllo dell'equilibrio acido-base e controllare i sintomi uremici senza peggiorare lo stato nutrizionale. Tali obiettivi sono sempre subordinati alla necessità di un'adeguata assunzione di calorie. Obiettivo importante della riduzione dell'apporto di proteine è ritardare la morte renale e l'entrata in dialisi, come stato ampiamente dimostrato in numerosi studi e metanalisi di adeguato livello metodologico. Nessuno degli studi finora condotti ha invece confermato l'efficacia nefroprotettiva del ridotto apporto di proteine più volte dimostrata nei modelli sperimentali, anche a causa dei limiti metodologici e della modesta riduzione reale delle proteine assunte rispetto a quanto previsto. Anche la recente metanalisi Cochrane ha confermato la possibilità di ritardare la morte renale e l'entrata in dialisi riducendo l'apporto di proteine con la dieta: il valore di NNT così stimato (NNT: "Number to Treat") è addirittura migliore di quello riportato negli studi di prevenzione con statine "4S" e "WOSCOPS".

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Rosman JB, ter Wee PM, Meijer S, Piers-Becht TP, Sluiter WJ, Donke AJ. Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984; 2: 1291-6.
2. 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.
3. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA,

- Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Eng J Med* 1989; 321: 1773-7.
4. Williams PS, Stevens ME, Fass G, Irons L, Bone IM. Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial. *Q J Med* 1991; 81: 837-55.
 5. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Bucciatti G, Redaelli B, Gaiangrande 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.
 6. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivt H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 481-6.
 7. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Eng J Med* 1994; 330: 877-84.
 8. Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2426-39.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Fouque D, Wang P, Laville M, Bossel JP. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1986-92.
 12. Kasiske BL, Lakatua JD, 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* 1989; 31: 954-61.
 13. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD001892.